



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

2024 / том 21 / № 5

Online-версия журнала
www.pedpharma.ru



2024

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., академик РАН

Заместитель главного редактора

Сайгитов 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

Верстка

Игнащенко Ф.А.

Корректор

Претро Э.Р.

Перевод

Кравченко А.А., Сладков Д.Г.

Адрес редакции

119296, г. Москва, ул. Вавилова, д. 54,

корп. 4, помещ. 4/1

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, Республика Узбекистан), д.м.н., проф.

Байко С.В. (Минск, Республика Беларусь), 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., академик 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.

Волгина С.Я. (Казань), д.м.н., проф.

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

Вурал М. (Стамбул, Турция), проф.

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

Джамбекова Г.С. (Ташкент, Республика Узбекистан), д.м.н., проф.

Караченцова И.В. (Москва), к.м.н.

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

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

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

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, Республика Таджикистан), д.м.н., проф.

Налётов А.В. (Донецк), д.м.н., проф.

Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.

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

Пашков А.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Поп Т. (Клуж-Напока, Румыния), проф.

Рахманина Н. (Вашингтон, США), проф.

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

Сибирская Е.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

Солдатова Г.У. (Москва), д.п.н., проф.

Сомех Э. (Холон, Израиль), 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.

Хавкин А.И. (Москва), 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»

119296, г. Москва, ул. Вавилова,

д. 54, корп. 4, помещ. 4/1

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 30.10.2024
Тираж 3000 экземпляров.
Подписной индекс в каталоге ООО «Урал-Пресс Округ» — 88005. Свободная цена.



ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТОМ 21 / № 5 / 2024

СОДЕРЖАНИЕ

ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

396 Л.С. Намазова-Баранова

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

396 А.Х. Ибишева, М.Р. Шахгиреева, Л.С. Успанова, А.Б. Хильдихароева, Л.В.-М. Джабраилова, К.Е. Эфендиева, Л.С. Намазова-Баранова

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У ШКОЛЬНИКОВ ЧЕЧЕНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ: РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

408 А.Х. Ибишева, М.Р. Шахгиреева, С.А. Шамсадова, Л.С. Успанова, А.Б. Хильдихароева, Л.В.-М. Джабраилова, К.Е. Эфендиева

РОЛЬ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ПРОГРАММ В ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ШКОЛЬНИКОВ ЧЕЧЕНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

417 К.Е. Эфендиева, Ю.Г. Левина, В.Г. Калугина, Е.А. Вишнева, А.А. Алексеева, К.С. Волков, П.А. Левин, Л.С. Намазова-Баранова

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К ПИЩЕВЫМ АЛЛЕРГЕНАМ ИЗ ГРУППЫ «БОЛЬШОЙ ВОСЬМЕРКИ» У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ФЕНОТИПОМ: ОДНОМОМЕНТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

432 А.О. Затолокина, Т.В. Белоусова, С.А. Лоскутова, Н.Е. Блажитко

ЗНАЧЕНИЕ КОЖНОГО СИНДРОМА В ПЕРВИЧНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

440 Е.А. Вишнева, Д.С. Чемакина, Ю.Г. Левина, К.Е. Эфендиева, В.Г. Калугина, А.А. Алексеева, Л.Р. Селимзянова, Е.В. Кайтукова, В.А. Баранник

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДОСТИЖЕНИЮ КОНТРОЛЯ НАД РАСПРОСТРАНЕННЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ЗДОРОВЬЯ У МЛАДЕНЦЕВ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЫСОКОГИДРОЛИЗОВАННЫХ И АМИНОКИСЛОТНЫХ ФОРМУЛ

449 З.К. Симавонян, Т.Т. Валиев, М.И. Савельева, Ш.П. Абдуллаев, С.Р. Варфоломеева

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ МЕТОТРЕКСАТ-АССОЦИИРОВАННОЙ ТОКСИЧНОСТИ В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ НА ОСНОВАНИИ МЕТОДОВ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ

455 А.И. Хавкин, Н.М. Богданова, А.В. Налетов, М.А. Мацынина, М.И. Ерохина

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА И МОЛОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ

462 А.В. Налетов, А.И. Хавкин, А.Н. Мацынин

СУХОФРУКТЫ — ВАЖНЫЙ КОМПОНЕНТ ДИЕТОТЕРАПИИ

НОВОСТИ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

468 ЖУРНАЛ «ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ» ВКЛЮЧЕН В SCOPUS

468 FDA ОДОБРИЛО ЛЕКАРСТВО ПРОТИВ БОЛЕЗНИ НИМАННА – ПИКА, ТИП С

468 FDA ОДОБРИЛО НОВОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОФИЛИИ А ИЛИ В

469 ВАКЦИНА ОТ ОСПЫ БЕЗЪЯН ОДОБРЕНА ДЛЯ ПОДРОСТКОВ В ЕС

ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

470 Л.С. Намазова-Баранова, Н.В. Устинова, Е.В. Кайтукова, Г.А. Каркашадзе, Е.А. Горбунова
ПИЛОТНЫЙ ПРОЕКТ «РАННЕЕ ВЫЯВЛЕНИЕ РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА И ДРУГИХ НАРУШЕНИЙ НЕЙРОРАЗВИТИЯ»

Pediatric Pharmacology



The Union
of Pediatricians
of Russia

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

Saygıtoev 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

Arkhotuk 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

Designer

Ignashchenko F.A.

Proof-reader

Pretro E.R.

Translator

Kravchenko A.A., Sladkov D.G.

Correspondence address

Unit 4/1, 54–4 Vavilova Street, 119296,

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, Republic of Uzbekistan),
PhD, professor

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

Baiko S.V. (Minsk, Republic of Belarus), PhD, prof.

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, Republic of Moldova), PhD

Dzhambekova G.S. (Tashkent, Republic
of Uzbekistan), PhD, prof.

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

Karachentsova I.V. (Moscow), MD, PhD

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

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

Kitarova G.S. (Bishkek, Republic of 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

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

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

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

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

Nalyotov A.V. (Donetsk), PhD, professor

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

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

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

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

Poliyakov 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

Sibirskaya E. (Moscow), MD, PhD, professor

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

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

Soldatova G.Ur. (Moscow), PhD, prof.

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

Surkov A.N. (Moscow), PhD

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

Tufatulin 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

Volgina S.Ya. (Kazan'), PhD, prof.

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 LLG

Unit 4/1, 54–4 Vavilova Street,
119296, 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 surveillance 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 30.10.2024

Circulation 3000 copies.

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



EDITOR'S NOTE

- 308 Leyla S. Namazova-Baranova

ORIGINAL ARTICLES

- 397 Aset Kh. Ibisheva, Madina R. Shakhgireeva, Linda S. Uspanova, Asya B. Khildikharoeva, Linda V.-M. Dzhabrailova, Kamilla E. Efendieva, Leyla S. Namazova-Baranova
BRONCHIAL ASTHMA AMONG CHECHEN REPUBLIC SCHOOLCHILDREN: REGIONAL FEATURES
- 408 Aset Kh. Ibisheva, Madina R. Shakhgireeva, Saihat A. Shamsadova, Linda S. Uspanova, Asya B. Khildikharoeva, Linda V.-M. Dzhabrailova, Kamilla E. Efendieva
THE ROLE OF EDUCATIONAL PROGRAMS IN THE TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA IN SCHOOLCHILDREN OF THE CHECHEN REPUBLIC
- 417 Kamilla E. Efendieva, Julia G. Levina, Vera G. Kalugina, Elena A. Vishneva, Anna A. Alekseeva, Konstantin S. Volkov, Pavel A. Levin, Leyla S. Namazova-Baranova
THE PREVALENCE OF SENSITIZATION TO FOOD ALLERGENS FROM THE GROUP OF "BIG EIGHT" IN CHILDREN WITH ATOPIC PHENOTYPE: CROSS-SECTIONAL STUDY

CLINICAL CASE

- 432 Anastasia O. Zatolokina, Tamara V. Belousova, Svetlana A. Loskutova, Nataliya E. Blagitko
THE IMPORTANCE OF THE SKIN SYNDROME IN THE PRIMARY DIAGNOSIS OF CONNECTIVE TISSUE DISEASES IN CHILDREN: CASE REPORT

REVIEW

- 440 Elena A. Vishneva, Darya S. Chemakina, Yulia G. Levina, Kamilla E. Efendieva, Vera G. Kalugina, Anna A. Alekseeva, Liliya R. Selimzyanova, Elena V. Kaitukova, Vladimir A. Barannik
MODERN APPROACHES TO ACHIEVING CONTROL OVER COMMON HEALTH DISORDERS IN INFANTS: THE EFFECTIVENESS OF EXTENSIVELY HYDROLYZED AND AMINO ACID FORMULAS
- 449 Zarui K. Simavonyan, Timur T. Valiev, Marina I. Savelyeva, Sherzod P. Abdullaev, Svetlana R. Varfolomeeva
POSSIBILITIES OF PREDICTING METHOTREXATE-ASSOCIATED TOXICITY IN ONCOHEMATOLOGY BASED ON MOLECULAR GENETIC TESTING METHODS
- 455 Anatoly I. Khavkin, Natalia M. Bogdanova, Andrew V. Nalyotov, Maria A. Matsynina, Maria I. Erokhina
INFLAMMATORY BOWEL DISEASES AND DAIRY PRODUCTS
- 462 Andrew V. Nalyotov, Anatoly I. Khavkin, Alexander N. Matsynin
DRIED FRUITS ARE AN IMPORTANT COMPONENT OF DIET THERAPY

NEWS OF PEDIATRIC PHARMACOLOGY

- 468 **THE JOURNAL OF PEDIATRIC PHARMACOLOGY IS INCLUDED IN SCOPUS**
- 468 **THE FDA HAS APPROVED A DRUG AGAINST NIEMANN-PICK DISEASE, TYPE C**
- 468 **THE FDA HAS APPROVED A NEW TREATMENT FOR HEMOPHILIA A OR B**
- 469 **THE MONKEYPOX VACCINE IS APPROVED FOR ADOLESCENTS IN THE EU**

FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA

- 470 Leyla S. Namazova-Baranova, Natalia V. Ustinova, Elena V. Kaytukova, Georgii A. Karkashadze, Edeta A. Gorbunova
EARLY DIAGNOSIS OF AUTISM SPECTRUM DISORDERS AND OTHER NEURODEVELOPMENTAL DISEASES: PILOT PROJECT



Уважаемые коллеги, дорогие друзья!

Два месяца остается до конца нынешнего года, но подводить итоги мы пока не будем, а попробуем поговорить на те темы, которые редко являлись объектом нашего обсуждения. В этом контексте очень рекомендуем ознакомиться с прекрасными публикациями докторов З.К. Симавонян и соавторов (по возможности прогнозирования метотрексат-ассоциированной токсичности в детской онкогематологии), А.Х. Ибишевой с коллегами (по региональной эпидемиологии бронхиальной астмы в Чеченской Республике и эффективности образовательных программ для таких детей), А.И. Хавкина с соавторами (по применению молочных продуктов у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника), А.В. Налетова и соавторов (по вкладу сухофруктов в эффективную диетотерапию), Е.А. Вишневой с коллегами (по эффективности высокогидролизированных и аминокислотных молочных смесей), А.О. Затолокиной с соавторами (по особенностям диагностики склеродермии). Не пропустите и объемную информацию по результатам одномоментного исследования распространенности сенсибилизации к пищевым аллергенам у детей с атопическим фенотипом, проживающих в Московской агломерации, а также новости педиатрической фармакологии. В этом номере мы анонсировали старт пилотного проекта «Раннее выявление расстройств аутистического спектра и других нарушений нейроразвития», о промежуточных результатах которого будем вас оперативно информировать.

Так что приятного прочтения, коллеги!

**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**

Dear colleagues and friends!

It is just two months till the end of the year, however, we will not sum up the results yet but we will try to cover such topics that rarely were in dispute. Hence, we highly recommend you take a look at excellent publications of different doctors, such as: Z.K. Simavonyan et al. (on predictability of methotrexate-associated toxicity in pediatric oncology), A.Kh. Ibisheva et al. (on regional epidemiology of bronchial asthma in Chechen Republic and educational programs' efficacy in such children), A.I. Khavkina et al. (on implementation of dairy products in patients with inflammatory bowel disease), A.V. Naletova et al. (on dry fruits role in effective diet therapy), E.A. Vishneva et al. (on extensively hydrolyzed and amino acid milk formulas' efficacy), A.O. Zatolokina et al. (on features of scleroderma diagnosis). Do not miss the extensive data on the results of cross-sectional study about the prevalence of food allergens sensitization in children with atopic phenotype living in Moscow metropolitan area, as well as pediatric pharmacology news. We have announced the launch of the pilot project «Early detection of autism spectrum disorders and other neurodevelopmental disorders» in this journal. We will inform you timely about all partial results.

Enjoy the reading!

**With respect,
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, М.Р. Шахгиреева¹, Л.С. Успанова¹, А.Б. Хильдихароева¹,
Л.В.-М. Джабраилова¹, К.Е. Эфендиева², Л.С. Намазова-Баранова^{2, 3}

¹ Республиканская детская клиническая больница им. Е.П. Глинки, Грозный, Российская Федерация

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

³ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Бронхиальная астма у школьников Чеченской Республики: региональные особенности

Автор, ответственный за переписку:

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

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

Обоснование. Повсеместный рост распространенности аллергических болезней является актуальной проблемой современной педиатрии. **Цель исследования** — изучить клинко-эпидемиологические особенности бронхиальной астмы (БА) у школьников Чеченской Республики. **Методы.** Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе с помощью опросника ISAAC проанкетированы 3398 детей. Обследуемые представлены 2 возрастными группами: 1-я группа — 7–8 лет ($n = 1331$), 2-я группа — 13–14 лет ($n = 2067$). Вторым этапом исследования включал в себя клинко-диагностическое обследование детей с астмаподобными симптомами, рандомизированно отобранных по результатам анкетирования ($n = 52$), — 34 первоклассника и 18 восьмиклассников. **Результаты.** По результатам первого этапа исследования, симптомы БА по итогам опроса зафиксированы у 18,4% (625) детей, больше в старшей возрастной группе. Сравнительный анализ распространенности симптомов БА выявил превалирование симптомов у горожан ($p < 0,05$). БА в ходе клинко-диагностического этапа была диагностирована только у 46,3% (37) из тех детей, которые ответили положительно на вопросы о наличии симптомов и/или установленного диагноза БА. Статистически значимых различий в возрастных группах на втором этапе исследования выявлено не было. Гендерных различий на обоих этапах не зарегистрировано. Наиболее высокая распространенность верифицированной БА зафиксирована у жителей города. Анализ спектра сенсibilизации у детей с изолированной БА в Чеченской Республике выявил преобладание чувствительности к бытовым аллергенам (клещи домашней пыли — *D. pteronyssinus*, *D. farinae*) в сочетании с аллергическим ринитом к пыльцевым (амброзия полыннолистная, тимофеевка луговая). **Заключение.** Таким образом, результаты нашего исследования согласно программе ISAAC выявили высокую распространенность симптомов БА у школьников Чеченской Республики на первом этапе, однако результаты второго этапа исследования подтвердили диагноз БА менее чем у половины из тех, кто считал, что страдает этой болезнью. Это свидетельствует о том, что диагностика аллергии не может быть основана только на анализе данных анкет и требует клинко-диагностической верификации. Выявленные региональные особенности структуры сенсibilизации позволят практикующим врачам проводить экономически оптимальную диагностику БА у детей, проживающих на территории Чеченской Республики.

Ключевые слова: бронхиальная астма, школьники, Чеченская Республика

Для цитирования: Ибишева А.Х., Шахгиреева М.Р., Успанова Л.С., Хильдихароева А.Б., Джабраилова Л.В.-М., Эфендиева К.Е., Намазова-Баранова Л.С. Бронхиальная астма у школьников Чеченской Республики: региональные особенности. *Педиатрическая фармакология*. 2024;21(5):397–407. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i5.2814>

ОБОСНОВАНИЕ

Бронхиальная астма (БА) — одно из самых распространенных хронических заболеваний у детей [1].

Согласно результатам исследований, во всем мире отмечается неуклонный рост распространенности БА в детской популяции [2].

Проведенные исследования демонстрируют высокую вариабельность частоты симптомов аллергии в разных странах мира [3].

По результатам Международного исследования бронхиальной астмы и аллергии у детей (International Study of Asthma and Allergies in Childhood; ISAAC), наличие астмаподобных симптомов установлено у 11,1–11,6% детей 7–8 лет и 13,2–13,7% 13–14 лет [4]. По данным исследования, проведенного согласно протоколу «Глобальная сеть по аллергии и астме в Европе» (Global Allergy and Asthma European Network; GA2LEN), у детей

15–18 лет распространенность симптомов БА составила 19,9 и 7,2% [4].

По данным некоторых авторов, к 2025 г. ожидается увеличение числа больных БА на 100 млн [5].

Актуальным является изучение распространенности аллергических болезней у детей, проживающих в пределах одного небольшого региона и в различных условиях, с целью дальнейшей разработки стратегии предупреждения этих заболеваний.

Цель исследования

Изучить клинко-эпидемиологические особенности БА у школьников Чеченской Республики.

МЕТОДЫ

Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе по опроснику ISAAC проанкетированы 3398 детей.

Учитывая, что дебют БА приходится на два возрастных периода, исследование ISAAC проводится у двух возрастных групп: 1-я группа — первоклассники 7–8 лет ($n = 1331$), 2-я группа — восьмиклассники 13–14 лет ($n = 2067$). На втором этапе исследования проводилась верификация диагноза рандомизированно отобранными детям ($n = 80$) с симптомами аллергии по результатам анкетирования, у 52 из которых зарегистрированы астмаподобные симптомы, в том числе у 34 (65,4%) первоклассников и 18 (34,6%) восьмиклассников. Всем пациентам проводились сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование, определение сенсibilизации *in vivo* — выявление кожной чувствительности к аллергенам с использованием стандартных пыльцевых, бытовых, эпидермальных и пищевых аллергенов производства НИИ вакцин и сывороток им. И.М. Мечникова, Ставропольского НИИ вакцин и сывороток и *in vitro* — определение уровня циркулирующих в сыворотке крови аллерген-специфических антител IgE, компонент-разделенная алергодиагностика методом непрямой иммунофлуоресценции на автоматическом анализаторе ImmunoCAP, исследование общего IgE, оценка функции внешнего дыхания (ФВД) на аппарате CareFusion, определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе с помощью портативного анализатора NObreath, консультация смежных специалистов при необходимости.

Дизайн исследования

Одномоментное популяционное исследование.

Условия проведения исследования

Исследование проводилось на базе Республиканской детской клинической больницы им. Е.П. Глинки МЗ ЧР в 2021–2022 гг.

Критерии соответствия

Критерии включения в первый этап исследования:

- возраст детей 7–8 лет, 13–14 лет;
- подписанное родителем / законным представителем информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения во второй этап исследования:

- возраст детей 7–8 лет, 13–14 лет;
- наличие симптомов БА по опроснику ISAAC;
- подписанное родителем / законным представителем информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Целевые показатели исследования

Дополнительные показатели исследования

Всем детям проводилась консультация аллерголога-иммунолога.

Статистические процедуры

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, хи-квадрат с поправкой Йетса 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 коэффициентом фи (ϕ).

Aset Kh. Ibisheva¹, Madina R. Shakhgireeva¹, Linda S. Uspanova¹, Asya B. Khildikharoeva¹, Linda V.-M. Dzhabrailova¹, Kamilla E. Efendieva^{2, 3}, Leyla S. Namazova-Baranova^{2, 3}

¹ Republican Children's Clinical Hospital named after E.P. Glinka, Grozny, Russian Federation

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

Bronchial Asthma among Chechen Republic Schoolchildren: Regional Features

Background. The widespread increase in allergic diseases incidence is crucial issue of modern pediatrics. **Objective.** The aim of the study is to analyze the clinical and epidemiological features of bronchial asthma (BA) in schoolchildren of Chechen Republic. **Methods.** The study included two stages. 3398 children were surveyed via ISAAC questionnaire at the first stage. All participants were represented by 2 age groups: group 1 — 7–8 years old ($n=1331$), group 2 — 13–14 years old ($n=2067$). The second study phase covered clinical and diagnostic examination of children with asthma-like symptoms, enrolled by questionnaire ($n=52$) — 34 first-graders and 18 eighth-graders. **Results.** BA symptoms were recorded in 18.4% (625) of children (mostly in the older age group) according to the first stage results. Comparative analysis of the BA symptoms has revealed their prevalence in urban residents ($p<0.05$). BA was diagnosed in only 46.3% (37) of children during the clinical diagnostic stage. There were no statistically significant differences in age groups at the second stage of the study. No gender differences were revealed at both stages. The highest prevalence of verified BA was recorded in urban residents. Sensitization spectrum analysis in children with isolated BA in Chechen Republic has revealed predominance of domestic allergens sensitivity (house dust mites — *D. pteronyssinus*, *D. farinae*) and allergic rhinitis to pollen (ragwort, herd grass). **Conclusion.** Thus, our study results (according to the ISAAC program) have shown high prevalence of BA symptoms in schoolchildren of Chechen Republic at the first stage, however, the second stage indicated that allergy diagnosis cannot be based only on the questionnaire data and requires clinical and diagnostic verification. The identified regional features of the sensitization spectrum will allow physicians to perform economically optimal diagnosis of BA in children living in Chechen Republic.

Keywords: bronchial asthma, schoolchildren, Chechen Republic

For citation: Ibisheva Aset Kh., Shakhgireeva Madina R., Uspanova Linda S., Khildikharoeva Asya B., Dzhabrailova Linda V.-M., Efendieva Kamilla E., Namazova-Baranova Leyla S. Bronchial Asthma among Chechen Republic Schoolchildren: Regional Features. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(5):397–407. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i5.2814>

Этическая экспертиза

План исследования с этическим комитетом не согласовывали, так как использовали анкету, ранее многократно применявшуюся на территории Российской Федерации. Участие в исследовании допускалось только после получения информированного добровольного согласия законного представителя пациента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики выборки (групп) исследования

Данные обследуемых детей на обоих этапах анализировались в подгруппах в зависимости от возраста, пола и места жительства.

По опроснику ISAAC проанкетированы 3398 детей двух возрастных групп: 7–8 лет — 61% (2067), 13–14 лет — 39% (1331). Мальчиков среди респондентов было чуть больше, чем девочек — 50,4% (1712) и 49,6% (1686) соответственно. Детей, проживающих в городе, выявлено 54,6% (1855), а в сельской местности — 45,4% (1543).

Среди обследованных 80 рандомизированно отобранных респондентов с симптомами аллергии 57,5% (46) —

дети 7–8 лет, 42,5% (34) — 13–14 лет. Анализ гендерной принадлежности выявил, что девочек было 44% (35), мальчиков — 56% (45). Жителей города среди обследованных зарегистрировано больше — 57,5% (46), тогда как в сельской местности проживало 42,5% (34) детей.

Основные результаты исследования

Результаты анкетирования

По результатам анкетирования симптомы БА зафиксированы у 18,4% (625) детей: 14,2% (189) — 7–8 лет и 21,1% (436) — 13–14 лет. Анализ распространенности симптомов БА также выявил, что тяжелое течение заболевания (более 12 приступов затрудненного дыхания в течение последних 12 мес) отмечалось только у 1,7% (4) опрошенных (табл. 1). Сравнительный анализ распространенности симптомов БА выявил, что они чаще встречались у горожан — 20,4% (378) детей, чем у сельских жителей — 16,0% (247) детей ($p < 0,05$). Статистически значимых гендерных различий не зарегистрировано.

На втором этапе исследования проводилась верификация диагноза согласно актуальным клиническим рекомендациям по БА [2].

Таблица 1. Распространенность симптомов бронхиальной астмы у школьников Чеченской Республики

Table 1. Prevalence of bronchial asthma symptoms in schoolchildren of Chechen Republic

Симптомы	1-я группа (7–8 лет) $n = 1331$	2-я группа (13–14 лет) $n = 2067$	Всего $n = 3398$	P
Свистящее дыхание в течение жизни	170 (12,8%)	330 (16,0%)	500 (14,7%)	0,0098*
Свистящее дыхание в течение последних 12 мес	67 (5,0%)	163 (7,9%)	230 (6,8%)	0,001*
1 приступ затрудненного свистящего дыхания в течение последних 12 мес	36 (53,7%)	63 (38,7%)	99 (43,0%)	0,096**
2–3 приступа затрудненного свистящего дыхания в течение последних 12 мес	22 (32,8%)	67 (41,1%)	89 (38,7%)	
От 4 до 12 приступов затрудненного свистящего дыхания в течение последних 12 мес	7 (10,4%)	31 (19,0%)	38 (16,5%)	
Более 12 приступов затрудненного свистящего дыхания в течение последних 12 мес	2 (3,0%)	2 (1,2%)	4 (1,7%)	
Частота приступов затрудненного свистящего дыхания в течение последних 12 мес:				0,0016***
• реже 1 раза в неделю	51 (3,8%)	112 (5,4%)	163 (4,8%)	
• 1 раз в неделю или чаще	8 (0,6%)	34 (1,6%)	42 (1,2%)	
Тяжелый приступ затрудненного дыхания с ограничением речи до произнесения 1–2 слов между вдохами в течение последних 12 мес	22 (1,7%)	76 (3,7%)	98 (2,9%)	0,0003*
Врачебно-диагностированная астма когда-либо	16 (1,2%)	81 (3,9%)	97 (2,9%)	< 0,0001*
Свист или хрип в груди во время или после физической нагрузки в течение последних 12 мес	119 (8,9%)	214 (10,4%)	333 (9,8%)	0,17*
Сухой ночной кашель, не связанный с простудой или воспалительными заболеваниями, в течение последних 12 мес	141 (10,6%)	354 (17,1%)	495 (14,6%)	< 0,0001*

Примечание. <*> — значимость различий показателей 1-й и 2-й групп, критерий хи-квадрат с поправкой на правдоподобие. <***> — значимость различий распределения частоты приступов затрудненного свистящего дыхания в течение последних 12 мес в 1-й и 2-й группах, критерий хи-квадрат с поправкой на правдоподобие. <****> — значимость различий частоты приступов затрудненного свистящего дыхания в неделю в течение последних 12 мес в 1-й и 2-й группах, критерий хи-квадрат с поправкой на правдоподобие.

Note. <*> — statistical significance of differences in indicators of the 1st and 2nd groups, chi-square criterion adjusted for likelihood. <***> — statistical significance of differences in frequency of difficult and stridulous breathing episodes during the last 12 months in the 1st and 2nd groups, chi-square criterion adjusted for likelihood. <****> — statistical significance of differences in frequency of difficult and stridulous breathing episodes per week during the last 12 months in the 1st and 2nd groups, chi-square criterion adjusted for likelihood.

Сбор анамнеза

При сборе анамнеза оценивали наличие отягощенного наследственного анамнеза по атопии, проявлений атопического дерматита (АтД) на первом году жизни, других аллергических болезней, длительность грудного вскармливания.

Отягощенный наследственный анамнез по атопии зафиксирован у 28,7% (23) пациентов, АтД на первом году жизни — у 25% (20), острые аллергические болезни — у 20% (16), длительность грудного вскармливания до 6 мес — у 25% (20).

Функция внешнего дыхания

С целью определения обратимости бронхиальной обструкции проводилось исследование ФВД, по результатам которого положительная проба (прирост объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) более 12%) с бронходилататором зарегистрирована у 39% (31) детей, при этом чаще отмечались умеренные нарушения проходимости бронхов (ОФВ₁ — 80–66; максимально объемная скорость выдоха (МОС_%): МОС₂₅ — 73–51; МОС₅₀ — 71–48; МОС₇₅ — 61–27) — у 30% (24) исследуемых (рис. 1).

Оксид азота в выдыхаемом воздухе

Для верификации эозинофильного воспаления в дыхательных путях и оценки эффективности базисной терапии при дальнейшем наблюдении пациентов проводилось исследование уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе. У 21,3% (17) уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе составил > 35 ppb, что свидетельствует об активности эозинофильного воспаления дыхательных путей.

Общий IgE

Исследование уровня общего IgE не имеет высокой диагностической ценности, повышение его уровня может отмечаться у больных не только с атопией, но и с другой

патологией. По данным нашего исследования, у 3,6% (3) пациентов с БА зарегистрирован нормальный уровень общего IgE, а у 91,9% (34) — больше нормы (100) (рис. 2). У половины — 52,9% (18) — значения IgE были в интервале от 100 до 300 кЕд/л.

Спектр сенсibilизации

Одной из важнейших составляющих эффективного лечения аллергии является элиминация причинно-значимого аллергена.

Результаты исследования сенсibilизации *in vivo* выявили наличие чувствительности в структуре бытовой сенсibilизации преимущественно к аллергенам клещей домашней пыли — *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, пылевой — к аллергенам пыльцы амброзии полыннолистной, тимофеевки луговой. Однако по частоте встречаемости пищевых аллергенов статистически значимых различий не зарегистрировано. Среди эпидермальных аллергенов региональный рейтинг возглавлял аллерген кошки (табл. 2).

При сравнении результатов исследования сенсibilизации *in vitro*, полученных методом ImmunoCAP, и *in vivo*, определенных методом кожного тестирования, нами зафиксировано абсолютное совпадение по частоте встречаемости для аллергенов клещей домашней пыли, амброзии полыннолистной и коровьего молока (значение коэффициента $\varphi = 1$) (табл. 3).

При анализе спектра сенсibilизации по результатам, полученным методом ImmunoCAP, было выявлено, что у детей с БА в сочетании с аллергическим ринитом (АР) чаще всего встречалась сенсibilизация к амброзии полыннолистной. Сочетание трех изучаемых заболеваний встречалось только у одного пациента, для него была характерна поливалентная сенсibilизация (табл. 4).

Учитывая, что единственным патогенетическим методом лечения аллергии на сегодняшний день является аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ), про-

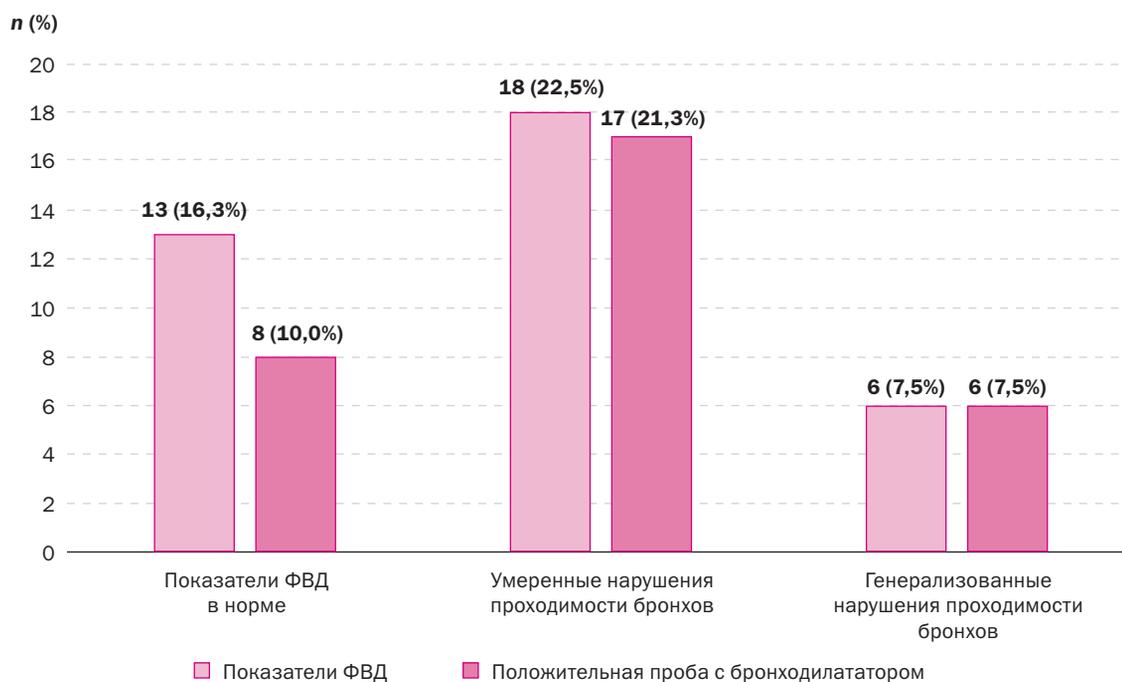


Рис. 1. Исследование функции внешнего дыхания
Примечание. ФВД — функция внешнего дыхания.

Fig. 1. Pulmonary function test
Note. PFT (ФВД) — pulmonary function test.

Таблица 2. Результаты кожного тестирования у детей с бронхиальной астмой
Table 2. Results of skin testing in children with bronchial asthma

Аллерген	Оценка кожной пробы				
	Отрицательная (-, n (%))	Слабо- положительная (+, n (%))	Средне- положительная (++, n (%))	Положительная (+++, n (%))	Резко- положительная (++++, n (%))
Амброзия полыннолистная	21 (56,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (5,4)	14 (37,8)
Тимофеевка луговая	29 (78,4)	0 (0,0)	2 (5,4)	2 (5,4)	4 (10,8)
Ольха	37 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Циклахена	35 (94,6)	1 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,7)
Рожь	32 (86,5)	3 (8,1)	1 (2,7)	1 (2,7)	0 (0,0)
Ежа сборная	33 (89,2)	2 (5,4)	1 (2,7)	1 (2,7)	0 (0,0)
Дуб	35 (94,6)	2 (5,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Полынь	32 (86,5)	0 (0,0)	5 (13,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Одуванчик	36 (97,3)	1 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Клен	37 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Мятлик	34 (91,9)	1 (2,7)	2 (5,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Береза	36 (97,3)	1 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Лисохвост луговой	34 (91,9)	2 (5,4)	0 (0,0)	1 (2,7)	0 (0,0)
Лебеда	32 (86,5)	1 (2,7)	3 (8,1)	1 (2,7)	0 (0,0)
Подсолнечник	31 (83,8)	2 (5,4)	3 (8,1)	1 (2,7)	0 (0,0)
Овсяница луговая	35 (94,6)	1 (2,7)	0 (0,0)	1 (2,7)	0 (0,0)
Клещ домашней пыли <i>D. farinae</i>	22 (59,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (18,9)	8 (21,6)
Клещ домашней пыли <i>D. pteronyssinus</i>	22 (59,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (16,2)	9 (24,3)
Домашняя пыль	29 (78,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (10,8)	4 (10,8)
Библиотечная пыль	33 (89,2)	0 (0,0)	1 (2,7)	3 (8,1)	0 (0,0)
Шерсть кошки	32 (86,5)	1 (2,7)	2 (5,4)	2 (5,4)	0 (0,0)
Шерсть собаки	33 (89,2)	4 (10,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Шерсть кролика	36 (97,3)	1 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Шерсть овцы	36 (97,3)	0 (0,0)	1 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Перхоть лошади	37 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Молоко коровье	37 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Говядина	37 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Мука пшеничная	34 (91,9)	3 (8,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Рисовая крупа	37 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Гречневая крупа	35 (94,6)	2 (5,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Мука ржаная	34 (91,9)	3 (8,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Куриное мясо	37 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Яйцо куриное	36 (97,3)	0 (0,0)	1 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)

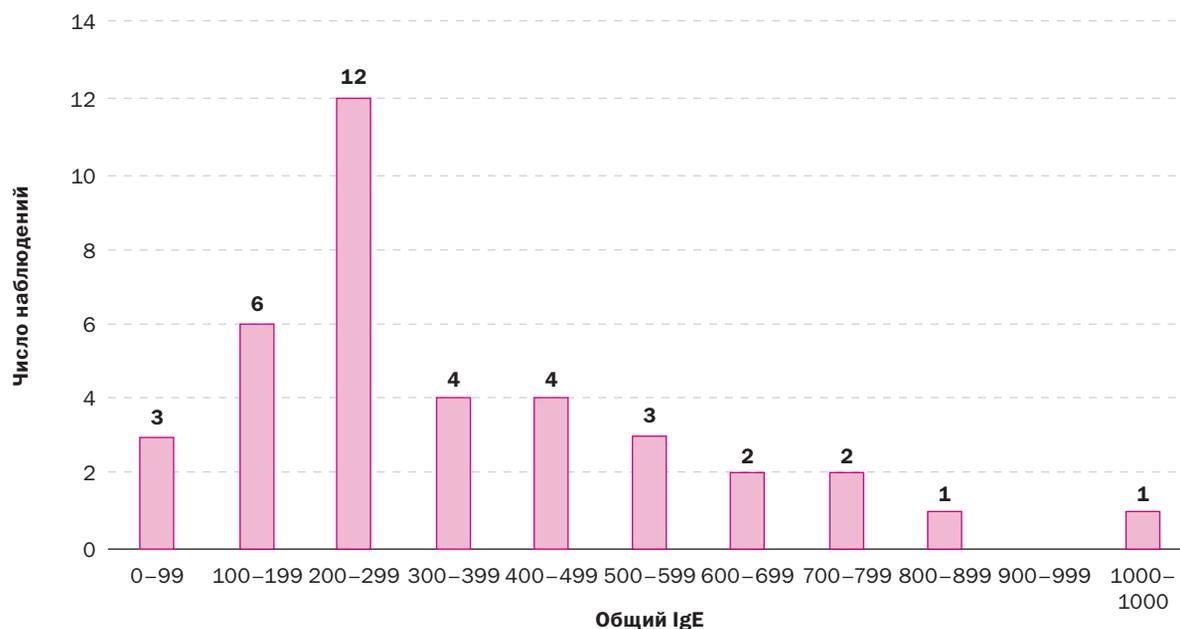


Рис. 2. Распределение пациентов с верифицированной бронхиальной астмой по значению общего IgE, кЕд/л
Fig. 2. Distribution of patients with verified bronchial asthma by total IgE, kU/L

Таблица 3. Сравнение исследования сенсибилизации методом кожного тестирования и методом ImmunoCAP
Table 3. Comparison of sensitization study via skin testing and ImmunoCAP

Аллерген	Кожное тестирование, абс. (%)	ImmunoCAP, абс. (%)	Наличие сенсибилизации по кожному тестированию при отсутствии сенсибилизации по ImmunoCAP, абс. (%)	Наличие сенсибилизации по ImmunoCAP при отсутствии сенсибилизации по кожному тестированию, абс. (%)	Совпадение результатов кожного тестирования и методом ImmunoCAP, абс. (%)	Коэффициент ϕ
Амброзия полыннолистная	16 (43,2)	16 (43,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	37 (100)	1
Тимофеевка луговая	8 (21,6)	8 (21,6)	1 (2,7)	1 (2,7)	36 (97,3)	0,707
Клещ домашней пыли <i>D. farinae</i>	15 (40,5)	15 (40,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	37 (100)	1
Клещ домашней пыли <i>D. pteronyssinus</i>	15 (40,5)	15 (40,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	37 (100)	1
Мятлик	3 (8,1)	0 (0,0)	3 (8,1)	0 (0,0)	34 (81,9)	–
Береза	1 (2,7)	0 (0,0)	1 (2,7)	0 (0,0)	36 (97,3)	–
Лисохвост луговой	3 (8,1)	0 (0,0)	3 (8,1)	0 (0,0)	34 (81,9)	–
Лебеда	5 (13,5)	3 (8,1)	2 (5,4)	0 (0,0)	35 (94,6)	0,565
Овсяница луговая	2 (5,4)	0 (0,0)	2 (5,4)	0 (0,0)	35 (94,6)	–
Молоко коровье	1 (2,7)	1 (2,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	37 (100)	1
Мука пшеничная	4 (10,8)	1 (2,7)	4 (10,8)	1 (2,7)	32 (86,5)	0,0034
Гречневая крупа	2 (5,4)	3 (8,1)	1 (2,7)	2 (5,4)	35 (94,6)	0,135

водилась компонент-разделенная алергодиагностика. По данным молекулярной алергодиагностики в исследуемой когорте детей чаще встречалась поликомпонентная сенсибилизация (табл. 5).

Резюме основного результата исследования

У школьников Чеченской Республики зарегистрированы региональные особенности БА.

Ограничения исследования

Ограничением нашего исследования является небольшая выборка пациентов ($n = 52$) с симптомами БА.

Интерпретация результатов исследования

На втором этапе исследования в отобранной группе детей с астмоподобными симптомами ($n = 52$) БА была диагностирована у 46,3% (37) человек. У 18,8%

Таблица 4. Результаты исследования сенсibilизации методом ImmunoCAP у детей с изолированной бронхиальной астмой в сочетании с аллергическим ринитом и атопическим дерматитом

Table 4. ImmunoCAP sensitization results in children with isolated bronchial asthma combined with allergic rhinitis and atopic dermatitis

Аллерген	БА n = 15	БА + AP n = 21	БА + AP + АтД n = 1	ВСЕГО n = 37	p
Яичный белок	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Молоко коровье	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Пшеничная мука	0 (0,0)	4 (19,0)	0 (0,0)	4 (10,8)	0,12
Гречневая мука	0 (0,0)	3 (14,3)	0 (0,0)	3 (8,1)	–
Грецкий орех	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Соевые бобы	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	1 (2,7)	1
Арахис	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Клещ домашней пыли <i>D. farinae</i>	4 (26,7)	11 (52,4)	0 (0,0)	15 (40,5)	0,18
Клещ домашней пыли <i>B. tropicalis</i>	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	1 (2,7)	1
Клещ домашней пыли <i>D. pteronyssinus</i>	4 (26,7)	11 (52,4)	0 (0,0)	15 (40,5)	0,18
Собака	0 (0,0)	1 (4,8)	1 (100)	2 (5,4)	1
Кошка	2 (13,3)	3 (14,3)	1 (100)	6 (16,2)	1
Амброзия полыннолистная	1 (6,7)	14 (66,7)	1 (100)	16 (43,2)	< 0,001
Тимофеевка луговая	0 (0,0)	7 (33,3)	1 (100)	8 (21,6)	0,027
Ежа сборная	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Полынь	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	1 (2,7)	1
Мятлик	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Береза	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Лисохвост луговой	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Лебеда	0 (0,0)	3 (14,3)	0 (0,0)	3 (8,1)	0,25
Подорожник	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	1 (2,7)	1
Плесень <i>Alternaria</i>	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	1 (2,7)	1
Овсяница луговая	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–

Примечание. p — значимость различий между сенсibilизацией детей с БА и БА + AP, точный двусторонний критерий Фишера. БА — бронхиальная астма; AP — аллергический ринит; АтД — атопический дерматит.

Note. p — significance of differences between sensitization of children with BA and BA+AR, Fisher's exact test. BA (BA) — bronchial asthma; AR (AP) — allergic rhinitis; AD (AtD) — atopic dermatitis.

Таблица 5. Молекулярная алергодиагностика

Table 5. Molecular allergy diagnostics

Аллергокомпонент	абс. (%)	Число одновременно выявленных компонентов									
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	
Амброзия, алергокомпонент Amb a 1	16 (43,2)	10	8	2	1	–	2	2	–	1	
Полынь, алергокомпонент Art v 1	1 (2,7)	10	–	1	–	–	–	–	–	–	
Тимофеевка луговая, алергокомпонент Phl p 1	5 (13,5)	10	–	1	1	–	–	2	–	1	
Береза, алергокомпонент Bet v 1	0 (0,0)	10	–	–	–	–	–	–	–	–	
Клещ домашней пыли <i>D. farinae</i> , алергокомпонент Der f 1	15 (40,5)	10	–	–	–	9	3	2	–	1	
Клещ домашней пыли <i>D. farinae</i> , алергокомпонент Der f 2	15 (40,5)	10	–	–	–	9	3	2	–	1	
Клещ домашней пыли <i>D. pteronyssinus</i> алергокомпонент Der p 1	15 (40,5)	10	–	–	–	9	3	2	–	1	
Клещ домашней пыли <i>D. pteronyssinus</i> , алергокомпонент Der p 2	15 (40,5)	10	–	–	–	9	3	2	–	1	
Кошка, алергокомпонент Fel d 1	4 (10,8)	10	1	–	1	–	1	–	–	1	
Всего		10	9	2	1	9	3	2	0	1	



Рис. 3. Верифицированная бронхиальная астма у школьников Чеченской Республики
Fig. 3. Verified bronchial asthma in schoolchildren of Chechen Republic

(15) школьников выявлена изолированная астма. Из коморбидных состояний чаще встречался АР (рис. 3). Исследование структуры сенсибилизации у детей с БА позволило выявить региональные особенности — превалирование сенсибилизации к бытовым аллергенам — у 30% (24). Результаты исследования также выявили, что у 11,5% (9) детей с изолированной БА триггером обострения является респираторная инфекция.

БА не имела половозрастных отличий. При анализе распространенности симптомов в зависимости от места

проживания нами выявлено преобладание БА у жителей города — 52,9% (18) (рис. 4).

Учитывая результаты компонент-разделенной алергодиагностики, для 13 (35,1%) пациентов подобрана АСИТ.

Неотъемлемая часть комплексного лечения БА — образовательные программы, целью которых является достижение приверженности терапии, для чего авторы проводили индивидуальные и групповые занятия с родителями и детьми в алергошколе, оптимизируя контакт

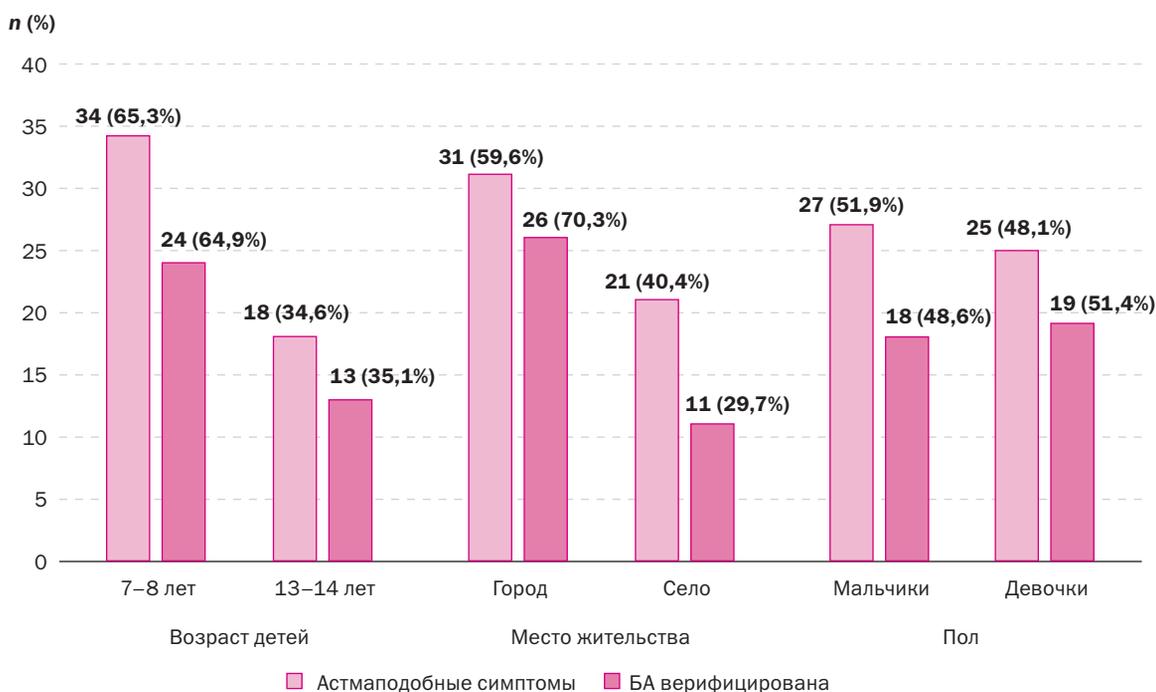


Рис. 4. Распространенность бронхиальной астмы в зависимости от возраста, пола и места проживания
Примечание. БА — бронхиальная астма.

Fig. 4. Prevalence of bronchial asthma by age, gender, and place of residence
Note. BA (BA) — bronchial asthma.

«врач – пациент». Всем пациентам выдавались индивидуальные планы действий при обострении БА и план долгосрочной базисной терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнение полученных данных с результатами исследований, проводившихся ранее согласно программе ISAAC в Чеченской Республике с целью оценки динамики распространенности, нам осуществить не удалось в связи с тем, что такие исследования в регионе не проводились.

Согласно официальной статистике, в Чеченской Республике отмечается рост показателя БА. Так, в 2021 г. в сравнении с 2020 г. зафиксирован рост показателя впервые выявленной БА на 3,7%, а в 2022 г. — на 3,6% в сравнении с 2021 г. В возрастной структуре в 2020–2021 гг. заболевание чаще встречалось среди детей 15–17 лет, тогда как в 2022 г. — среди детей 5–9 лет. Несмотря на рост заболеваемости, гиподиагностика БА в регионе сохраняется (рис. 5).

Распространенность аллергических болезней в пределах одного региона зависит от многих факторов — развития промышленности, сельского хозяйства, условий питания и проживания. Так, согласно результатам проведенного исследования, распространенность аллергии выше у людей, проживающих в странах с более высоким уровнем жизни [3].

По данным Н.И. Ильиной и соавт., распространенность аллергических болезней среди работников промышленных предприятий составляет от 22 до 56% [6].

Некоторые исследователи считают, что загрязнение воздуха выхлопными газами приводит к изменению состояния иммунной системы, переключая иммунный ответ с Th1 на Th2 [6].

Чеченская Республика — регион, в котором на протяжении многих лет интенсивно развивалась нефтяная промышленность. В период антитеррористических кампаний значительно расширились масштабы негативного воздействия нефтяного комплекса на окружающую среду.

События 1999–2003 гг. привели к формированию мощных очагов загрязнения нефтепродуктами окружающей среды: нефтяные скважины находились в открытом фонтанировании, с возгоранием нефти, без рационального эксплуатации месторождений. По данным некоторых авторов, количество разлитой нефти составило 3752 т, сгоревшей — 4 399 056 т [7].

Сегодня республика является одним из процветающих регионов с благоустроенными новыми жилыми зданиями, зелеными скверами. Однако большую часть времени современные дети проводят в закрытых помещениях. Урбанизация, использование современных технологий увлажнения и вентиляции помещений создают условия для размножения клещей и грибов. По заключению некоторых авторов, изменение климата и экологии, образа жизни людей в ближайшем будущем приведет к развитию полисенсibilизации и полиорганоности поражения при аллергии [6].

По данным нашего исследования, БА чаще встречалась у горожан, однако некоторые исследователи считают, что проживание в раннем возрасте в сельской местности, где имеется плотный контакт с сельскохозяйственными животными, повышает риск развития аллергии [8].

Анализ результатов нашего исследования не выявил наличия значимой сенсibilизации к пищевым аллергенам, однако многие исследователи отмечают рост распространенности пищевой аллергии во всем мире [9, 10]. Новые технологии производства пищи с добавлением пищевых добавок, красителей, ароматизаторов, употребление экзотических фруктов и овощей, условия хранения и транспортировки продуктов способствуют увеличению частоты пищевой аллергии и перекрестных аллергических реакций, что, по данным Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (EAACI), приведет и к увеличению распространенности аллергических болезней, вызванных сенсibilизацией к аэроаллергенам [11].

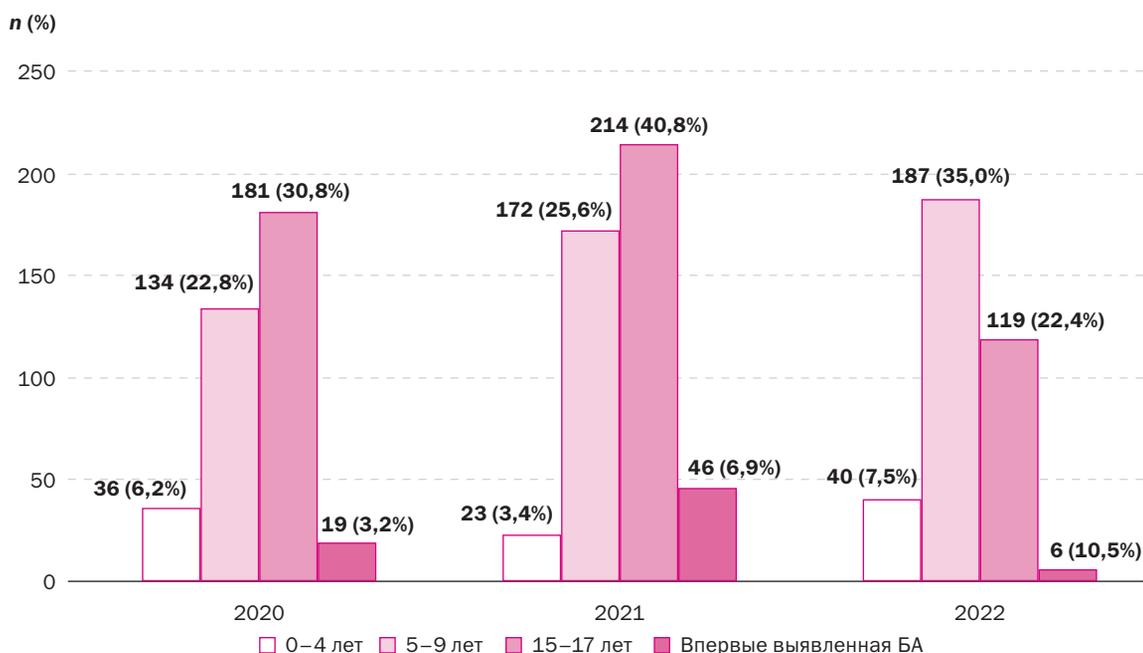


Рис. 5. Распространенность бронхиальной астмы в Чеченской Республике по данным официальной статистики
Примечание. БА — бронхиальная астма.

Fig. 5. Prevalence of bronchial asthma in Chechen Republic according to official data
Note. BA (БА) — bronchial asthma.

Таким образом, в Чеченской Республике, как и во всем мире, отмечается рост распространенности аллергии. Безусловно, значительную роль в этом сыграло и то, что современная жизнь в республике характеризуется тяжелым наследием исторических событий, происходивших в регионе. Сформировавшаяся новая геоэкологическая система нуждается во всестороннем анализе и разработке мероприятий по улучшению использования природных ресурсов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование позволило не только выявить высокую распространенность БА у школьников Чеченской Республики, но и подобрать долгосрочную базисную и современную патогенетическую терапию обследованным детям. Кроме того, впервые проведенное на территории Чеченской Республики исследование согласно программе ISAAC показало, что по данным анкетирования могут быть выделены только группы риска по формированию БА, а окончательная постановка диагноза должна основываться исключительно на результатах клинико-диагностического этапа. Выявленный региональный рейтинг аллергенов позволит практикующим врачам улучшить диагностику и лечение детей с БА.

ВКЛАД АВТОРОВ

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

М.Р. Шахгериева — анализ полученной информации, поисково-аналитическая работа для написания рукописи.

Л.С. Успанова — анализ полученной информации, поисково-аналитическая работа для написания рукописи.

А.Б. Хильдихароева — анализ полученной информации, поисково-аналитическая работа для написания рукописи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(5):926–938. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.07.019>
2. Lee S, Lau Y, Wong H et al. Prevalence of and Risk Factors for Childhood Asthma, Rhinitis, and Eczema in Hong Kong: Proposal for a Cross-Sectional Survey. *JMIR Res Protoc.* 2017;6:106. doi: <https://doi.org/10.2196/resprot.7252>
3. Швецова Е.С., Короткова Т.С. Распространенность аллергических заболеваний среди возрастных групп населения Липецкой области // *Современные проблемы науки и образования.* — 2017. — № 4. [Minaeva NV, Korotkova TS. The prevalence of allergic diseases among all age groups of the population of Lipetsk Region. *Modern problems of science and education.* 2017;(4). (In Russ).]
4. *Аллергология и иммунология: клинические рекомендации для педиатров* / под общ. ред. А.А. Баранова, Р.М. Хаитова. — М.; 2020. — 113 с. [*Allergologiya i immunologiya: Clinical practice guidelines for pediatricians.* Baranov AA, Khaitov RM, eds. Moscow; 2020. 113 p. (In Russ).]
5. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir*

Л.В.-М. Джабраилова — набор участников для исследования, анализ полученной информации.

К.Е. Эфендиева — редактирование рукописи.

Л.С. Намазова-Баранова — редактирование рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

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

Madina R. Shakhgireeva — received data analysis, search and analytical work for manuscript writing.

Linda S. Uspanova — received data analysis, search and analytical work for manuscript writing.

Asya B. Khildikharoeva — received data analysis, search and analytical work for manuscript writing.

Linda V.-M. Dzhabrailova — patients' enrollment, received data analysis.

Kamilla E. Efenдиеva — manuscript editing.

Leyla S. Namazova-Baranova — manuscript editing.

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

А.Х. Ибишева

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

К.Е. Эфендиева

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

Л.С. Намазова-Баранова

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

Med. 2017;5(9):691–706. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30293-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30293-X)

6. Ильина Н.И., Лусс Л.В., Назарова Е.В. Окружающая среда и аллергия // *Медицинский оппонент.* — 2019. — № 2. — С. 12–17. [Ilyina NI, Luss LV, Nazarova EV. Environment and allergies. *Meditinskiy opponent = Medical opponent.* 2019;(6):12–17. (In Russ).]

7. Gairabekov U, Kerimov I, Gagaeva Z. Geoenvironmental assessment of the effect of oil extraction on the landscapes of the Chechen Republic. *Conference Series: Earth and Environmental Science.* 2018;194(092008):1–5. doi: <https://doi.org/10.1088/1755-1315/194/9/092008>

8. Кузьмичева К.П., Малинина Е.И., Рычкова О.А. Современный взгляд на проблему распространенности аллергических заболеваний у детей // *Аллергология и иммунология в педиатрии.* — 2021. — № 2. — С. 4–10. — doi: <https://doi.org/10.24412/2500-1175-2021-2-4-10> [Kuzmicheva KP, Malinina EI, Richkova OA. The issue of the allergic diseases prevalence among children: a current review. *Allergology and Immunology in Paediatrics.* 2021;(2):4–10. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24412/2500-1175-2021-2-4-10>]

9. Cipriani F, Dondi A, Ricci G. Recent advances in epidemiology and prevention of atopic eczema. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(7):630–638. doi: <https://doi.org/10.1111/pai.12309>

10. Shaw TE, Currie GP, Koudelka CW, et al. Eczema prevalence in the United States: data from the 2003 National Survey of Children's Health. *J Invest Dermatol.* 2011;131(1):67–73. <https://doi.org/doi:10.1038/jid.2010.251>

11. 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(9):1079–1090. doi: <https://doi.org/10.1111/all.12666>

Статья поступила: 17.08.2024, принята к печати: 16.10.2024
The article was submitted 17.08.2024, accepted for publication 16.10.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Ибишева Асет Хамидовна [Aset Kh. Ibisheva, MD]; **адрес:** 364028, г. Грозный, ул. Бисултанова, д. 101 [address: 101, Bisultanova Str., Grozny, 364028, Russian Federation]; **телефон:** +7 (928) 129-16-13; **e-mail:** ibisheva18@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 4274-6821

Шахгиреева Мадина Руслановна [Madina R. Shakhgireeva, MD]; **e-mail:** zlata-28@mail.ru

Успанова Линда Сулеймановна [Linda S. Uspanova, MD]; **e-mail:** linda/udpanova96@mail.ru

Хильдихароева Ася Багаудиновна [Asya V. Khildikharoeva, MD]; **e-mail:** asya.khildharoeva@mail.ru

Джабраилова Линда Ваха-Мурадовна [Linda V.-M. Dzhabrailova, MD]; **e-mail:** djabrailova.linda@mail.ru

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

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

А.Х. Ибишева¹, М.Р. Шахгиреева¹, С.А. Шамсадова¹, Л.С. Успанова¹,
А.Б. Хильдихароева¹, Л.В.-М. Джабраилова¹, К.Е. Эфендиева^{2, 3}

¹ Республиканская детская клиническая больница им. Е.П. Глинки, Грозный, Российская Федерация

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

³ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Роль образовательных программ в терапии бронхиальной астмы у школьников Чеченской Республики

Автор, ответственный за переписку:

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

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

Обоснование. Главной составляющей лечения бронхиальной астмы является достижение полного контроля над заболеванием. **Цель исследования** — изучить роль образовательных программ в терапии бронхиальной астмы у школьников Чеченской Республики. **Методы.** Образовательные программы включали в себя групповые и индивидуальные занятия, которые проводились в аллергошколе специализированного отделения аллергологии и иммунологии Республиканской детской клинической больницы им. Е.П. Глинки врачом аллергологом-иммунологом. Образовательные встречи проводились 1 раз в неделю в течение 2 мес, их продолжительность составляла 1–1,5 ч. Исходно и каждые 3 мес в течение одного года проводилась оценка контроля над астмой по результатам АСТ-теста, количества посещений врача неотложной помощи, госпитализаций, приступов затрудненного дыхания, купированных в домашних условиях, пропущенных дней в школе, использования системных глюкокортикоидов, показателей функции внешнего дыхания (ФВД), уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе. Испытуемые были разделены на две группы: А — проходившие обучение и В — не участвовавшие в образовательных программах. Обследуемые были представлены двумя возрастными подгруппами: группа IA — 7–8 лет ($n = 24$), группа IIA — 13–14 лет ($n = 13$). Контрольную группу составили 37 детей, не проходившие обучения в аллергошколе, наблюдавшиеся амбулаторно у аллерголога-иммунолога: группа IB — 7–8 лет ($n = 23$), группа IIB — 13–14 лет ($n = 14$). **Результаты.** Через 3 мес после проведенных образовательных мероприятий отсутствие контроля над бронхиальной астмой по результатам АСТ-теста отмечено только у 10,8% (4) пациентов, тогда как в группе сравнения — у 59,5% (22). Исследование ФВД зафиксировало рост показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду у детей, посещавших аллергошколу ($p < 0,05$). Сравнительный анализ частоты посещений кабинета неотложной помощи, госпитализаций выявил снижение исследуемых показателей в группах IA и IIA ($p < 0,05$). Количество пропущенных дней в школе из-за бронхиальной астмы было значительно меньше у детей после образовательных мероприятий — 16,1% (6) и составило менее 14. Приступы затрудненного дыхания в течение 12 мес встречались только у 18,9% (7) пациентов и были купированы самостоятельно, частота их составила от 1 до 3, а использования системных глюкокортикоидов при купировании приступа среди детей, посещавших аллергошколу, зарегистрировано не было. **Заключение.** Таким образом, наше исследование подтвердило высокую значимость в лечении бронхиальной астмы образовательных программ, которые являются дополнительным инструментом для достижения контроля над заболеванием и позволяют своевременно предотвратить его прогрессирование.

Ключевые слова: аллергия, аллергошкола, Чеченская Республика

Для цитирования: Ибишева А.Х., Шахгиреева М.Р., Шамсадова С.А., Успанова Л.С., Хильдихароева А.Б., Джабраилова Л.В.-М., Эфендиева К.Е. Роль образовательных программ в терапии бронхиальной астмы у школьников Чеченской Республики. *Педиатрическая фармакология*. 2024;21(5):408–416. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i5.2813>

ОБОСНОВАНИЕ

Рост распространенности аллергии за последние годы — актуальная проблема здравоохранения во всем мире. Бронхиальная астма является серьезным не только медицинским, но и экономическим бременем современного общества [1].

По оценкам, в 2019 г. более 262 млн человек во всем мире страдали астмой, при этом примерно 461 тыс. человек умерли в этом году [2].

Несмотря на все достижения современной фармакологии, радикальное лечение астмы отсутствует. Основной целью лечения заболевания является

достижение контроля и улучшение качества жизни пациентов [3].

Важно отметить, что родители зачастую недооценивают тяжесть заболевания ребенка, что приводит к его прогрессированию, в то время как значительное количество случаев астмы можно предотвратить за счет улучшения оказания медицинской помощи детям [4].

Во всем мире давно доказана эффективность образовательных мероприятий в достижении контроля над респираторным заболеванием. Однако в Чеченской Республике ранее образовательные мероприятия для пациентов и их родителей с использованием «аллер-

гошкол» не проводились, поэтому считаем, что усилия по улучшению качества оказания медицинской помощи детям при астме оправданны.

Цель исследования

Изучить роль образовательных программ в терапии бронхиальной астмы у школьников Чеченской Республики.

МЕТОДЫ

Образовательные программы включали в себя групповые и индивидуальные занятия, которые проводились в аллергошколе специализированного отделения аллергологии и иммунологии Республиканской детской клинической больницы им. Е.П. Глинки врачом аллергологом-иммунологом. Образовательные встречи проводились 1 раз в неделю в течение 2 мес, их продолжительность составляла 1–1,5 ч. Исходно и каждые 3 мес в течение одного года оценивались контроль над астмой по результатам АСТ-теста, количество посещений кабинета неотложной помощи, госпитализаций, приступов затрудненного дыхания, купированных в домашних условиях, пропущенных дней в школе, использование системных глюкокортикоидов, данные показателей функции внешнего дыхания (ФВД), уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе. Обследуемые были представлены двумя группами: группа IA — 7–8 лет ($n = 24$), группа IIA — 13–14 лет ($n = 13$). Контрольную группу составили 37 детей, не проходившие обучения в аллергошколе,

наблюдавшиеся амбулаторно у аллерголога-иммунолога: группа IB — 7–8 лет ($n = 23$), группа IIB — 13–14 лет ($n = 14$). Врачом аллергологом-иммунологом были разработаны темы занятий для исследуемых, посвященные основным аспектам этиопатогенеза, диагностики и лечению бронхиальной астмы. Особое внимание уделялось элиминационным и профилактическим мероприятиям в лечении астмы. Проводились тренинги с пикфлоуметрами, разбирались понятия «зеленой», «желтой» и «красной» зон в плане лечения астмы. Немаловажное значение уделяли препаратам скорой помощи и базисной терапии, тонкостям техники проведения ингаляции. Для оценки контроля над заболеванием применялся АСТ-тест. Определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе проводилось с помощью портативного анализатора NObreath, исследование ФВД — на аппарате Carefusion.

Дизайн исследования

Одномоментное популяционное исследование.

Условия проведения исследования

Исследование проводилось на базе Республиканской детской клинической больницы им. Е.П. Глинки МЗ ЧР в 2022 г.

Критерии соответствия

Возраст детей 7–8 лет, 13–14 лет; наличие верифицированной астмы до/после обследования; под-

Aset Kh. Ibisheva¹, Madina R. Shakhgireeva¹, Saihat A. Shamsadova¹, Linda S. Uspanova¹, Asya B. Khildikharoeva¹, Linda V.-M. Dzhabrailova¹, Kamilla E. Efendieva^{2,3}

¹ E.P. Glinka Republican Children's Clinical Hospital, Grozny, Russian Federation

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

The Role of Educational Programs in the Treatment of Bronchial Asthma in Schoolchildren of the Chechen Republic

Background. The main component of the treatment of bronchial asthma is to achieve complete control over the disease. **The aim of the study is** to examine the role of educational programs in the treatment of bronchial asthma in schoolchildren of the Chechen Republic. **Methods.** The educational programs included group and individual classes, which were conducted at the allergy school of the specialized Department of Allergology and Immunology of the E.P. Glinka Republican Children's Clinical Hospital by an allergologist-immunologist. Educational meetings were held once a week for 2 months, their duration was 1–1.5 hours. Initially and every 3 months for one-year, bronchial asthma control was assessed based on the results of the Asthma Control Test (ACT), the number of emergency room visits, hospitalizations, attacks of shortness of breath stopped at home, missed days at school, the use of systemic glucocorticoids, indicators of pulmonary function test (PFT), the level of nitric oxide in exhaled air. The subjects were divided into two groups: group A — trained, group B — did not participate in educational programs. The subjects were represented by two age subgroups: group IA — 7–8 years old ($n = 24$), group IIA — 13–14 years old ($n = 13$). The control group consisted of 37 children who did not undergo allergy school training, who were observed on an outpatient basis by an allergist-immunologist: group IB — 7–8 years old ($n = 23$), group IIB — 13–14 years old ($n = 14$). **Results.** 3 months after the educational activities, the lack of control over bronchial asthma, according to the results of the ACT, was noted only in 10.8% (4) of patients, whereas in the comparison group — in 59.5% (22). The PFT study recorded an increase in the volume of forced exhalation in 1 second in children who attended allergy school ($p < 0.05$). A comparative analysis of the frequency of emergency room visits and hospitalizations revealed a decrease in the studied indicators in groups IA and IIA ($p < 0.05$). The number of missed days at school due to bronchial asthma was significantly lower in children after educational activities — 16.1% (6) and amounted to less than 14 days. Attacks of shortness of breath for 12 months occurred only in 18.9% (7) of patients and were stopped independently, their frequency ranged from 1 to 3, and the use of systemic glucocorticoids in arresting an attack was not recorded among children who attended allergy school.

Conclusion. Thus, our study confirmed the high importance of educational programs in the treatment of bronchial asthma, which are an additional tool for achieving disease control and allow timely prevention of disease progression.

Keywords: allergy, allergy school, the Chechen Republic

For citation: Ibisheva Aset Kh., Shakhgireeva Madina R., Shamsadova Saihat A., Uspanova Linda S., Khildikharoeva Asya B., Dzhabrailova Linda V.-M., Efendieva Kamilla E. The Role of Educational Programs in the Treatment of Bronchial Asthma in Schoolchildren of the Chechen Republic. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(5):408–416. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i5.2813>

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

Статистические процедуры 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. Сравнение групп по динамике объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) проводили с применением непараметрического критерия Манна – Уитни. Использовался общепринятый уровень значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики выборки (групп) исследования

В настоящее исследование были включены 37 детей с верифицированной бронхиальной астмой в ходе эпидемиологического исследования, согласно программе ISAAC, посещавшие образовательные мероприятия в аллергошколе. Обследуемые были представлены двумя возрастными группами. Из них группа IA — первоклассники 7–8 лет ($n = 24$), группа IIA — восьмиклассники 13–14 лет ($n = 13$). В контрольную группу включены также 37 пациентов: группа IB — первоклассники 7–8 лет ($n = 23$), группа IIB — восьмиклассники 13–14 лет ($n = 14$). В гендерной структуре, а также в зависимости от района проживания обследуемые статистически не различались (табл. 1, 2).

Основные результаты исследования

Вначале у обследуемых оценивался контроль заболевания по АСТ-тесту. У всех детей был зарегистрирован результат АСТ менее 20 баллов, что свидетельствовало об отсутствии контроля над заболеванием. Через 3 мес после проведенных образовательных мероприятий в группе IA отсутствие контроля было зарегистрировано только у одного пациента, в группе IB — у 43,5% (10), в группе IIB — у 85,7% (12) (рис. 1).

Через 6 мес в группах IA и IIA контроль был достигнут у 100% (37) пациентов, неконтролируемое течение заболевания в группе IB отмечено у 65,2% (15), IIB — у 42,8% (6) школьников. В последующие 6 мес отсутствие контроля в основной группе зарегистрировано не было, однако через 9 мес в группе IB у 30,4% (7), IIB — у 64,3% (9), через 12 мес — у 17,4% (4) и у 35,7% (5) исследуемых соответственно вновь зафиксировано неконтролируемое течение бронхиальной астмы.

С целью оценки эффективности подобранной базисной терапии с учетом проведенных образовательных программ проводилась оценка ФВД. Анализ результатов исследования ФВД выявил изменения уровня показателя $ОФВ_1$ в исследуемых группах после образовательных вмешательств. Так, в группах IA и IIA на фоне подобранной базисной терапии отмечалась тенденция роста $ОФВ_1$, тогда как в контрольных группах показатели были статистически ниже. Важно отметить, что исходно уровень $ОФВ_1$ в группе IA составил 78,0 (76,0; 79,5), IIB — 67,0 (56,0; 78,0), однако в обеих группах течение заболевания было расценено как легкое и среднетяжелое (табл. 3, 4).

При оценке ФВД также рассчитывали шансы и ОШ. Так, шанс достигнуть нормы $ОФВ_1$ в группе детей 7–8 лет через 3 мес составил 3,667, выявлены ОШ, обладающие статистической значимостью, — 13,4 (95% ДИ: 2,2–81,8), а в группе 13–14 лет — 10,5, ОШ — 5,6% (95% ДИ: 1,038–30,205).

Эффективность подобранной терапии оценивали также по уровню оксида азота в выдыхаемом воздухе, который измерялся исходно и через 3 мес. У 100% (24) школьников в группе IA и 92,3% (12) в группе IIA отмечалось снижение уровня изучаемого показателя (рис. 2).

Через 6 мес, на фоне подобранной базисной терапии уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе в основной группе у 100% (37) детей составил < 35 ppb, в контрольной группе у 27% (10) пациентов через 6 мес, у 35% (13) — через 9 мес, у 24% (9) — через 12 мес этот показатель составил > 35 ppb.

Результаты исследования взаимосвязи увеличения показателей АСТ-теста и снижения уровня оксида азота выявили, что показатель АСТ-теста среди детей 7–8 лет контрольной группы исходно составил 17,0 (16,0; 18,0),

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от половой принадлежности

Table 1. Distribution of patients according to gender

Пол	IA + IB	IIA + IIB	Итого	<i>p</i>
Мальчики	18 (48,6%)	18 (48,6%)	36 (48,6%)	1
Девочки	19 (51,4%)	19 (51,4%)	38 (51,4%)	
Всего	37 (100,0%)	37 (100,0%)	74 (100,0%)	

Примечание. *p* — значимость различий между группами, критерий Манна – Уитни.

Note. *p* — the significance of differences between groups, the Mann – Whitney criterion.

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от места проживания

Table 2. Distribution of patients depending on the place of residence

Населенный пункт	IA + IB	II + IIB	Итого	<i>p</i>
Город	26 (70,3%)	19 (51,4%)	45 (60,8%)	0,15
Село	11 (29,7%)	18 (48,6%)	29 (39,2%)	
Всего	37 (100,0%)	37 (100,0%)	74 (100,0%)	

Примечание. *p* — значимость различий между группами, критерий Манна – Уитни.

Note. *p* — the significance of differences between groups, the Mann – Whitney criterion.



Рис. 1. Контроль бронхиальной астмы по АСТ-тесту

Примечание. БА — бронхиальная астма.

Fig. 1. Control of bronchial asthma by the AСТ

Note. BA (БА) — bronchial asthma.

через 3 мес — 23,0 (22,0; 23,0), а уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе — 16,5 (10,0; 21,0) и 6,5 (0,0; 62,5). Статически значимой взаимосвязи между группами выявлено не было (табл. 5, 6).

Через 6, 9, 12 мес статистически значимых показателей при сравнении результатов АСТ-теста и оксида в выдыхаемом воздухе в исследуемых группах также получено не было.

Таблица 3. Динамика объема форсированного выдоха за 1-ю секунду у детей 7–8 лет

Table 3. Dynamics of forced expiratory volume in 1st second in children 7–8 years old

Исследуемый показатель	Группа IA (n = 24)	Группа IB (n = 13)	p
	Медиана, квартили Me (Q ₁ ; Q ₃)	Медиана, квартили Me (Q ₁ ; Q ₃)	
ОФВ ₁ исходно	78,0 (76,0; 79,5)	67,0 (56,0; 78,0)	0,025
ОФВ ₁ через 3 мес терапии	86,5 (81,5; 90,0)	78,0 (67,0; 80,0)	0,00021
ОФВ ₁ через 6 мес терапии	90,0 (90,0; 96,0)	80,0 (76,0; 90,0)	0,0010
ОФВ ₁ через 9 мес терапии	96,0 (90,0; 98,0)	86,0 (78,0; 98,0)	0,0023
ОФВ ₁ через 12 мес терапии	100,5 (98,0; 110,0)	91,0 (80,0; 100,0)	0,010

Примечание. p — значимость различий между группами, критерий Манна – Уитни.

Note. p — the significance of differences between groups, the Mann – Whitney criterion.

Таблица 4. Динамика объема форсированного выдоха за 1-ю секунду у детей 13–14 лет

Table 4. Dynamics of forced expiratory volume in 1st second in children 13–14 years old

Исследуемый показатель	Группа IIA (n = 23)	Группа IIB (n = 14)	p
	Медиана, квартили Me (Q ₁ ; Q ₃)	Медиана, квартили Me (Q ₁ ; Q ₃)	
ОФВ ₁ исходно	77,0 (77,0; 79,0)	73,0 (66,0; 77,0)	0,13
ОФВ ₁ через 3 мес терапии	87,0 (83,0; 90,0)	78,0 (70,0; 83,0)	0,026
ОФВ ₁ через 6 мес терапии	92,0 (88,0; 95,0)	81,0 (70,0; 87,0)	0,014
ОФВ ₁ через 9 мес терапии	97,0 (94,0; 99,0)	88,0 (86,0; 96,0)	0,031
ОФВ ₁ через 12 мес терапии	103,0 (98,0; 104,0)	89,5 (87,0; 103,0)	0,014

Примечание. p — значимость различий между группами, критерий Манна – Уитни.

Note. p — the significance of differences between groups, the Mann – Whitney criterion.

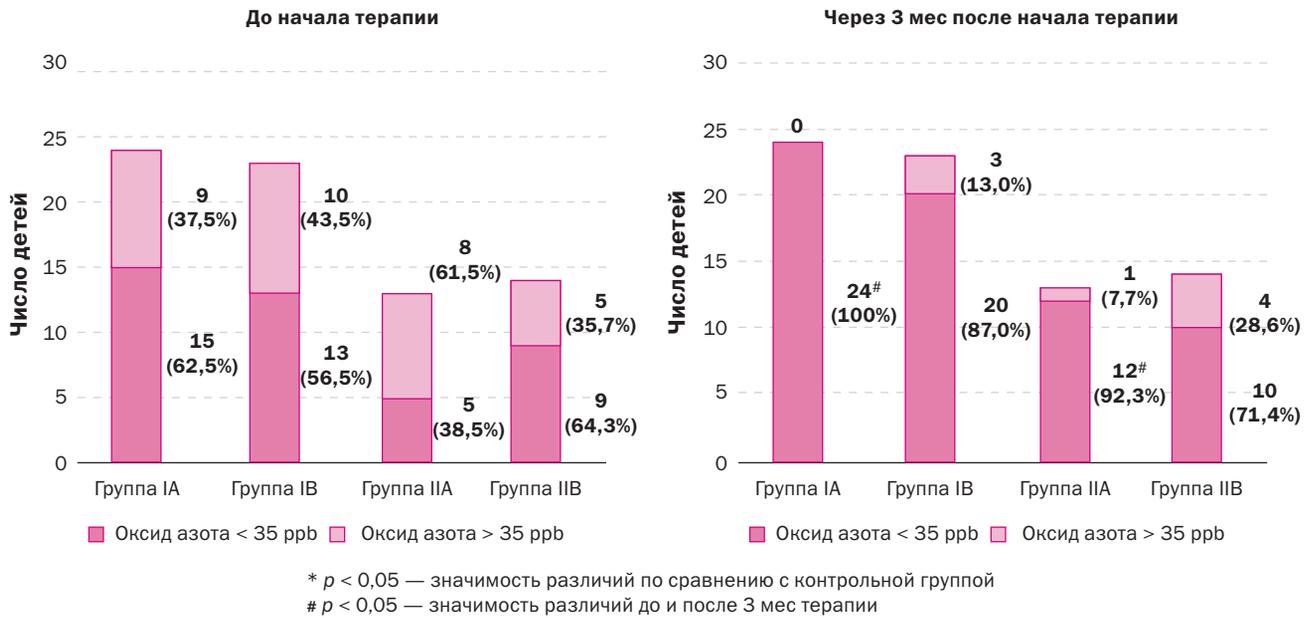


Рис. 2. Исследование оксида азота в выдыхаемом воздухе
Fig. 2. The study of nitric oxide in exhaled air

Важным показателем тяжести заболевания и приверженности терапии является частота госпитализаций. Отмечено, что в группах IA и IIA после образовательных мероприятий ни у одного пациента в течение 12 мес госпитализаций не было, а в группах сравнения госпитализации были у 47,8% (11) и 50,0% (7) детей соответственно. Однако стоит отметить, что ежемесячных госпитализаций не зафиксировано (рис. 3).

Одним из ключевых аспектов образовательных мероприятий было обучение самостоятельному купированию приступов затрудненного дыхания, легких обострений бронхиальной астмы. Так, анализ частоты посещений кабинета неотложной помощи показал, что среди детей, посещавших занятия в аллергошколе, только у одного ребенка наблюдалось посещение кабинета неотложной помощи, которое было обусловлено низкой при-

Таблица 5. Сравнение результатов АСТ-теста и оксида азота в выдыхаемом воздухе среди детей 7–8 лет
Table 5. Comparison of the results of ACT and nitric oxide in exhaled air among children 7–8 years old

Показатели	IA (n = 24)	IB (n = 23)	p
	Медиана, квартили Me (Q ₁ ; Q ₃)	Медиана, квартили Me (Q ₁ ; Q ₃)	
АСТ до начала терапии	17,0 (16,0; 18,0)	16,0 (14,0; 17,0)	0,089
АСТ через 3 мес	23,0 (22,0; 23,0)	20,0 (18,0; 21,0)	< 0,00001
Оксид азота в выдыхаемом воздухе до начала терапии	16,5 (10,0; 21,0)	12,0 (5,0; 30,0)	0,77
Оксид азота в выдыхаемом воздухе через 3 мес	6,5 (0,0; 62,5)	8,0 (3,0; 53,0)	0,91

Примечание. p — значимость различий между группами, критерий Манна – Уитни.

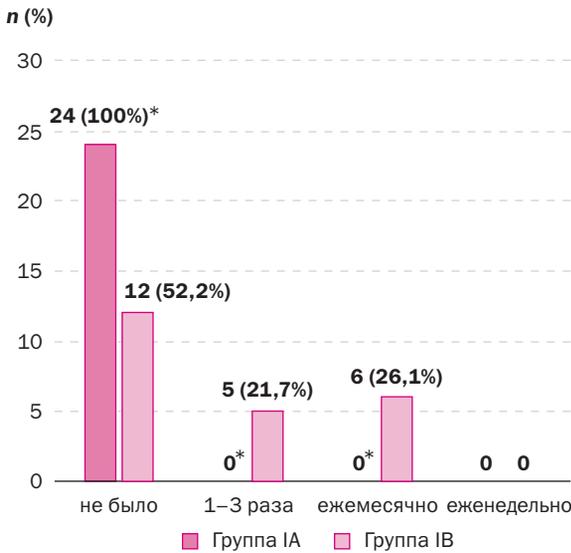
Note. p — the significance of differences between groups, the Mann – Whitney criterion.

Таблица 6. Сравнение результатов АСТ-теста и оксида азота в выдыхаемом воздухе среди детей 13–14 лет
Table 6. Comparison of the results of ACT and nitric oxide in exhaled air among children 13–14 years old

Показатели	IIA (n = 13)	IIB (n = 14)	p
	Медиана, квартили Me (Q ₁ ; Q ₃)	Медиана, квартили Me (Q ₁ ; Q ₃)	
АСТ до начала терапии	17,0 (16,0; 18,0)	15,0 (14,0; 17,0)	0,058
АСТ через 3 мес	25,0 (25,0; 25,0)	24,0 (23,0; 24,0)	0,0024
Оксид азота в выдыхаемом воздухе до начала терапии	48,0 (6,0; 58,0)	23,0 (1,0; 60,0)	0,50
Оксид азота в выдыхаемом воздухе через 3 мес	10,0 (7,0; 14,0)	12,5 (4,0; 35,0)	0,47

Примечание. p — значимость различий между группами, критерий Манна – Уитни.

Note. p — the significance of differences between groups, the Mann – Whitney criterion.



* $p < 0,05$ — значимость различий по сравнению с контрольной группой

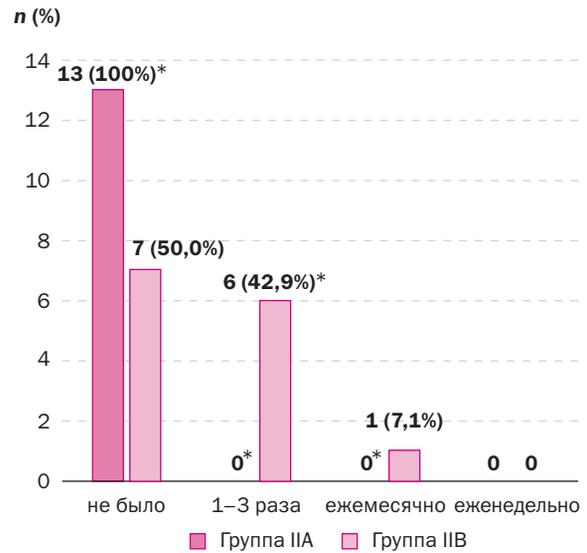


Рис. 3. Частота госпитализаций в течение 12 мес
Fig. 3. Frequency of hospitalizations for 12 months

верженностью терапии (рис. 4). У всех детей в обеих группах была легкая и среднетяжелая астма. Посещение было обусловлено низкой приверженностью терапии, но не тяжестью заболевания.

Самостоятельное купирование приступов затрудненного дыхания в домашних условиях после образовательных программ среди детей 7–8 лет отмечалась у 29,2%, 13–14 лет — у одного пациента (7,7%), в группе сравнения частота была значимо выше ($p < 0,05$).

Установлено, что 47% исследуемых при приступах затрудненного дыхания использовали системные глюкокортикоиды. Нами зафиксировано, что после занятий в аллергошколе в группах IA и IIA они не применялись ни у одного пациента (рис. 5).

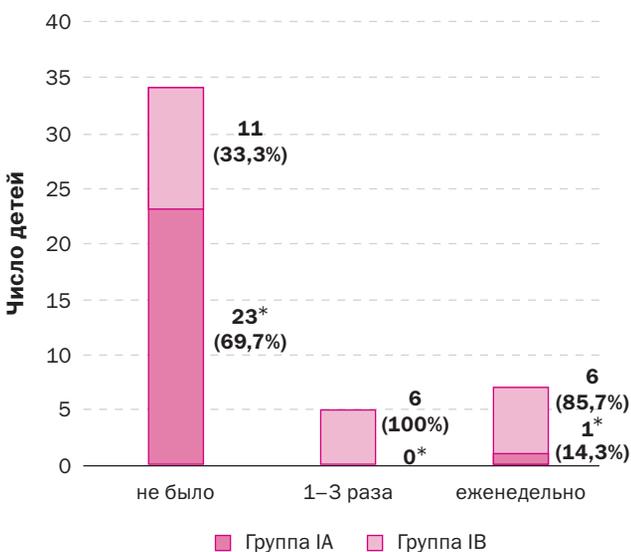
Немаловажным оцениваемым показателем являлись пропущенные дни в школе из-за респираторного

заболевания. Только у 16,2% (6) пациентов групп IA и IIA отмечались пропущенные дни в школе, и частота их составляла менее 14 дней за 12 мес. В группах сравнения данный показатель встречался у 43,2% (16) детей 7–8 лет и у 37,8% (14) 13–14 лет.

Неправильная техника ингаляции является одной из ведущих причин отсутствия контроля над бронхиальной астмой. У 100% (37) детей групп IA и IIA была зафиксирована правильная техника ингаляции (рис. 6).

Ведение дневника пикфлоуметрии отмечалось у всех исследуемых школьников в обеих группах, посещавших занятия в аллергошколе. В контрольных группах данный показатель ниже — 62,2% (23) и 16,2% (8) соответственно.

Статистически значимых различий в зависимости от половой принадлежности и места проживания исследуемых зарегистрировано не было.



* $p < 0,05$ — значимость различий по сравнению с контрольной группой

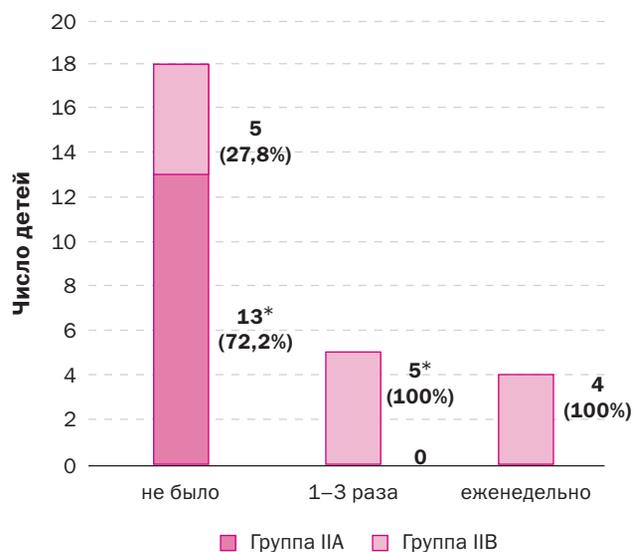


Рис. 4. Посещение кабинета неотложной помощи в течение 12 мес
Fig. 4. Visiting the emergency room for 12 months

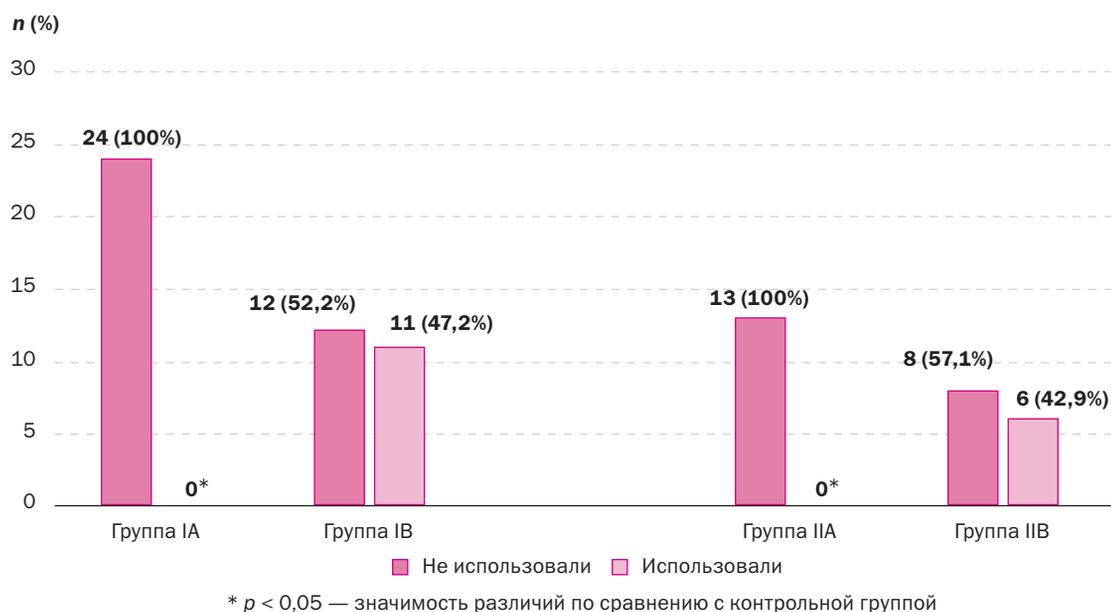


Рис. 5. Использование системных глюкокортикоидов в течение 12 мес

Fig. 5. Usage of systemic glucocorticoids for 12 months

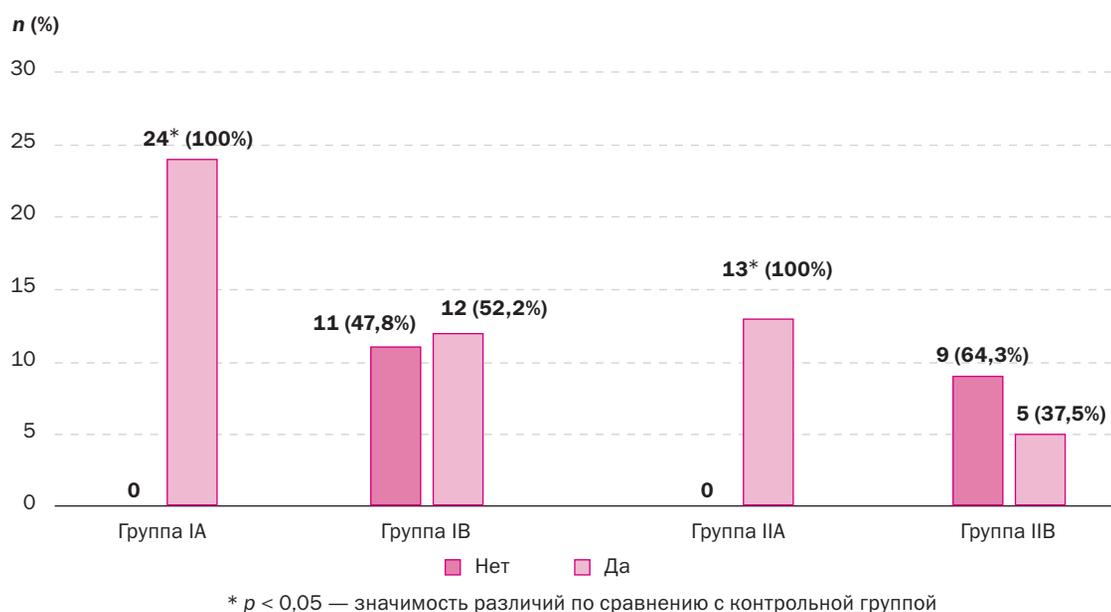


Рис. 6. Правильная техника ингаляции

Fig. 6. Proper inhalation technique

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Результаты исследования доказали высокую эффективность образовательных программ в достижении контроля над бронхиальной астмой у школьников Чеченской Республики.

Интерпретация результатов исследования

Наше исследование показало, что образовательные программы как дополнительный компонент в лечении бронхиальной астмы являются эффективными и способствуют снижению использования медицинских услуг и улучшению контроля над заболеванием.

Анализ данных литературы также указывает на важность включения образовательного компонента в лечение респираторного заболевания. За последние годы про-

тестированы и внедрены образовательные программы, которые дополняют традиционные медицинские методы лечения. По данным некоторых авторов, такие программы могут сократить незапланированные посещения медицинских учреждений или кабинета неотложной помощи [5–9].

Одно из проведенных исследований показало, что уверенность в правильном использовании лекарств ($p = 0,03$), наличие необходимых препаратов во время приступа и обострения астмы ($p = 0,02$) и умение самостоятельного купирования приступа или обострения ($p = 0,04$) были связаны с клинически значимыми различиями в качестве жизни родителей [10].

Бронхиальная астма является ведущей причиной детской заболеваемости, измеряемой пропусками занятий в школе, посещениями отделений неотложной помощи и госпитализациями [11, 12].

Одной из причин отсутствия контроля над бронхиальной астмой является неправильная техника ингаляции. Исследование, проведенное в Гонконге, показало эффективность образовательных программ в виде улучшения ФВД, техники ингаляции, сокращения числа госпитализаций и посещений кабинетов неотложной помощи [13].

Существуют разные мнения относительно воздействия и эффективности групповых занятий по сравнению с индивидуальными. По данным некоторых исследователей, преимуществами групповых занятий являются обмен личным опытом, сочувствие, мотивация к изменению отношения к диагнозу, дальнейший обмен полученными результатами [14]. Однако есть исследования, которые доказали эффективность просвещения, но выявить преимущества того или иного формата обучения авторам не удалось [15, 16].

В своем исследовании мы получили аналогичные данные в отношении эффективности образовательных программ, однако считаем, что для качественной оценки сравнительного анализа групповых и индивидуальных занятий нужны более крупные исследования с длительным наблюдением.

В последнее время большое внимание уделяется развитию школьных программ лечения астмы посредством телемедицины. Многообещающей является интеграция телемедицины с уходом на базе школ как один из методов расширения доступа к лечению и последующего наблюдения на уровне первичной медико-санитарной помощи [4, 17].

Перспективным является и обучение школьного персонала вопросам астмы (понятие о заболевании, возможные триггеры, купирование приступов). Так, по данным исследования, школы с обученным персоналом более строго придерживались политики по борьбе с астмой [18]. Некоторые авторы считают, что условия классных комнат, участие учителя в лечении астмы и осведомленность учащихся об астме помогают в улучшении контроля над заболеванием [11].

Безусловно, реализуя поставленную цель, пришлось столкнуться с некоторыми барьерами, связанными как с пациентами и родителями, так и с системой здравоохранения. Главенствующим среди родителей и пациентов являлось низкое восприятие ценности образования в начале образовательных программ, в системе здравоохранения — ограничение времени, отведенного для врача или медицинской сестры для обучения пациентов и родителей в аллергошколе. Кроме того, стоит учитывать экономические затраты пациентов, проживающих в отдаленных районах республики, на передвижение.

Таким образом, результаты нашего исследования, а также данные литературы свидетельствуют о важности образовательного компонента в лечении бронхиальной астмы. Кроме того, внедрение данного компонента в учреждениях первого и второго уров-

ня позволит значительно сократить затраты ресурсов здравоохранения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, образовательные программы как одна из составляющих лечения аллергии способствуют снижению заболеваемости, уменьшению расходов на лекарственные препараты, улучшению качества жизни больных астмой.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.Х. Ибишева — набор участников для исследования, занятия в аллергошколе, анализ полученной информации, поисково-аналитическая работа для написания рукописи, написание рукописи.

М.Р. Шахгиреева — анализ полученной информации.

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

Л.С. Успанова — поисково-аналитическая работа для написания рукописи.

А.Б. Хильдихароева — анализ полученной информации.

Л.В.-М. Джабраилова — набор участников для исследования, анализ полученной информации.

К.Е. Эфендиева — редактирование рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Aset Kh. Ibisheva — recruitment of participants for research, classes at the allergy school, analysis, search and analytical work for writing a manuscript, writing.

Madina R. Shakhgireeva — analysis.

Saihat A. Shamsadova — recruitment of participants for research, analysis, search and analytical work for writing a manuscript.

Linda S. Uspanova — search and analytical work for writing a manuscript.

Asya B. Khildikharoeva — analysis.

Linda V.-M. Dzhabraилова — recruitment of participants for research, analysis.

Kamilla E. Efendieva — editing.

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.Х. Ибишева

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

К.Е. Эфендиева

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Esty B, Phipatanakul W. School exposure and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;120(5):482–487. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.01.028>
2. Golam SM, Janson C, Beasley R, et al. The burden of mild asthma: Clinical burden and healthcare resource utilisation in the NOVELTY study. *Respir Med.* 2022;200:106863. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.106863>
3. *Аллергология и иммунология: клинические рекомендации для педиатров / под общ. ред. А.А. Баранова, Р.М. Хаитова. — М.; 2020. — 12 с. [Allergologia i immunologiya: Clinical practice*

guidelines for pediatricians. Baranov AA, Khaitov RM, eds. Moscow; 2020. 12 p. (In Russ).]

4. Halterman JS, Tajon R, Tremblay P, et al. Development of School-Based Asthma Management Programs in Rochester, New York: Presented in Honor of Dr Robert Haggerty. *Acad Pediatr.* 2017;17(6):595–599. doi: <https://doi.org/10.1016/j.acap.2017.04.008>

5. Pecoraro L, Norato A, Accorsi P, et al. Inhalation technique in asthma in children: could an intensive summer educational camp improve it? *Acta Biomed.* 2022;92(6):595–596. doi: <https://doi.org/10.23750/abm.v92i6.12009>

6. Knibb RC, Alviani C, Garriga-Baraut T, et al. The effectiveness of interventions to improve self-management for adolescents and young adults with allergic conditions: A systematic review. *Allergy*. 2020;75(8):1881–1898. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14269>
7. John J, Baek J, Roh T, et al. Regional Disparity in Asthma Prevalence and Distribution of Asthma Education Programs in Texas. *J Environ Public Health*. 2020;2020:9498124. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/9498124>
8. Walter H, Sadeque-Iqbal F, Ulyse R, et al. Effectiveness of school-based family asthma educational programs in quality of life and asthma exacerbations in asthmatic children aged five to 18: a systematic review. *JBI Database System Rev Implement Rep*. 2016;14(11):113–138. doi: <https://doi.org/10.11124/JBISRIR-2016-003181>
9. Ramdzan SN, Suhaimi J, Harris KM, et al. School-based self-management interventions for asthma among primary school children: a systematic review. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2021;31(1):18. doi: <https://doi.org/10.1038/s41533-021-00230-2>
10. Kan K, Fierstein J, Boon K, et al. Parental quality of life and self-efficacy in pediatric asthma. *J Asthma*. 2021;58(6):742–749. doi: <https://doi.org/10.1080/02770903.2020.1731825>
11. Hollenbach JP, Simoneau T, Halterman JS. The Promise of School-Based Asthma Interventions. *Acad Pediatr*. 2022;22(3):385–386. doi: <https://doi.org/10.1016/j.acap.2021.11.006>
12. Qin X, Zahran HS, Leon-Nguyen M, et al. J. Trends in Asthma-Related School Health Policies and Practices in the US States. *J Sch Health*. 2022;92(3):252–260. doi: <https://doi.org/10.1111/josh.13124>
13. Choy DK, Tong M, Ko F, et al. Evaluation of the efficacy of a hospital-based asthma education programme in patients of low socioeconomic status in Hong Kong. *Clin Exp Allergy*. 1999;29(1):84–90. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.1999.00481.x>
14. Ali A, Pena SG, Huggins C, et al. Impact of Group Asthma Education on Asthma Control and Emergency Room Visits in an Underserved New York Community. *Can Respir J*. 2019;2019:5165189. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/5165189>
15. Wilson SR. Individual versus group education: is one better? *Patient Educ Couns*. 1997;32(1):67–75. doi: [https://doi.org/10.1016/s0738-3991\(97\)00098-0](https://doi.org/10.1016/s0738-3991(97)00098-0)
16. Wilson SR, Scamagas P, German DF, et al. A controlled trial of two forms of self-management education for adults with asthma. *Am J Med*. 1993;94(6):564–576. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(93\)90206-5](https://doi.org/10.1016/0002-9343(93)90206-5)
17. Halterman JS, Fagnano M, Tajon RS, et al. Effect of the School-Based Telemedicine Enhanced Asthma Management (SB-TEAM) Program on Asthma Morbidity: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2018;172(3):e174938. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.4938>
18. Kew KM, Carr R, Donovan T, et al. Asthma education for school staff. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4(4):CD012255. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012255.pub2>

Статья поступила: 17.08.2024, принята к печати: 16.10.2024

The article was submitted 17.08.2024, accepted for publication 16.10.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Ибишева Асет Хамидовна [Aset Kh. Ibisheva, MD]; адрес: 364028, г. Грозный, ул. Бисултанова, д. 101 [address: 101, Bisultanova Str., Grozny, 364028, Russian Federation]; **телефон:** +7 (928) 129-16-13; **e-mail:** ibisheva18@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 4274-6821

Шахгиреева Мадина Руслановна [Madina R. Shakhgireeva, MD]; e-mail: zlata-28@mail.ru

Шамсадова Сайхат Амхадовна [Saihat A. Shamsadova, MD]; e-mail: shamsadova@mail.ru

Успанова Линда Сулеймановна [Linda S. Uspanova, MD]; e-mail: linda/udpanova96@mail.ru

Хильдихароева Ася Багаудиновна [Asya B. Khildikharoeva, MD]; e-mail: asya.khildikharoeva@mail.ru

Джабраилова Линда Ваха-Мурадовна [Linda V.-M. Dzhabrailova, MD]; e-mail: djabrailova.linda@mail.ru

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

К.Е. Эфендиева^{1, 2}, Ю.Г. Левина^{1, 2}, В.Г. Калугина^{1, 2}, Е.А. Вишнева^{1, 2},
А.А. Алексеева¹, К.С. Волков³, П.А. Левин⁴, Л.С. Намазова-Баранова^{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

³ Серпуховская больница, Серпухов, Российская Федерация

⁴ НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, Москва, Российская Федерация

Распространенность сенсibilизации к пищевым аллергенам из группы «большой восьмерки» у детей с atopическим фенотипом: одномоментное исследование

Автор, ответственный за переписку:

Левина Юлия Григорьевна, доктор 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» Минобрнауки России

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

Обоснование. Пищевая аллергия (ПА) является распространенным хроническим заболеванием. Официальные данные о распространенности ПА в России отсутствуют. Опубликованы результаты лишь нескольких российских исследований ПА и анафилаксии у детей. **Цель исследования** — изучить распространенность сенсibilизации к пищевым аллергенам из группы «большой восьмерки» у детей с atopическим фенотипом, проживающих в Московской агломерации. **Методы.** В одномоментное исследование включали детей в возрасте от 0 до 17 лет с жалобами на сезонные проявления аллергии / установленным диагнозом «сезонный аллергический ринит (поллиноз)»; с жалобами на аллергические реакции при употреблении каких-либо пищевых продуктов; проявлениями atopического дерматита. Определение сенсibilизации к аллергенам проводилось с использованием технологии ImmunoCAP, аллергочипов ImmunoCAP ISAC / ALEX2. **Результаты.** В исследование включили 240 детей. Сенсibilизация к пищевым аллергенам «большой восьмерки» в 1,5 (к рыбе) — 5 (к пшенице) раз чаще выявлялась к экстрактам методом ImmunoCAP, чем при мультиплексной аллергодиагностике. При молекулярной аллергодиагностике сенсibilизация к аллергенам фундука обнаружена у 57%, арахиса — у 47%, сои — у 39%, грецкого ореха — у 24%, куриного яйца — у 18%, коровьего молока — у 12%, рыбы — у 9,7%, кешью — у 7,6%, креветок — у 6,3%, пшеницы — у 4,6% детей. Частота симптомов пищевой аллергии, основанная на оценке родителей пациентов, была до 7 раз выше, чем выявленная частота сенсibilизации, сопровождающейся жалобами на симптомы при употреблении соответствующих пищевых продуктов. Среди продуктов, вызывающих симптомы у таких пациентов, лидировали фундук, коровье молоко, куриное яйцо и арахис. **Заключение.** Более половины российских детей сенсibilизированы к аллергенам «большой восьмерки», при этом клинически значимая сенсibilизация отмечалась в 2 раза реже. Чаще всего обнаруживали сенсibilизацию к аллергокомпонентам группы PR-10 фундука, арахиса и сои. Частота ПА, диагностированная врачом, значительно ниже частоты заболевания, выявляемого по результатам опроса родителей пациентов. **Ключевые слова:** дети, пищевая аллергия, сенсibilизация, распространенность, молекулярная аллергодиагностика, «большая восьмерка»

Для цитирования: Эфендиева К.Е., Левина Ю.Г., Калугина В.Г., Вишнева Е.А., Алексеева А.А., Волков К.С., Левин П.А., Намазова-Баранова Л.С. Распространенность сенсibilизации к пищевым аллергенам из группы «большой восьмерки» у детей с atopическим фенотипом: одномоментное исследование. *Педиатрическая фармакология*. 2024;21(5):417–431. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i5.2820>

ОБОСНОВАНИЕ

Пищевая аллергия (ПА) является хроническим заболеванием, которое может быть жизнеугрожающим [1]. Распространенность ПА в экономически развитых странах увеличивается и составляет, по некоторым данным, 3–10% в детской популяции и около 10% у взрослых [2]. ПА — это патологическая иммунная реакция, вызванная приемом пищевого продукта. Выделяют IgE-опосредованную, не-IgE-опосредованную и комбинированную формы ПА [2, 3].

В то же время патологические реакции на пищу могут возникать при метаболических нарушениях, использовании пищевых добавок, инфицировании пищи бактериями/токсинами, употреблении гистаминолибераторов [2]. ПА приводит к снижению качества жизни даже у пациентов с легкими симптомами заболевания, а в некоторых случаях может стать причиной тяжелых, иногда фатальных реакций [4].

Моноплексные методы аллергодиагностики ПА — кожные прик-тесты и определение специфических IgE

(sIgE) в крови с использованием экстрактов и компонентов аллергенов — являются высокочувствительными, тогда как мультиплексные методы, такие как молекулярная алергодиагностика, а также тест активации базофилов — высокоспецифичны [5]. При этом частота клинически верифицированной ПА заметно ниже частоты заболевания, определенного на основании данных самооценки пациентов/родителей [6].

В систематическом обзоре и метаанализе, проведенном в 2023 г., проанализировано 110 исследований и представлены наиболее актуальные данные о распространенности ПА в Европе за период 2000–2021 гг. Результаты показали, что совокупная распространенность ПА в течение жизни по данным самооценки составила 19,9% (95% ДИ: 16,6–23,3), текущая распространенность ПА по данным самооценки — 13,1% (95% ДИ: 11,3–14,8), текущая распространенность сенсибилизации по результатам определения sIgE в крови — 16,6% (95% ДИ: 12,3–20,8), по данным кожных прик-тестов — 5,7% (95% ДИ: 3,9–7,4), одновременно с этим положительная реакция на пищевую провокацию — всего 0,8% (95% ДИ: 0,5–0,9) [6].

За истекшие 10 лет совокупная распространенность (в течение жизни) ПА по данным самооценки и положительного пищевого провокационного теста изменилась незначительно. В то же время текущая распространенность ПА по данным самооценки, результатам определения sIgE и положительных кожных проб увеличи-

лась [6], что может свидетельствовать либо о реальном росте частоты ПА, либо о повышении осведомленности и улучшении точности методов диагностики заболевания, наблюдаются различия в зависимости от региона проживания пациентов [6, 7].

Российские официальные данные о распространенности ПА отсутствуют. Опубликованы результаты нескольких исследований, проведенных с помощью методов мультиплексного анализа у взрослых пациентов, и единичные у детей (в когортах менее 100 человек) [8–10]. В исследовании O. Elisyutina и соавт. сенсибилизацию определяли с помощью алергочипа MeDALL (рутинно недоступен в Российской Федерации) у 103 детей, проживающих в Москве и Московской области [9]. Не было обнаружено ни одного ребенка с IgE-реактивностью к истинным аллергенам арахиса — белкам запаса Ara h 2, Ara h 3 или Ara h 6. Аналогичным образом ни у одного из детей не было выявлено sIgE к основным аллергенам коровьего молока и пшеницы, что, вероятно, связано с особенностями выборки (в исследование включались дети старше 9 лет, в основном с респираторными симптомами аллергии) [9].

При анализе сенсибилизации с помощью алергочипа ISAC у 60 детей в возрасте от 4 мес до 16 лет с пищевой анафилаксией в Екатеринбурге было установлено, что чаще всего (51% случаев) анафилаксия была вызвана молочными протеинами (Bos d 4, Bos d 5, Bos d 8), у 33% пациентов причиной анафилаксии были различные виды

Kamilla E. Efendieva^{1, 2}, Julia G. Levina^{1, 2}, Vera G. Kalugina^{1, 2}, Elena A. Vishneva^{1, 2}, Anna A. Alekseeva¹, Konstantin S. Volkov³, Pavel A. Levin⁴, Leyla S. Namazova-Baranova^{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

³ Serpukhov Hospital, Serpukhov, Russian Federation

⁴ D. Rogachev National Medical Research Center of pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

The Prevalence of Sensitization to Food Allergens from the Group of “Big Eight” in Children with Atopic Phenotype: Cross-Sectional Study

Background. Food allergy (FA) is a common chronic disease. There are no official data on the prevalence of FA in Russia. The results of only a few Russian studies of FA and anaphylaxis in children have been published. **The aim of the study is** to study the prevalence of sensitization to food allergens from the group of “big eight” in children with atopic phenotype living in the Moscow agglomeration. **Methods.** The cross-sectional study included children aged 0 to 17 years with complaints of seasonal manifestations of allergies / diagnosed with seasonal allergic rhinitis (pollinosis); with complaints of allergic reactions when eating any food; with complaints of atopic dermatitis. The determination of sensitization to allergens was carried out using ImmunoCAP technology, ImmunoCAP ISAC / ALEX2 allergy chips. **Results.** 240 children were included in the study. Sensitization to extracts of food allergens of the “big eight”, detected by the ImmunoCAP monoplex method, was determined in 1.5 (for fish) — 5 (for wheat) several times more often than with multiplex allergodiagnosics. In molecular allergodiagnosis, sensitization to hazelnut allergens was found in 57%, peanuts — in 47%, soy — in 39%, walnut — in 24%, chicken egg — in 18%, cow's milk — in 12%, fish — in 9.7%, cashews — in 7.6%, shrimp — in 6.3%, wheat — in 4.6% of children. The frequency of food allergy symptoms, based on the assessment of the patients' parents, was up to 7 times higher than the detected frequency of sensitization, accompanied by complaints of symptoms when eating the appropriate foods. Among the products causing symptoms in such patients, hazelnuts, cow's milk, chicken egg and peanuts were in the lead. **Conclusion.** More than half of Russian children are sensitized to the allergens of the “big eight”, while clinically significant sensitization was noted 2 times less often. Sensitization to the allergen components of the PR-10 group of hazelnuts, peanuts and soybeans was most often detected. The frequency of FA diagnosed by a doctor is significantly lower than the frequency of the disease detected by the results of a survey of patients' parents.

Keywords: children, food allergy, sensitization, prevalence, molecular allergodiagnosics, “big eight”

For citation: Efendieva Kamilla E., Levina Julia G., Kalugina Vera G., Vishneva Elena A., Alekseeva Anna A., Volkov Konstantin S., Levin Pavel A., Namazova-Baranova Leyla S. The Prevalence of Sensitization to Food Allergens from the Group of “Big Eight” in Children with Atopic Phenotype: Cross-Sectional Study. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(5):417–431. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i5.2820>

орехов (Ber e 1, Ana o 2, Cor a 9, Cor a 8), у 17% — куриное яйцо (Gal d 2, Gal d 1) [10].

В других исследованиях оценивались распространенность ($n = 5000$) [11] и клинические особенности ($n = 69$) [12] пищевой анафилаксии у детей только с помощью анкетирования, где было показано, что древесные орехи и коровье молоко, по мнению респондентов, являлись наиболее частыми причинами тяжелых аллергических реакций. К тому же в вышеуказанных исследованиях не определялась и не сравнивалась частота клинически значимой и бессимптомной сенсibilизации.

Данные о распространенности сенсibilизации к основным пищевым аллергенам у детей необходимы для разработки протоколов ее профилактики и лечения. Например, известно, что в США аллергия на арахис является одной из ведущих и широко распространенных, а для ее лечения уже создан и успешно применяется препарат для оральной аллерген-специфической иммунотерапии [13]. В Российской Федерации в настоящее время разрабатывается рекомбинантная вакцина для лечения пациентов с сезонной аллергией на пыльцу березы, сенсibilизация к которой является наиболее распространенной в средней полосе нашей страны [14]. Изучение частоты распространенности как сенсibilизации, так и истинной ПА к основным пищевым аллергенам у детей в России в совокупности с изучением региональных особенностей также может помочь выявить необходимость в разработке подобных препаратов для облегчения симптомов и улучшения качества жизни пациентов.

Цель исследования

Изучить распространенность и особенности молекулярной сенсibilизации к пищевым аллергенам из группы «большой восьмерки» у детей с различными вариантами атопического фенотипа, проживающих в Московской агломерации.

МЕТОДЫ

Промежуточные результаты настоящего исследования были опубликованы ранее и освещали распространенность сенсibilизации к ингаляционным и пищевым аллергенам в группе детей с различными вариантами атопического фенотипа [15, 16].

Дизайн исследования

Проведено одномоментное исследование.

Условия проведения исследования

Исследование проведено на базе консультативно-диагностического центра (КДЦ) для детей НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (г. Москва). Включали пациентов с атопическим фенотипом, обратившихся в КДЦ для детей в период с января 2021 по декабрь 2023 г. и соответствовавших критериям включения.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- пациенты в возрасте от 0 мес до 17 лет 11 мес с жалобами на сезонные проявления аллергии / установленным диагнозом «сезонный аллергический ринит (поллиноз)» как с проявлениями перекрестной ПА, так и без них;
- дети, родители которых предъявляли жалобы на наличие аллергических реакций при употреблении каких-либо пищевых продуктов;
- дети с проявлениями атопического дерматита (АтД).

Критерии не включения:

- пациенты, не имеющие жалоб на проявления аллергии / установленного диагноза аллергической болезни.

Критерии исключения:

- не запланированы.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Все пациенты при включении в исследование были проконсультированы врачом аллергологом-иммунологом, перед обследованием заполняли специально разработанную нами анкету, с помощью которой определяли наличие в анамнезе симптомов аллергии на пищевые продукты, компоненты которых входят в мультиплексные аллергочипы ImmunoCAP ISAC и ALEX2. Далее проводили лабораторное обследование пациентов, включавшее определение IgE к экстрактам пыльцевых и пищевых аллергенов с применением метода непрямой иммунофлуоресценции на автоматическом анализаторе с использованием технологии ImmunoCAP (UniCAP System, Thermo Fisher Scientific, США) и молекулярную аллергодиагностику с использованием поликомпонентных аллергочипов ImmunoCAP ISAC (Thermo Fisher Scientific, США) или ALEX2 (Allergy Explorer, Macro-Array Diagnostics GmbH, Австрия). Диагноз аллергической болезни устанавливался врачом аллергологом-иммунологом на основании типичных жалоб (крапивница, ангиоотеки, симптомы анафилаксии, обострения АтД, оральный аллергический синдром при употреблении пищевых продуктов, а также риноконъюнктивальный синдром при поллинозе), данных медицинской документации, при наличии положительных IgE к пищевым/пыльцевым аллергенам.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Частота случаев сенсibilизации к экстрактам и молекулам пищевых аллергенов продуктов «большой восьмерки»: коровьему молоку, куриному яйцу, пшенице, арахису, древесным орехам, сое, рыбе, креветкам (перечень продуктов определен согласно K.J. Allen и J.J. Koplin) [17].

Дополнительные показатели исследования

1. Сравнительный анализ частоты сенсibilизации, выявленной различными методами аллергодиагностики.
2. Частота жалоб при употреблении продуктов из числа «большой восьмерки».
3. Частота клинически значимой, бессимптомной и перекрестной молекулярной сенсibilизации к пищевым аллергенам «большой восьмерки».

Методы измерения целевых показателей

Диагнозы установлены на основании стандартного аллергологического плана обследования; определена сенсibilизация к экстрактам пищевых аллергенов (яичный белок, молоко коровье, треска атлантическая, пшеница) с применением технологии ImmunoCAP (табл. 1). Молекулярная аллергодиагностика проведена с использованием поликомпонентных аллергочипов ImmunoCAP ISAC (табл. 2) или ALEX2 (табл. 3).

Анализ в подгруппах

Проведен анализ сенсibilизации к пищевым аллергенам в подгруппах детей 0–6 лет и 7–17 лет, что позво-

Таблица 1. Интерпретация результатов sIgE (экстракты)**Table 1.** Interpretation of SiGe results (extracts)

Концентрация sIgE, кЕ/л	Класс сенсibilизации	Оценка уровня
< 0,01	Не определяется	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
17,50–49,90	4	Высокий
50,0–99,9	5	Очень высокий
≥ 100	6	Предельно высокий

Примечание. Референсные значения из инструкции к тест-системе ImmunoCAP.

Note. Reference values from the instructions for the ImmunoCAP test system.

Таблица 2. Интерпретация результатов молекулярной алергодиагностики с использованием алергочипа ImmunoCAP ISAC**Table 2.** Interpretation of the results of molecular allergodiagnosics using the ImmunoCAP ISAC allergy chip

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

Примечание. Референсные значения из инструкции к тест-системе ImmunoCAP ISAC.

Note. Reference values from the instructions for the ImmunoCAP ISAC system.

Таблица 3. Интерпретация результатов молекулярной алергодиагностики с использованием алергочипа ALEX2**Table 3.** Interpretation of the results of molecular allergodiagnosics using the ALEX2 allergy chip

Стандартизированные единицы (kUA/L)	Уровень
< 0,3	Не определяется
0,3–1,0	Низкий уровень IgE
1,0–5,0	Умеренный уровень IgE
5,0–15,0	Высокий уровень IgE
> 15	Очень высокий уровень IgE

Примечание. Референсные значения из инструкции к тест-системе ALEX2.

Note. Reference values from the instructions for the ALEX2 system.

ляет учесть различия в пищевом рационе, особенности иммунных механизмов, сроки формирования сенсibilизации и развития толерантности у детей дошкольного и школьного возраста.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Расчет необходимого объема выборки предваритель- но не проводили.

Статистические методы

Анализ данных проводился с использованием программы RStudio, версия 2026.06.0. Количественные величины описывали с указанием медианы (1-й; 3-й квартили), а также средними и стандартными отклонениями. Для сравнения количественных признаков в независимых группах применялся критерий Манна – Уитни. Для сравнения категориальных признаков использовались критерий хи-квадрат Пирсона или точный тест Фишера. Статистически значимыми считали различия и связи при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Протокол научного исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (протокол № 148 от 15.01.2021). Включение в исследование проводили после получения подписанного информированного добровольного согласия на обследование от законного представителя ребенка или от ребенка, достигшего возраста 15 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики выборки (групп) исследования

В исследование включили 240 детей. Определение сенсibilизации к экстрактам алергенов методом ImmunoCAP выполнено у 239 пациентов (неудовлетворительный образец крови для выполнения данного теста у 1 пациента). Молекулярная алергодиагностика выполнена у 238 пациентов: с использованием поликомпонентного алергочипа ISAC ImmunoCAP — у 145, с применением ALEX2 (Allergy Explorer) — у 95 пациентов. У 2 пациентов получен нечитаемый результат теста ImmunoCAP ISAC вследствие неспецифической флуоресценции по всей реакционной области матрицы, обусловленной индивидуальными свойствами исследуемого образца, повторное исследование методом ImmunoCAP ISAC решено не выполнять. После обследования диагноз какой-либо алергической болезни был установлен у 236 пациентов. Чаще всего у детей был диагностирован поллиноз — 147 (62%) случаев. ПА, в том числе связанная с перекрестными реакциями на продукты растительного происхождения, выявлена у 132 (55%) пациентов (табл. 4). Сочетание АтД и ПА отмечалось у 14 (5,9%) пациентов, только ПА — у 3 (1,3%) пациентов.

Основные результаты исследования

Сенсibilизация к экстрактам пищевых алергенов

При оценке распространенности сенсibilизации к экстрактам пищевых алергенов ($n = 239$), выявленной методом ImmunoCAP, сенсibilизация (1–6-й класс, см. табл. 1) к яичному белку (*Gallus spp.*) выявлена у 101 (42,3%); к коровьему молоку (*Bos spp.*) — у 90 (37,7%), к пшенице — у 64 (26,8%), к треске атлантической (*Gadus morhua*) — у 26 (10,9%) детей. Уровень сенсibilизации к экстрактам пищевых алергенов яичного белка (f1), коровьего молока (f2) и пшеницы (f4) чаще был представлен 2-м классом. К пищевым алергенам трески (f3) выявлялась сенсibilизация 3-го класса, у единичных пациентов выявлялись высокие уровни sIgE 4, 5 и 6-го классов. Сенсibilизация 0-го класса выявлялась чаще всего к яичному белку и к пшенице (рис. 1).

Результаты мультиплексной алергодиагностики с помощью алергочипов

Сенсibilизация хотя бы к одному алергену из продуктов «большой восьмерки» выявлена у 162 (68,1%) из 238 пациентов.

Таблица 4. Характеристика выборки исследования
Table 4. Characteristics of the study sample

Показатель	Все пациенты (n = 240)	Девочки, N = 95	Мальчики, N = 145	p
Возраст				0,342
Медиана [Q ₁ ; Q ₃]	7,5 [4,1; 11,6]	6,7 [4,0; 11,3]	8,0 [4,7; 11,8]	
Наследственность по аллергическим болезням	206 (86%)	86 (91%)	120 (83%)	0,091
Поллиноз	147 (62%)	49 (52%)	98 (68%)	0,016
Атопический дерматит • тяжелое течение	131 (55%) 24 (10%)	54 (57%) 13 (14%)	77 (53%) 11 (7,6%)	0,608 0,124
Пищевая аллергия • перекрестная пищевая аллергия	132 (55%) 90 (38%)	51 (54%) 31 (33%)	81 (56%) 59 (41%)	0,740 0,207

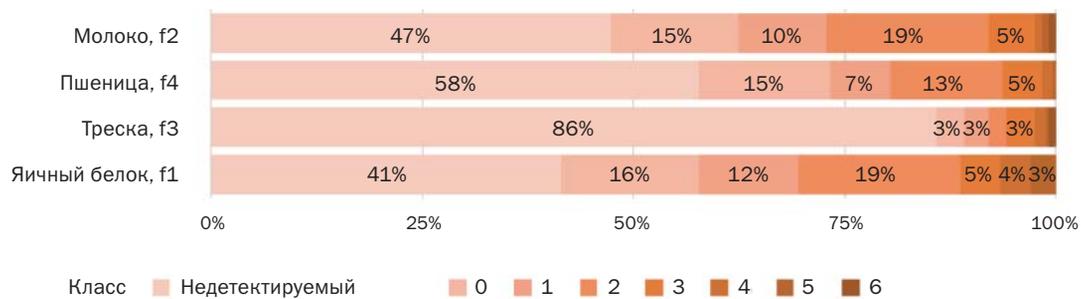


Рис. 1. Частота сенсibilизации к экстрактам пищевых аллергенов, выявляемой методом ImmunoCAP (n = 239)
Fig. 1. The frequency of sensitization to food allergen extracts used by the ImmunoCAP method (n = 239)

Сенсibilизация к белкам коровьего молока

В целом к какому-либо компоненту и/или экстракту аллергена коровьего молока были сенсibilизированы 29 (12,2%) из 238 пациентов. Чаще всего встречалась сенсibilизация к алергокомпоненту казеину Bos d 8 и к сывороточному белку α-лактальбумину Bos d 4, реже всего — к трансферрину Bos d lactoferrin (рис. 2). Также у пациентов, обследованных с помощью ALEX2 (n = 95), была определена сенсibilизация к экстрактам других видов молока — козьего (Cap h_milk), овечьего (Ovi a_milk), верблюжьего (Cam d) и, крайне редко, кобыльего (Equ c_milk) (см. рис. 2).

Самый высокий уровень сенсibilизации среди всех аллергенов молока различных животных отмечался к казеину — в 19% случаев (рис. 3).

При этом показано, что у пациентов возрастной группы 7–17 лет сенсibilизация встречалась в 3 раза реже, чем в группе детей до 6 лет: к казеину Bos d 6 — 3 (2,2%)

и 9 (8,8%) случаев соответственно (p = 0,021); к бета-лактоглобулину Bos d 5 — 5 (3,7%) и 15 (15%) случаев соответственно (p = 0,002). Возрастных различий в частоте сенсibilизации к α-лактальбумину Bos d 4 выявлено не было (p = 0,062).

Сенсibilизация к аллергенам куриного яйца

В целом к какому-либо компоненту и/или экстракту куриного яйца были сенсibilизированы 46 (19,3%) из 238 пациентов, только к алергокомпонентам — 42 (18%) из 238. Пациенты были чаще сенсibilизированы к экстрактам яичного белка (Gal d white) и желтка (Gal d yolk), чем к компонентам данных аллергенов (рис. 4). К термостабильному компоненту овомукоиду Gal d 1 были сенсibilизированы 20 из 238, к термолабильному овальбумину Gal d 2 и овотрансферрину Gal d 3 — по 26 из 238, к лизоциму Gal d 4 — 10 из 95 пациентов. Только 9 из 238 пациентов были сенсibilизированы к казеину Bos d 6 — 3 (2,2%)



Рис. 2. Распространенность сенсibilизации к аллергенам молока животных
Fig. 2. The level of sensitization to allergens of animal milk

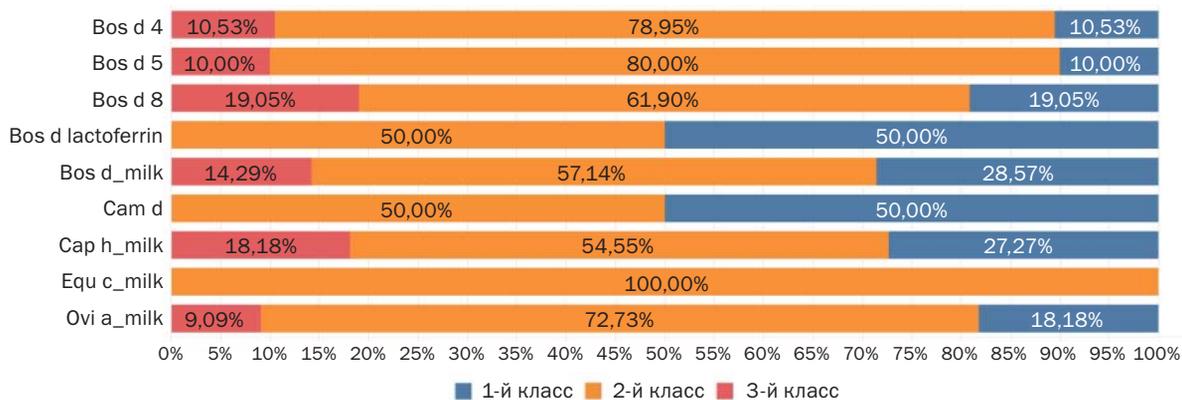


Рис. 3. Уровень сенсibilизации к аллергенам молока животных
Fig. 3. The prevalence of sensitization to allergens of animal milk



Рис. 4. Распространенность сенсibilизации к аллергенам куриного яйца
Fig. 4. The prevalence of sensitization to chicken egg allergens

билизованы к компоненту яичного желтка ливетину Gal d 5, имеющему перекрестную реактивность с мясом курицы.

Самый высокий уровень концентрации sIgE отмечался к алергокомпоненту Gal d 4 лизоциму — у 20% пациентов; к овотрансферрину Gal d 3 высоких уровней сенсibilизации выявлено не было (рис. 5).

Среди всех алергокомпонентов яйца только sIgE к овомукоиду Gal d 1 значительно реже определялись в возрастной группе детей 7–17 лет — в 7 (5,1%) случаях, чем у детей младшей возрастной группы — 13 (13%) случаев ($p = 0,037$), разница в частоте сенсibilизации к термолабильному овальбумину между возрастными группами была незначима ($p = 0,230$).

Сенсibilизация к аллергенам пшеницы и других злаков

К какому-либо экстракту пищевых злаков были сенсibilизированы 32 (13,4%) из 238 пациентов (рис. 6), 11 (4,6%) из 238 были сенсibilизированы к какому-либо алергокомпоненту пшеницы. Сенсibilизация к одному из ведущих алергокомпонентов пшеницы, отвечающему за истинные, в том числе отсроченные, симптомы аллергии, омега-5 глиадину Tri a 19 отмечалась лишь у 3 (3%) из 95 пациентов.

Очень высокий уровень концентрации sIgE чаще всего определялся к алергокомпоненту пшеницы омега-5 глиадину Tri a 19, в 3 раза реже — к экстрактам люпина (Lup a) и гречихи (Fag e)(рис. 7).

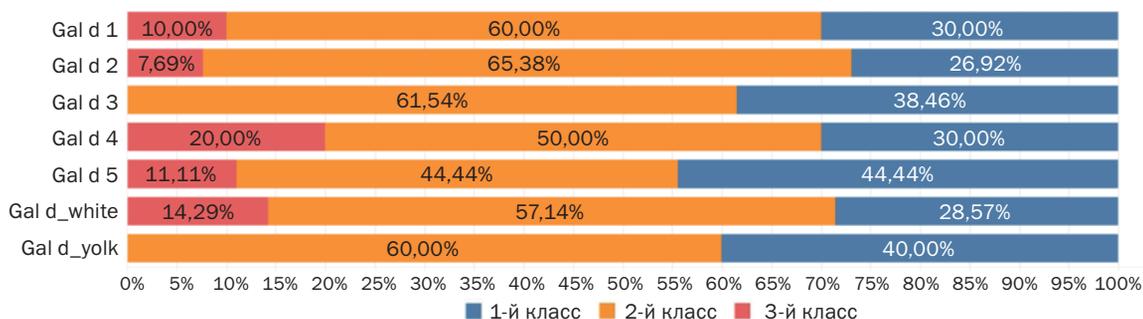


Рис. 5. Уровень сенсibilизации к аллергенам куриного яйца
Fig. 5. The level of sensitization to chicken egg allergens

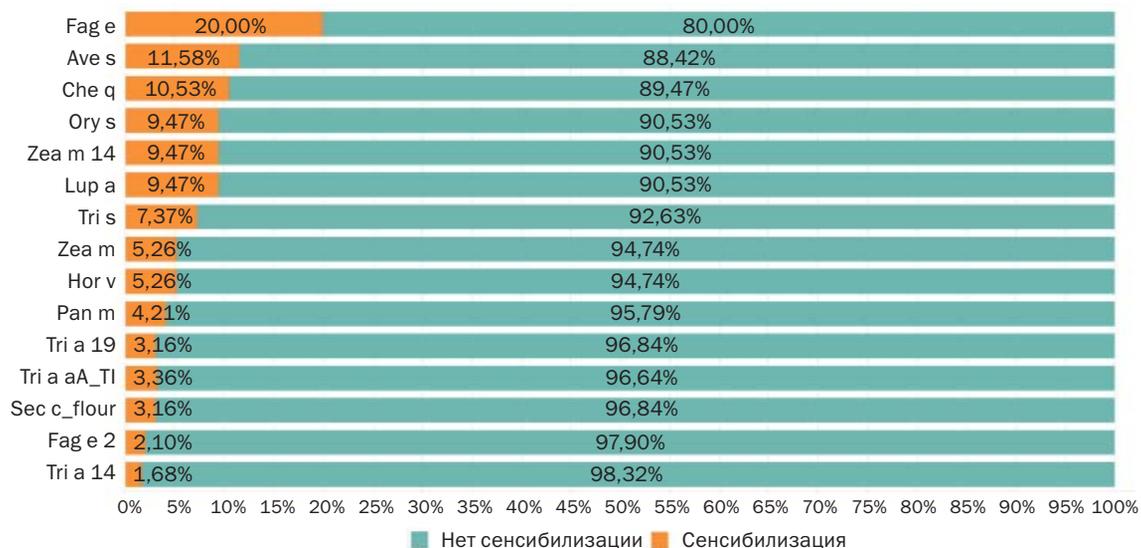


Рис. 6. Распространенность сенсibilизации к аллeргенам пищевых злаков
Fig. 6. The prevalence of sensitization to allergens of food grains

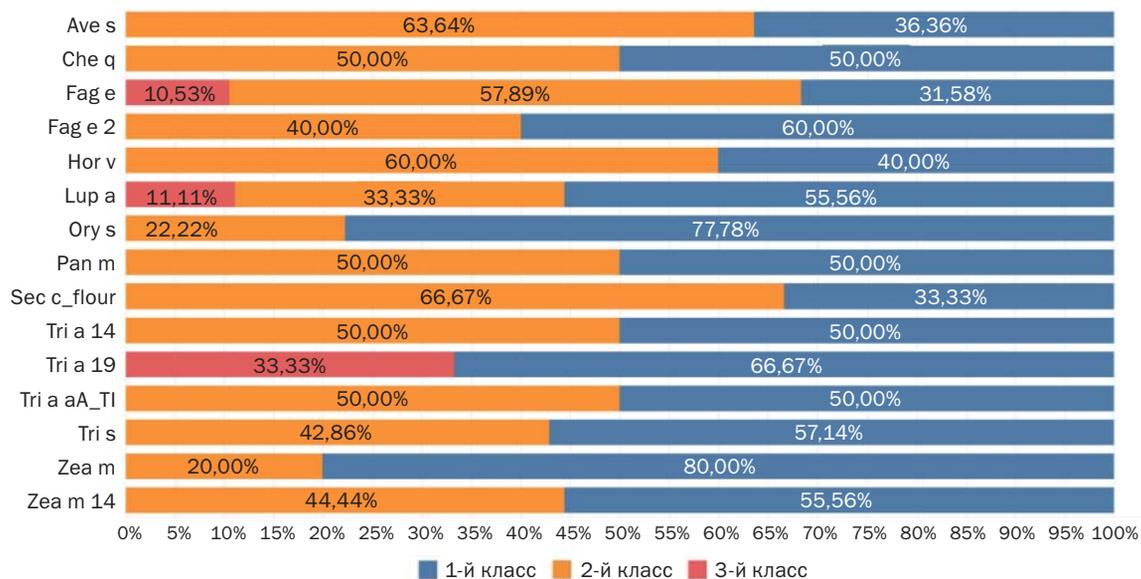


Рис. 7. Уровень сенсibilизации к аллeргенам пищевых злаков
Fig. 7. The level of sensitization to allergens of food grains

Дети дошкольного возраста были значимо чаще в сравнении с пациентами старше 7 лет сенсibilизированы к ингибитору трипсина амилазы пшеницы Tri a aA_TI ($p = 0,022$).

Сенсibilизация к аллeргенам арахиса

Всего к какому-либо аллeргокомпонентам арахиса были сенсibilизированы 112 (47%) из 238 пациентов. Чаще всего встречалась сенсibilизация к термолабильной молекуле белка группы PR-10 Ara h 8 — у 101 из 238 пациентов, реже — к белку запаса 7/8S глобулину Ara h 1 и белку-переносчику липидов LTP Ara h 9 — по 18 из 238 случаев, к молекуле олеозина Ara h 15 сенсibilизации не было выявлено ни у одного пациента (рис. 8).

Наиболее высокий уровень сенсibilизации чаще выявлялся к аллeргокомпонентам Ara h 2 и Ara h 6 (белки запаса 2S альбумины) и Ara h 8 (белок группы PR-10) (рис. 9).

Показано, что дети до 6 лет были значимо чаще сенсibilизированы к аллeргокомпоненту белка запаса Ara h 1 ($p < 0,002$), а дети в возрасте 7–17 лет — к PR-10 Ara h 8 ($p < 0,001$) и LTP Ara h 9 ($p = 0,020$).

Сенсibilизация к аллeргенам древесных орехов

Всего к какому-либо аллeргенам орехов и/или семян растений были сенсibilизированы 147 (61,7%) из 238 пациентов. К аллeргокомпонентам фундука (лесного ореха) были сенсibilизированы 135 (57%) из 238 пациентов, грецкого ореха — 56 (24%) из 238, кешью — 18 (7,6%) из 238.

Самой часто встречаемой была сенсibilизация к аллeргокомпоненту лесного ореха группы PR-10 Cor a 1.0401 (121 из 238 пациентов), реже встречалась сенсibilизация к белку запаса грецкого ореха Jug r 4 — 23 из 95 детей, на 3-м месте по частоте встречаемости была сенсibilизация к белку запаса лесного ореха

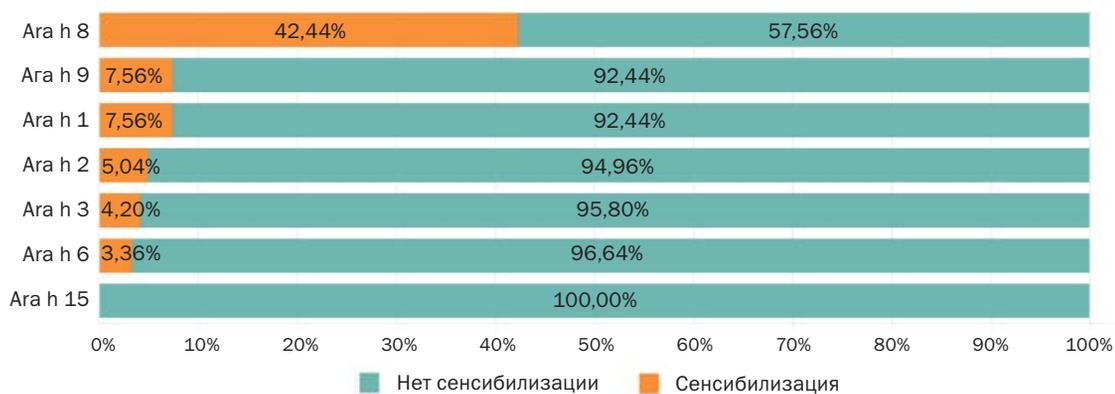


Рис. 8. Распространенность сенсибилизации к алергокомпонентам арахиса
Fig. 8. The prevalence of sensitization to peanut allergen components

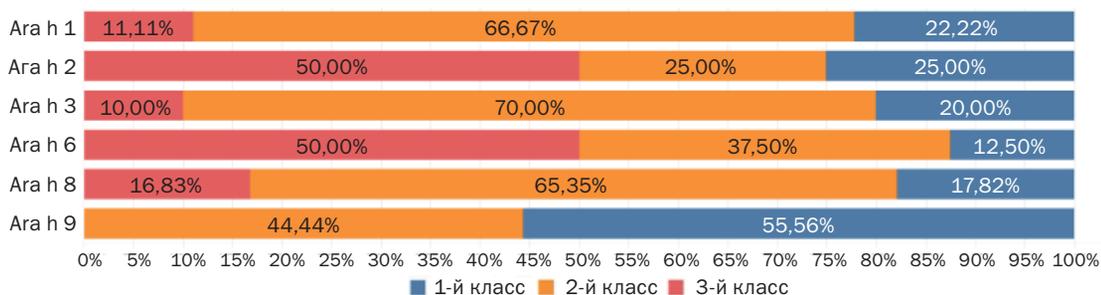


Рис. 9. Уровень сенсибилизации к алергокомпонентам арахиса
Fig. 9. The level of sensitization to peanut allergen components

Cor a 11 — 16 из 95 пациентов, наиболее редко — к ореху макадамия (рис. 10).

Дети старше 7 лет были значительно чаще сенсибилизированы к белкам группы PR-10 фундука Cor a 8 ($p = 0,04$) в сравнении с детьми дошкольного возраста.

Сенсибилизация к алергенам сои

Всего к каким-либо алергокомпонентам сои были сенсибилизированы 92 (39%) из 238 пациентов (рис. 11). Наиболее часто встречалась сенсибилизация к алергокомпоненту группы PR-10 Gly m 4 — у 77 из 238 детей,

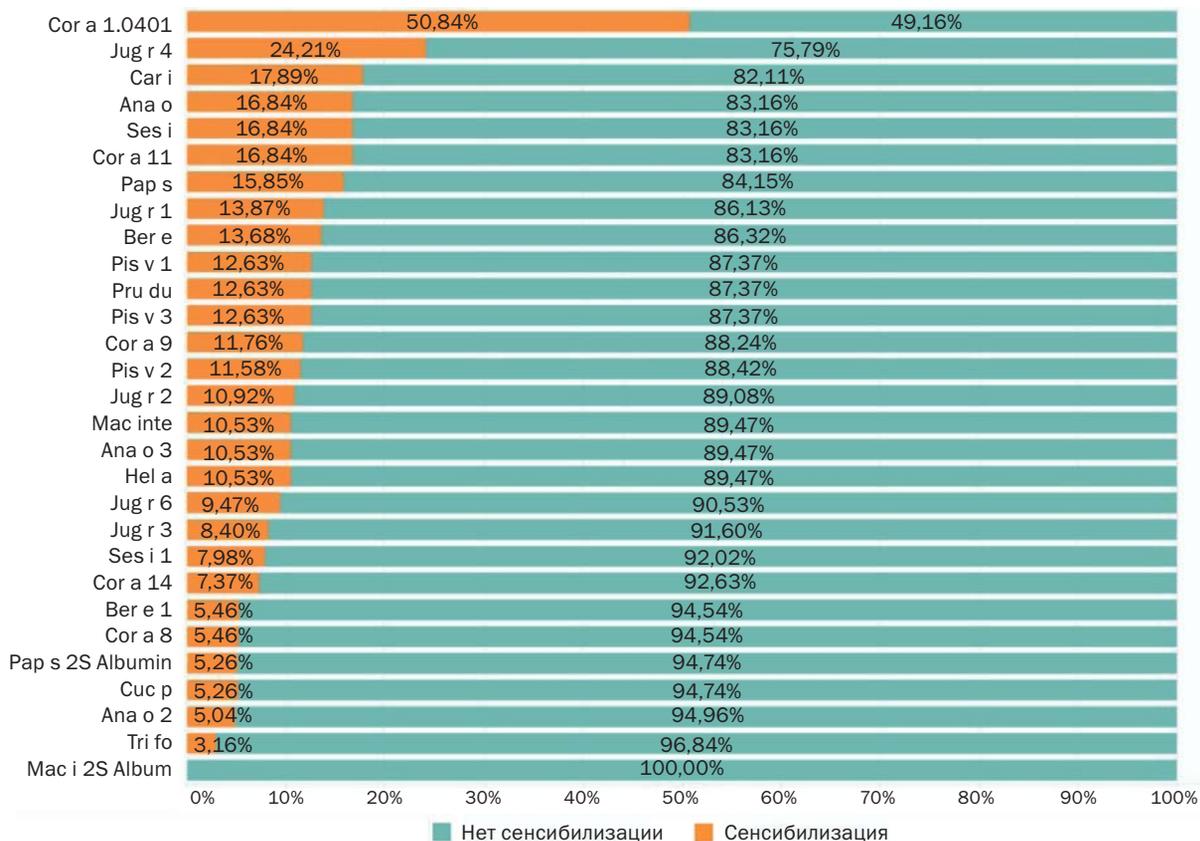


Рис. 10. Распространенность сенсибилизации к алергенам орехов и семян
Fig. 10. The prevalence of sensitization to allergens of nuts and seeds

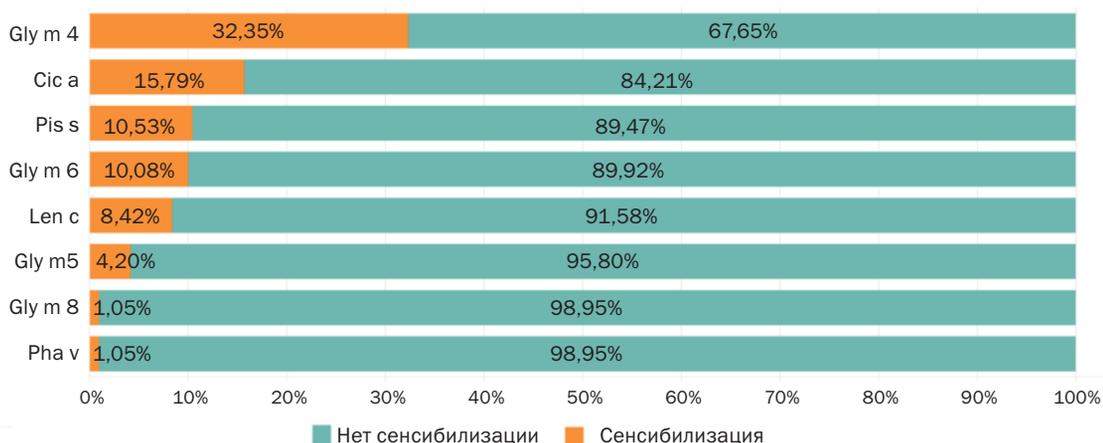


Рис. 11. Распространенность сенсибилизации к аллергенам сои и бобовых
Fig. 11. The prevalence of sensitization to allergens of soybeans and legumes

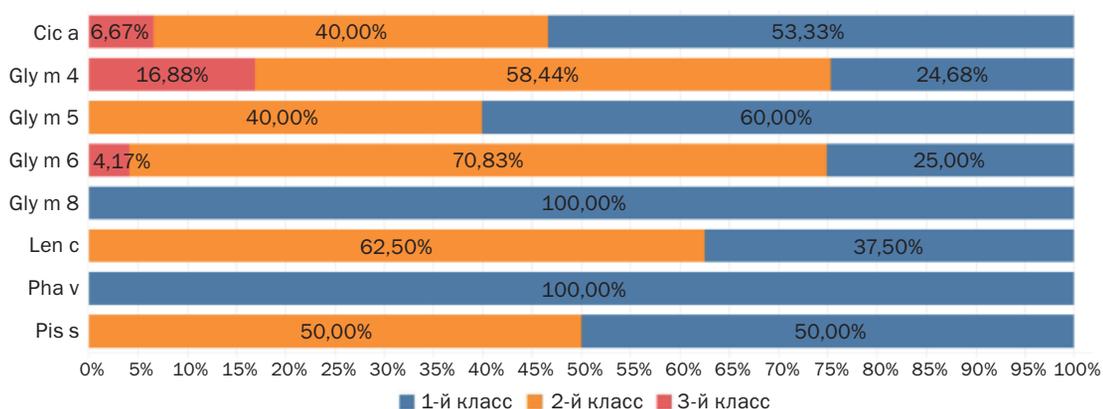


Рис. 12. Уровень сенсибилизации к аллергенам сои и бобовых
Fig. 12. The level of sensitization to allergens of soybeans and legumes

реже всего — к белку запаса 2S альбумину Gly m 8 — у 1 из 238 пациентов.

Самый высокий уровень сенсибилизации отмечался чаще всего к аллергокомпоненту группы PR-10 Gly m 4 (рис. 12). При анализе возрастных особенностей сенсибилизации значимая разница отмечена только для данного аллергокомпонента: дети до 6 лет были значимо реже сенсибилизированы к нему — 14 (14%), в отличие от детей старшей возрастной группы — 63 (46%) ($p < 0,001$), что объясняется наличием у вторых поллиноза.

Сенсибилизация к аллергенам рыбы и морепродуктов

Всего к каким-либо аллергенам рыбы и морепродуктов были сенсибилизированы 44 (18,5%) из 238 пациентов (рис. 13); только к аллергокомпонентам рыбы — 23 (9,7%) из 238; к аллергенам морепродуктов — 21 (9%) из 238, к аллергокомпонентам креветок — 15 (6,3%) пациентов. Распространенность сенсибилизации к разным видам рыб, содержащим β -парвальбумин, была распределена практически равномерно — от 9 до 12%, чаще — к компонентам скумбрии Sco s 1 — в 13 (12,6%) из 95 и лосося Sal s — в 12 (11,5%) из 95 случаев. К аллергенам морской лисицы (колючего ската) Raj s, который содержит α -парвальбумин, не было выявлено сенсибилизации ни у одного пациента. Среди аллергенов морепродуктов чаще всего встречалась сенсибилизация к экстракту аллергенов мидии Myt e — 7 (7%) из 95

и устрицы Ost e — 6 (6%) из 95 случаев. К каким-либо аллергокомпонентам креветки были сенсибилизированы 15 (6%) из 238 человек.

У всех пациентов, сенсибилизированных к рыбе и/или морепродуктам, уровень сенсибилизации был умеренным или высоким (рис. 14).

При анализе в возрастных группах значимых различий в частоте сенсибилизации к аллергенам рыбы и/или морепродуктов выявлено не было.

Дополнительные результаты исследования

Сенсибилизация к пищевым аллергенам чаще выявлялась к экстрактам методом ImmunoCAP (от 1,5 до 5 раз), чем при определении сенсибилизации с помощью молекулярной алергодиагностики (рис. 15), чего не было отмечено при анализе сенсибилизации к пыльцевым аллергенам. К аллергенам яичного белка сенсибилизацию обнаруживали более чем в 2 раза чаще методом ImmunoCAP, чем при исследовании с применением алергочипов ISAC или ALEX2 — 101 (42,3%) из 239 и 44 (18,5%) из 238 соответственно; к аллергенам коровьего молока — в 3 раза чаще — 90 (37,7%) из 239 и 29 (12,2%) из 238 соответственно; к аллергенам пшеницы — более чем в 5 раз чаще — 64 (26,8%) из 239 и 11 (4,6%) из 238 соответственно (см. рис. 15). Наименьший разрыв в частоте выявленной сенсибилизации (в 1,5 раза) отмечен в случае пищевых аллергенов трески: к экстракту сенсибилизация была выявлена у 26 (10,9%) из 239 пациентов методом ImmunoCAP,

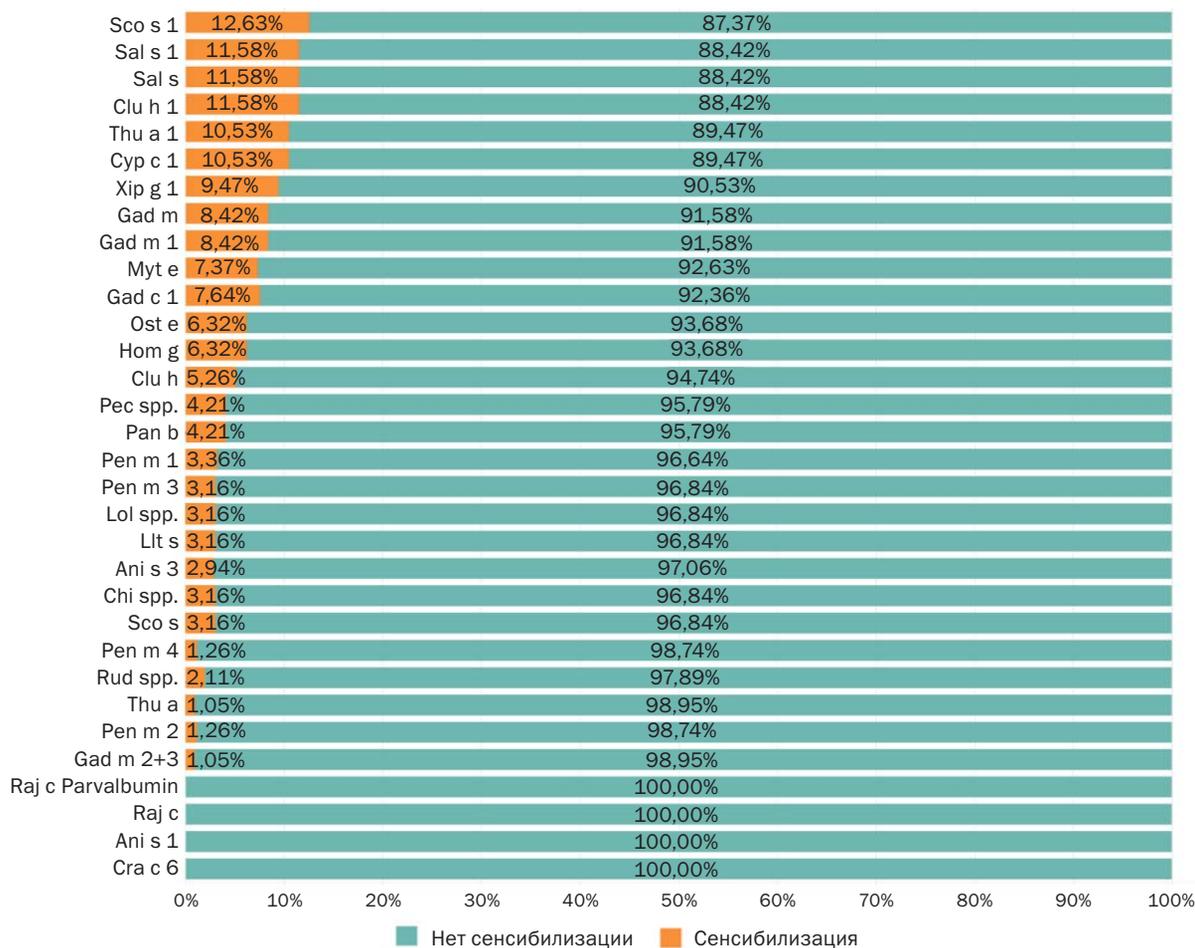


Рис. 13. Распространенность сенсibilизации к аллергенам рыбы и морепродуктов

Fig. 13. The prevalence of sensitization to fish and seafood allergens

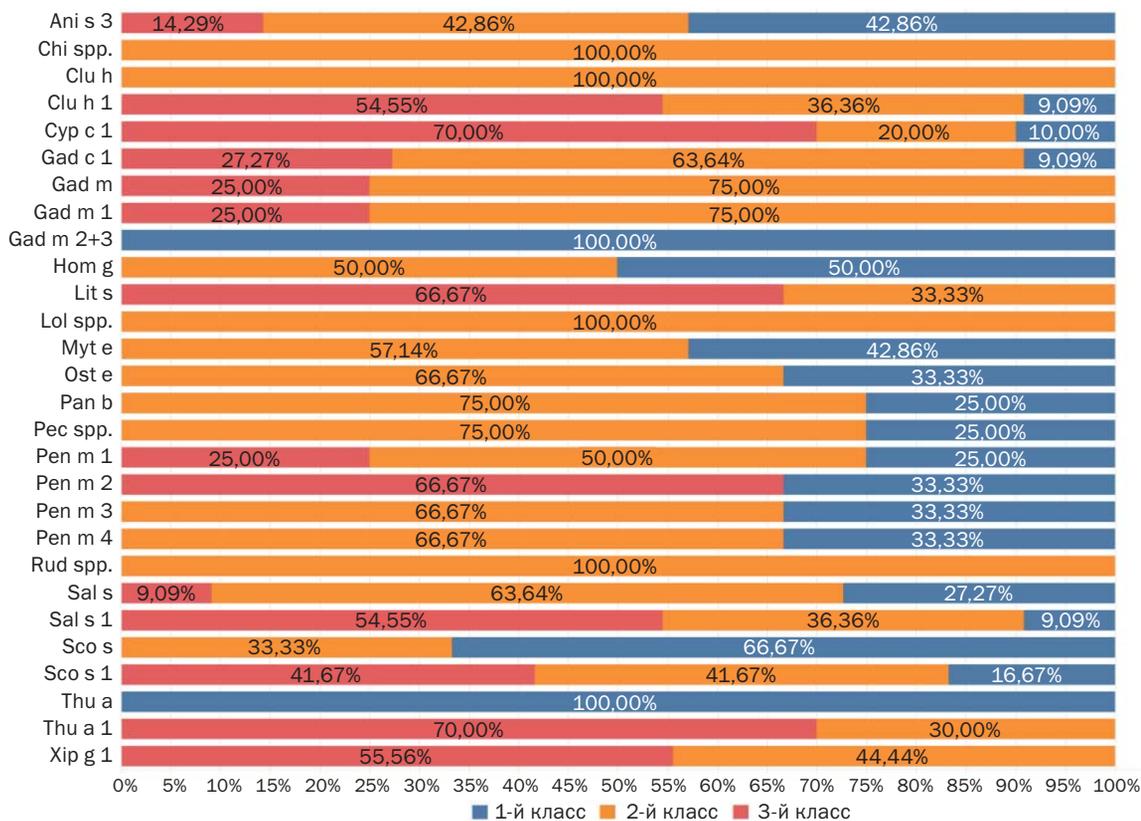


Рис. 14. Уровень сенсibilизации к аллергенам рыбы и морепродуктов

Fig. 14. The level of sensitization to fish and seafood allergen

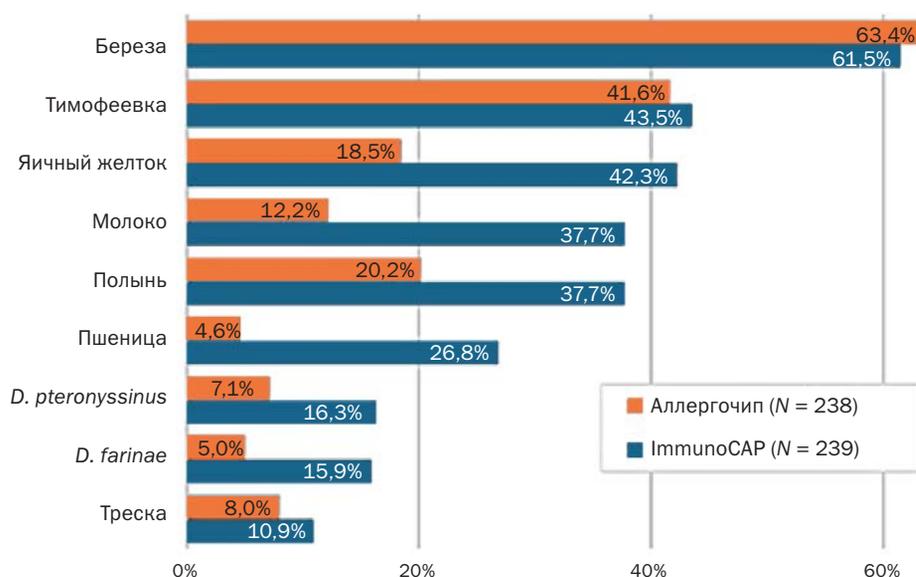


Рис. 15. Частота сенсibilизации к экстрактам и компонентам аллергенов, выявленная разными методами
Fig. 15. The frequency of sensitization to allergen extracts and components revealed by different methods

к экстракту/аллергокомпонентам данного аллергена с применением алергочипов ISAC или ALEX2 — у 19 (8,0%) из 238 обследованных детей.

Всего 74 (30,8%) из 238 пациентов имели сенсibilизацию хотя бы к одному пищевому аллергену из продуктов «большой восьмерки», сопровождавшуюся жалобами на какие-либо симптомы при его употреблении.

Чаще всего пациенты предъявляли жалобы на симптомы аллергии при употреблении *молочных продуктов* — 54 (22%) из 240 пациентов (табл. 5, рис. 16). При этом только у 19 из 29 сенсibilизированных отмечались симптомы при употреблении молока, бессимптомная сенсibilизация к коровьему молоку выявлена у 8 из 29 сенсibilизированных (см. табл. 5), 2 из 29 (7%) пациентов молочные продукты не употребляли.

При анализе жалоб у 42 (18%) из 240 пациентов (см. табл. 5, рис. 16) отмечались какие-либо симптомы при употреблении *куриных яиц* и/или продуктов, содержащих яйца. Только у 19 из 42 сенсibilизированных были симптомы при употреблении яйца. Бессимптомная

сенсibilизация к аллергенам яйца отмечалась у 16 (38%) из 42 сенсibilизированных (см. табл. 5), 7 (17%) из 42 пациентов куриные яйца никогда не употребляли.

О наличии каких-либо симптомов при употреблении продуктов из *пшеницы* сообщили 15 (6%) из 240 пациентов (см. табл. 5, рис. 16), однако только у 5 из 11 сенсibilизированных были жалобы на симптомы при употреблении пшеницы. Бессимптомную сенсibilизацию к пшенице имели 5 (45%) из 11 сенсibilизированных пациентов (см. табл. 5), 1 (9%) из 11 пациентов данный продукт ни разу не употреблял.

О каких-либо симптомах при употреблении *арахиса* сообщили 26 (11%) из 240 пациентов (см. табл. 5, рис. 16). При этом только у 17 из 112 сенсibilизированных отмечались жалобы на симптомы при употреблении данного продукта. Бессимптомная сенсibilизация отмечалась у 77 (69%) из 112 сенсibilизированных пациентов (табл. 6), 18 (16%) из 112 арахис ни разу не употребляли.

Таблица 5. Частота сенсibilизации и симптомов при употреблении продуктов «большой восьмерки»
Table 5. The frequency of sensitization and symptoms when using “big eight” products

Продукт	Частота жалоб на симптомы, абс. (%), (n = 240)	Сенсibilизация к аллергокомпонентам, абс. (%), (n = 238)	Сенсibilизация с симптомами, абс. (%), (n = 238)	Бессимптомная сенсibilизация, n/N (%)
Фундук	35 (15)	135 (57)	32 (13)	77/135 (57)
Арахис	26 (11)	112 (47)	17 (7)	77/112 (69)
Соя	9 (4)	92 (39)	5 (2)	74/92 (80)
Грецкий орех	26 (11)	56 (24)	8 (3,3)	25/56 (45)
Куриное яйцо	42 (18)	42 (18)	19 (8)	16/42 (38)
Коровье молоко	54 (22)	29 (12)	19 (8)	8/29 (28)
Рыба	30 (12)	23 (9,7)	11 (4,6)	9/23 (39)
Кешью	17 (7)	18 (7,6)	4 (1,7)	4/18 (22)
Креветки	7 (3)	15 (6,3)	1 (0,4)	7/15 (47)
Пшеница	15 (6)	11 (4,6)	5 (2)	5/11 (45)

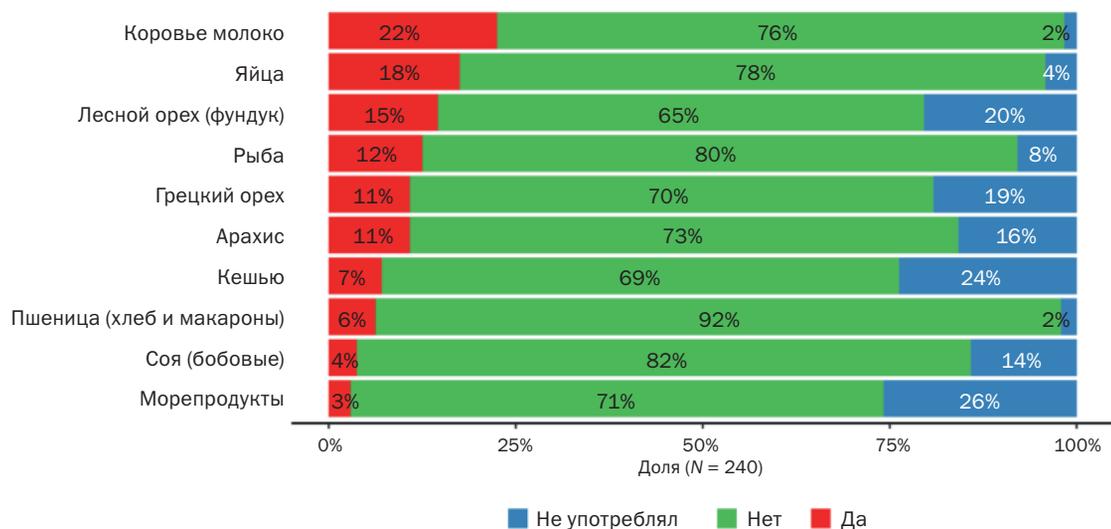


Рис. 16. Частота симптомов при употреблении продуктов из «большой восьмерки»
Fig. 16. The frequency of symptoms when eating products from the “big eight”

Таблица 6. Частота комбинаций сенсибилизации к компонентам арахиса
Table 6. The frequency of sensitization combinations to peanut components

Компоненты арахиса	Нет симптомов, N = 77, n (%)	Есть симптомы, N = 17, n (%)	Не употреблял, N = 18, n (%)
PR-10	63 (82%)	8 (47%)	7 (39%)
PR-10, nsLTP	6 (7,8)	4 (24)	1 (5,6)
Белки запаса	4 (5,2)	3 (18)	2 (11)
Белки запаса, PR-10	2 (2,6)	2 (12)	3 (17)
Белки запаса, PR-10, nsLTP	0 (0)	0 (0)	5 (28)
nsLTP	2 (2,6)	0 (0)	0 (0)

Чаще всего пациенты с жалобами на симптомы при употреблении арахиса — 8 (47%) из 17 — имели моносенсибилизацию к белкам группы PR-10, только к белкам запаса арахиса sIgE определялись у 3 (18%) из 17 пациентов (см. табл. 6).

При анализе аллергии на орехи выявлено 38 (15,8%) из 238 пациентов с сенсибилизацией хотя бы к одному аллергокомпоненту фундука, грецкого ореха и кешью и с жалобами при употреблении этого же типа орехов. Установлено, что сенсибилизация к фундуку и грецкому ореху встречалась в 2–4 раза чаще, чем жалобы при их употреблении. Различия в частоте сенсибилизации к кешью и жалоб на симптомы при его употреблении

были наименьшими (см. табл. 5). Среди 35 пациентов с жалобами на симптомы аллергии при употреблении фундука 32 (13%) из 238 пациентов имели сенсибилизацию к его компонентам. Бессимптомная сенсибилизация встречалась у 77 (57%) из 135 пациентов (см. табл. 5), 26 (19%) из 138 сенсибилизированных детей фундук ни разу не употребляли. Чаще всего пациенты с жалобами — 25 (78%) из 32 — были сенсибилизированы только к белкам группы PR-10, лишь 1 (3%) из 32 — только к белкам запаса фундука (табл. 7). Из 30 пациентов с жалобами на симптомы при употреблении фундука и сенсибилизацией к аллергокомпоненту фундука группы PR-10 Cor a 1.0401 все имели перекрестную сенсибилизацию

Таблица 7. Частота комбинаций сенсибилизации к компонентам фундука
Table 7. The frequency of sensitization combinations to hazelnut components

Компоненты фундука	Нет симптомов, N = 77, n (%)	Есть симптомы, N = 32, n (%)	Не употреблял, N = 26, n (%)
PR-10	69 (90)	25 (78)	5 (19)
Белки запаса	2 (2,6)	1 (3,1)	9 (35)
Белки запаса, PR-10	4 (5,2)	1 (3,1)	6 (23)
Белки запаса, PR-10, nsLTP	0 (0)	1 (3,1)	5 (19)
PR-10, nsLTP	1 (1,3)	3 (9,4)	1 (3,8)
nsLTP	1 (1,3)	1 (3,1)	0 (0)

к мажорному аллергену березы — белку группы PR-10 (Bet v 1) и лещины (Cor a 1.0101 или Cor a 1.0103).

Жалобы при употреблении грецкого ореха и одновременно сенсibilизацию к какому-либо его компоненту имели 8 (3,3%) из 238 пациентов. Бессимптомная сенсibilизация отмечалась у 25 (45%) из 56 (см. табл. 5), 23 (41%) из 56 пациентов, имевших сенсibilизацию, сообщили о том, что грецкий орех ни разу не употребляли. Лишь 4 (1,7%) из 238 пациентов имели жалобы при употреблении кешью одновременно с сенсibilизацией к какому-либо его компоненту. Бессимптомная сенсibilизация отмечалась у 4 (22%) из 18 (см. табл. 5), 10 (55,5%) из 18 пациентов кешью не употребляли. О наличии каких-либо симптомов при употреблении продуктов из сои сообщили 9 (4%) из 240 пациентов, но лишь 5 (2%) пациентов с симптомами аллергии имели сенсibilизацию к алергокомпонентам сои. Бессимптомная сенсibilизация отмечалась у 74 (80%) из 92 (см. табл. 5), 13 (14%) из 92 сенсibilизированных пациентов сообщили, что данный продукт ни разу не употребляли.

О каких-либо симптомах при употреблении рыбы сообщили 30 (12%) из 240 пациентов, 11 (4,6%) из 238 имели сенсibilизацию к алергокомпонентам рыбы. Бессимптомная сенсibilизация к алергенам рыбы отмечалась у 9 (39%) из 23 пациентов (см. табл. 5), 3 (13%) из 23 сенсibilизированных рыбу не употребляли.

Какие-либо реакции при употреблении креветок отмечали 7 (3%) из 240 пациентов, при этом сенсibilизация была выявлена только у 1 (0,4%) из 238 пациентов. Данный морепродукт ни разу не употребляли 62 (26%) из 240 пациентов. Бессимптомная сенсibilизация к креветкам отмечалась у 7 (47%) из 15 детей (см. табл. 5), при этом другие 7 (47%) из 15 сенсibilизированных никогда креветки не употребляли. Все сенсibilизированные к алергенам креветок имели также чувствительность к каким-либо алергенам клещей домашней пыли.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

При анализе частоты сенсibilизации к пищевым алергенам из группы «большой восьмерки» у детей с атопическим фенотипом установлено, что среди алергенов «большой восьмерки» наиболее часто встречалась сенсibilизация к фундуку (57%), арахису (47%), сое (39%), грецкому ореху (24%), куриному яйцу (18%), коровьему молоку (12%), рыбе (9,7), кешью (7,6%), в то время как сенсibilизация к алергенам креветок (6,3%) и пшеницы (4,6%) встречалась реже всего. При анализе возрастных различий сенсibilизация к термостабильным белкам молока и яйца, ингибитору трипсина амилазы пшеницы значимо чаще встречалась у детей дошкольного возраста. Дети старшей возрастной группы были значимо чаще сенсibilизированы к белкам PR-10 арахиса и фундука в сравнении с детьми до 6 лет.

Ограничения исследования

Значимым ограничением явилось отсутствие возможности проведения провокационных пищевых тестов на алергены из группы «большой восьмерки» у пациентов с сенсibilизацией и жалобами. По данным систематического обзора и метаанализа, распространенность ПА, подтвержденной провокационным тестом, в несколько раз ниже, чем показатель, полученный по сведениям о сенсibilизации из историй болезни пациентов [6]. При проведении провокационных тестов в нашей группе пациентов, вероятно, частота истинной сенсibilизации

(ПА) была бы еще ниже. Также в исследовании не учитывалась распространенность не-IgE-формы ПА. Большую часть включенных пациентов составили обратившиеся в клинику дети с поллинозом и перекрестной пищевой аллергией с медианой возраста 7,5 [4,1; 11,6] лет, тогда как проявления пищевой аллергии на многие продукты «большой восьмерки» к этому возрасту разрешаются, а пик симптомов приходится на первые 3 года жизни [18, 19]. Напротив, распространенность перекрестной пищевой аллергии, в том числе на косточковые фрукты и орехи, увеличивается с возрастом ребенка после дебюта симптомов поллиноза [20], что и было показано в исследовании.

В представленном исследовании проводился анализ жалоб и сенсibilизации к наиболее часто употребляемому, по мнению авторов, в Российской Федерации орехам (фундуку, грецкому ореху, кешью), кроме данных орехов в алергочипах определяется также сенсibilизация к компонентам фисташек, бразильского ореха, макадамии и миндаля (неопубликованные данные).

Интерпретация результатов исследования

Таким образом, наиболее часто клинически значимая сенсibilизация отмечалась к алергенам фундука (13% случаев), реже всего — к алергенам креветок (0,4% случаев). В то же время бессимптомная сенсibilизация чаще всего встречалась к алергенам сои (80% случаев), наиболее редко — к алергенам кешью (22% случаев).

В исследовании было показано, что частота симптомов ПА, основанной на оценке родителей пациентов, была до 7 раз выше (к креветкам), чем выявленная общая частота истинной сенсibilизации, сопровождающейся жалобами на симптомы при употреблении соответствующих пищевых продуктов. В нашем исследовании наименьшая разница между частотой симптомов по данным самооценки и клинически значимой сенсibilизацией наблюдалась в случае с орехами и арахисом. Частота ПА, основанная на самооценке, более всего совпадала с частотой клинически диагностированной ПА у пациентов, употреблявших фундук. Одновременно с этим к сое, орехам, арахису и пшенице наиболее часто выявлялась бессимптомная сенсibilизация, что объясняется наличием перекрестной реактивности к пыльце деревьев и злаковых трав у большинства пациентов, включенных в исследование. По данным европейского метаанализа и систематического обзора [7], частота ПА, основанной на самооценке пациентов, была в 4–19 раз выше (от морепродуктов к молоку) частоты истинной ПА, подтвержденной провокационными тестами.

При детальном анализе отмечено, что среди продуктов, вызывающих симптомы у пациентов, лидировали фундук и арахис, что связано с наличием у этих детей перекрестной сенсibilизации к белкам группы PR-10 алергенов пыльцы березы и лещины, а также коровье молоко и куриное яйцо. Наши результаты лишь частично согласуются с обобщенными мировыми данными, где аллергия на коровье молоко, куриное яйцо и пшеницу занимает первые три места, замыкают же рейтинг частоты возникновения аллергии к продуктам «большой восьмерки» арахис, орехи, рыба и морепродукты [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Более половины участников нашего исследования имели сенсibilизацию к какому-либо алергену продуктов «большой восьмерки». Учитывая, что большая часть пациентов имела сезонные проявления аллергии и перекрестную реактивность на продукты расти-

тельного происхождения, лидировала сенсibilизация к компонентам группы PR-10 фундука, арахиса и сои. Клинически значимая сенсibilизация (сенсibilизация с симптомами) к аллергенам «большой восьмерки» отмечалась в 2 раза реже общей выявляемой сенсibilизации к ним. Чаще всего клинически значимая сенсibilизация отмечалась к фундуку, реже всего — к креветкам. Частота ПА, определенной на основании оценки родителей пациентов, выявлялась до 7 раз чаще клинически диагностированной ПА.

ВКЛАД АВТОРОВ

К.Е. Эфендиева — участие в исследовательской работе, написание рукописи, редактирование рукописи.

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

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

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

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

К.С. Волков — участие в исследовательской работе.

П.А. Левин — статистическая обработка материала.

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

AUTHORS' CONTRIBUTION

Kamilla E. Efendieva — participation in research, writing, editing.

Julia G. Levina — participation in research, writing, editing.

Vera G. Kalugina — participation in research, writing, compiling a list of references.

Elena A. Vishneva — participation in research, editing.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Baseggio Conrado A, Ierodiakonou D, Gowland MH, et al. Food anaphylaxis in the United Kingdom: analysis of national data, 1998–2018. *BMJ*. 2021;372:n251. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n251>
2. Santos AF, Riggioni C, Agache I, et al. EAACI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2023;78(12):3057–3076. doi: <https://doi.org/10.1111/all.15902>
3. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. 2001;56(9):813–824. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2001.t01-1-00001.x>
4. DunnGalvin A, Dubois AE, Flokstra-de Blok BM, Hourihane JO. The effects of FA on quality of life. *Chem Immunol Allergy*. 2015;101:235–252. doi: <https://doi.org/10.1159/000375106>
5. Riggioni C, Ricci C, Moya B, et al. Systematic review and meta-analyses on the accuracy of diagnostic tests for IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2024;79(2):324–352. doi: <https://doi.org/10.1111/all.15939>
6. Spolidoro GCI, Amera YT, Ali MM, et al. Frequency of food allergy in Europe: An updated systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2023;78(2):351–368. doi: <https://doi.org/10.1111/all.15560>
7. Spolidoro GCI, Ali MM, Amera YT, et al. Prevalence estimates of eight big food allergies in Europe: Updated systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2023;78(9):2361–2417. doi: <https://doi.org/10.1111/all.15801>
8. Фомина Д.С., Лебедкина М.С., Никитина Е.А. и др. Оценка спектра сенсibilизации у пациентов с тяжёлым течением аллергических заболеваний методом ImmunoCAP ISAC // *Российский аллергологический журнал*. — 2024. — Т. 21. — № 1. — С. 55–73. — doi: <https://doi.org/10.36691/RJA15994> [Fomina DS, Lebedkina MS, Nikitina EA, et al. Analysis of

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

Konstantin S. Volkov — participation in research work.

Pavel A. Levin — statistical processing of the material.

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

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

К.Е. Эфендиева

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

Ю.Г. Левина

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

В.Г. Калугина

<https://orcid.org/0000-0002-3781-8661>

Е.А. Вишнева

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

А.А. Алексеева

<https://orcid.org/0000-0001-5665-7835>

К.С. Волков

<https://orcid.org/0000-0002-5844-5075>

П.А. Левин

<https://orcid.org/0000-0002-2410-1223>

Л.С. Намазова-Баранова

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

the sensitization spectrum in patients with severe allergic diseases using the ImmunoCAP ISAC method. *Russian Journal of Allergy*. 2024;21(1):55–73. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.36691/RJA15994>

9. Elisyutina O, Lupinek C, Fedenko E, et al. IgE-reactivity profiles to allergen molecules in Russian children with and without symptoms of allergy revealed by micro-array analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(2):251–263. doi: <https://doi.org/10.1111/pai.13354>

10. Лепешкова Т.С. Причинно-значимые аллергены и спектр сенсibilизации детей, перенесших пищевую анафилаксию // *РМЖ. Медицинское обозрение*. — 2023. — Т. 7. — № 2. — С. 75–80. — doi: <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2023-7-2-75-80> [Lepeshkova TS. Causative allergens and sensitization spectrum in children with the history of food-induced anaphylaxis. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(2):75–80. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2023-7-2-75-80>]

11. Лепешкова Т.С. Анализ распространённости пищевой гиперчувствительности и пищевой анафилаксии в детской популяции г. Екатеринбурга // *Российский аллергологический журнал*. — 2021. — Т. 18. — № 2. — С. 46–54. — doi: <https://doi.org/10.36691/RJA1427> [Lepeshkova TS. Analysis of the prevalence of food hypersensitivity and food anaphylaxis in the children's population of Ekaterinburg. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(2):46–54. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.36691/RJA1427>]

12. Есакова Н.В., Зимин С.Б., Ковтун Е.И. и др. Тяжелая анафилаксия у детей: клинические особенности и триггеры // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2024. — Т. 103. — № 2. — С. 8–17. — doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2024-103-2-8-17> [Esakova NV, Zimin SB, Kovtun EI, et al. Severe anaphylaxis in children: clinical features and triggers.

Pediatrics. Journal n.a. G.N. Speransky. 2024;103(2):8–17. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2024-103-2-8-17>

13. Palisade study: phase 3 clinical trial studied Palforzia. In: *Palforzia*: Official website. Available online: <https://www.palforzia.com/palisade>. Accessed on October 26, 2024.

14. Khaitov M, Shilovskiy I, Valenta R, et al. Recombinant PreS-fusion protein vaccine for birch pollen and apple allergy. *Allergy*. 2024;79(4):1001–1017. doi: <https://doi.org/10.1111/all.15919>

15. Левина Ю.Г., Калугина В.Г., Намазова-Баранова Л.С. и др. Идентификация распространенности пыльцевой и пищевой сенсibilизации у детей с различными вариантами atopического фенотипа (промежуточные результаты исследования) // *Педиатрическая фармакология*. — 2022. — Т. 19. — № 5. — С. 394–403. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i5.2464> [Levina JG, Kalugina VG, Namazova-Baranova LS, et al. Identification of Pollen and Food Sensitization Prevalence in Children with Different Atopic Phenotype Variants (Intermediate Study Results). *Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2022;19(5):394–403. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i5.2464>]

16. Левина Ю.Г., Калугина В.Г., Эфендиева К.Е. и др. Распространенность профилей сенсibilизации к различным

аллергенам у детей в Московской агломерации // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2023. — Т. 78. — № 5. — С. 467–482. — doi: <https://doi.org/10.15690/vramn10923> [Levina JG, Kalugina VG, Efendieva KE, et al. The Prevalence of Sensitization Profiles to Various Allergens in Children in the Moscow Metropolitan Area. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2023;78(5):467–482. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vramn10923>]

17. Allen KJ, Koplin JJ. The epidemiology of IgE-mediated food allergy and anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2012;32(1):35–50. doi: <https://doi.org/10.1016/j.iac.2011.11.008>

18. Spergel JM. Natural history of cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(3):813–814. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.01.027>

19. Peters RL, Dharmage SC, Gurrin LC, et al. The natural history and clinical predictors of egg allergy in the first 2 years of life: a prospective, population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):485–491. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.11.032>

20. Jeon YH. Pollen-food allergy syndrome in children. *Clin Exp Pediatr*. 2020;63(12):463–468. doi: <https://doi.org/10.3345/cep.2019.00780>

Статья поступила: 15.08.2024, принята к печати: 16.10.2024
The article was submitted 15.08.2024, accepted for publication 16.10.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Левина Юлия Григорьевна, д.м.н. [**Julia G. Levina**, MD, PhD]; **адрес:** 119333, г. Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1 [address: 10, Fotievoy Str., building 1, Moscow, 119333, Russian Federation]; **телефон:** +7 (916) 159-51-80; **e-mail:** julia.levina@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 4626-2800

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

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

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

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

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

Левин Павел Александрович [**Pavel A. Levin**]; **e-mail:** pavel.levin@fccho-moscow.ru

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

А.О. Затолокина^{1, 2}, Т.В. Белоусова^{1, 2}, С.А. Лоскутова^{1, 2}, Н.Е. Блажитко²¹ Новосибирский Государственный медицинский университет, Новосибирск, Российская Федерация² Государственная Новосибирская областная клиническая больница, Новосибирск, Российская Федерация

Значение кожного синдрома в первичной диагностике заболеваний соединительной ткани у детей на примере клинического случая

Автор, ответственный за переписку:

Затолокина Анастасия Олеговна, ассистент кафедры педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач детский кардиолог, ревматолог ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»

Адрес: 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52, **тел.:** +7 (913) 934-12-54, **e-mail:** cardionso@yandex.ru

Обоснование. Своевременная верификация клинического диагноза системных заболеваний соединительной ткани у детей на основании дебюта наиболее ранних симптомов, в том числе кожных проявлений, и вовремя инициированная терапия позволяют снизить риски необратимых осложнений, увеличить продолжительность жизни пациентов и улучшить ее качество. **Цель исследования.** Провести анализ характера кожных проявлений как маркера дебюта заболеваний соединительной ткани, таких как системная красная волчанка (СКВ), локализованная склеродермия (ЛС), ювенильный дерматомиозит (ЮДМ), ювенильный полиартериит (ЮП), ювенильный артрит с системным началом (сЮА), и сроков постановки основного клинического диагноза от момента возникновения (манифестации) кожного синдрома (КС). Для наглядной демонстрации значимости КС в своевременности постановки клинического диагноза представлен клинический случай. **Методы.** Анализ медицинской документации и проспективное наблюдение 47 пациентов в возрасте до 17 лет 11 мес с установленным диагнозом заболеваний соединительной ткани и наличием КС в дебюте заболевания. Демонстрация клинического случая. **Результаты.** Среди пациентов с СКВ лишь 20,0% детей имели КС только в виде волчаночной «бабочки». Срок от момента появления КС до постановки диагноза составил $8,0 \pm 2,1$ мес. У 57,2% пациентов с ЛС выявлен КС исключительно в виде единичных или множественных склеродермических элементов. Средний срок постановки диагноза ЛС от момента появления КС составил $11,0 \pm 1,9$ мес. У всех пациентов с ЮДМ кожные проявления характеризовались полиморфностью. Диагноз был выставлен через $14,0 \pm 3,2$ мес от дебюта КС. У пациентов с документированным ЮП кожные проявления дебютировали в виде эритемы, участков некроза, ладонного капиллярита, сетчатого ливеда, хейлита. Срок от появления КС до постановки диагноза составил $6,0 \pm 2,4$ мес. Среди пациентов с сЮА КС был представлен пятнисто-папулезной сыпью, ассоциированной с лихорадкой. Срок до постановки клинического диагноза от дебюта КС составил $2,0 \pm 1,1$ мес. **Заключение.** В большинстве случаев у пациентов с заболеванием соединительной ткани КС в дебюте заболевания характеризовался полиморфностью и многообразием элементов с вовлечением сосудистого компонента. При этом время от дебюта заболевания соединительной ткани в виде появления КС до постановки клинического диагноза варьировало в диапазоне от 2 до 14 мес.

Ключевые слова: дети, иммуноопосредованные воспалительные заболевания соединительной ткани, кожный синдром, системная красная волчанка, локализованная склеродермия, ювенильный дерматомиозит, ювенильный полиартериит, ювенильный артрит с системным началом

Для цитирования: Затолокина А.О., Белоусова Т.В., Лоскутова С.А., Блажитко Н.Е. Значение кожного синдрома в первичной диагностике заболеваний соединительной ткани у детей на примере клинического случая. *Педиатрическая фармакология*. 2024;21(5):432–439. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i5.2791>

ОБОСНОВАНИЕ

Несмотря на хорошо изученные механизмы патогенеза иммуноопосредованных воспалительных заболеваний соединительной ткани и использование современных достижений науки в ревматологии, проблема ранней диагностики этих заболеваний у детей стоит особенно остро.

Своевременная верификация клинического диагноза, в первую очередь, в дебюте заболевания, с выявлением наиболее ранних симптомов и своевременно инициированное патогенетическое лечение позволяют предотвратить развитие необратимых осложнений, увеличить продолжительность жизни пациентов и улучшить ее качество.

Как известно, вовлечение кожи в воспалительный процесс относится к категории типичных проявлений системных заболеваний соединительной ткани, особенно при их дебюте, что определяет ценность этих проявлений как клинически значимого и раннего диагностического критерия.

Поражение кожи при указанных заболеваниях происходит в рамках генерализованного иммуноопосредованного васкулита, а особенности кожных проявлений характеризуются полиморфизмом и вариабельностью и, что особенно важно, могут отражать активность основного заболевания [1].

Васкулит — это иммунопатологическое воспаление стенки сосуда, приводящее к ишемическим изменениям

органов и тканей, получающих кровоснабжение соответствующим сосудом [2]. С клинической точки зрения васкулиты делятся на первичные и вторичные. Первичные васкулиты являются самостоятельной нозологической единицей, они, в свою очередь, могут не только входить в состав системного заболевания соединительной ткани, но и ограничиваться только кожными проявлениями (дермальные ангииты). Вторичные васкулиты развиваются, как правило, на фоне иммуноопосредованных воспалительных заболеваний, в частности системной красной волчанки (СКВ), системной и локализованной склеродермии (ЛС), юношеского дерматомиозита (ЮДМ), ювенильного артрита с системным началом (сЮА) [3], или сопровождаются инфекционными заболеваниями (варианты «детских» инфекций с сыпью) и неопластические процессы.

Морфологически при системных васкулитах в процесс вовлекаются сосуды всех калибров, а при вышеперечисленных системных заболеваниях соединительной ткани и дермальных ангиитах — и микроциркуляторное русло. Характер и выраженность кожного синдрома (КС), т.е. «яркость» кожных проявлений, при этом определяются степенью вовлеченности в воспалительный процесс микроциркуляторного русла. Так, поражение кожи при СКВ представлено в виде многообразия морфологических элементов с их патогномичными особенностями, а волчаночная «бабочка» является «визитной карточкой» заболевания. По данным различных научных источников литературы, симметричная эритема на лице с распространением на скуловые области, надбровные



Рис. 1. Волчаночная «бабочка». Эритема с четко очерченными границами, патогномичной локализацией

Fig. 1. Malar rash. Erythema with clearly defined boundaries, pathognomonic localization

дуги, переносицу встречается у 80–100% пациентов с СКВ, из них в более половины случаев данный КС является дебютным [4, 5] (рис. 1).

Эритематозные элементы могут распространяться на область верхней трети передней и задней поверхностей грудной клетки, отражая высокую активность

Anastasia O. Zatolokina^{1, 2}, Tamara V. Belousova^{1, 2}, Svetlana A. Loskutova^{1, 2}, Nataliya E. Blagitko²

¹ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

² Novosibirsk State Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russian Federation

The Importance of the Skin Syndrome in the Primary Diagnosis of Connective Tissue Diseases in Children: Case Report

Background. Timely verification of the clinical diagnosis of connective tissue diseases in children based on the onset of the earliest symptoms, including skin manifestations, and timely initiation of treatment can prevent the development of irreversible complications, increase the life expectancy of patients and its quality. **The aim of the study.** To analyze the nature of skin manifestations as a marker of the onset connective tissue disorders, such as systemic lupus erythematosus (SLE), localized scleroderma (morphea), juvenile dermatomyositis (JDM), juvenile polyarteritis nodosa (PAN), systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA), and the timing of the main clinical diagnosis from the moment of manifestation of connective tissue disorders. To clearly demonstrate the importance of skin syndrome in the timeliness of clinical diagnosis, a clinical case is presented. **Methods.** Analysis of medical records and prospective observation of 47 patients aged up to 17 years 11 months with an established diagnosis of connective tissue diseases and the presence of skin syndrome at the onset of the disease. **Results.** Among patients with SLE, only 20.0% of children had skin syndrome only in the form of butterfly rash, and other skin manifestations were noted in 80.0% of patients. The period from the onset of skin syndrome to diagnosis was 8.0 ± 2.1 months. In 57.2% of patients with morphea, skin syndrome was detected exclusively in the form of single or multiple elements, and in 42.8% there was a combination of a pathognomonic morphological element with alopecia and scleroderma. The average time to make a clinical diagnosis of morphea from the onset of the skin syndrome was 11.0 ± 1.9 months. In all patients with JDM, skin manifestations were characterized by polymorphism (papules and Gottron's sign, heliotrope rash, palmar capillaritis, livedo reticularis, cheilitis). The diagnosis was made 14.0 ± 3.2 months from the onset of skin syndrome. In patients with documented PAN, skin manifestations debuted in the form of erythema, areas of necrosis, palmar capillaritis, livedo reticularis, and cheilitis. The period from the onset of skin syndrome to clinical diagnosis was 6.0 ± 2.4 months. Among patients with SJIA, skin syndrome was represented by a maculopapular rash associated with fever and its regression when body temperature normalized. The period until clinical diagnosis was made from the onset of the skin syndrome was 2.0 ± 1.1 months. **Conclusion.** In most cases, the skin syndrome in patients at the onset of the disease was characterized by polymorphism and diversity of elements with the involvement of the vascular component. At the same time, the time from the debut of connective tissue disease in the form of the appearance of skin syndrome to the clinical diagnosis varied in the range from 2 to 14 months.

Keywords: children, connective tissue diseases, skin syndrome, systemic lupus erythematosus, localized scleroderma, juvenile dermatomyositis, juvenile polyarteritis nodosa, systemic juvenile idiopathic arthritis

For citation: Zatolokina Anastasia O., Belousova Tamara V., Loskutova Svetlana A., Blagitko Nataliya E. The Importance of the Skin Syndrome in the Primary Diagnosis of Connective Tissue Diseases in Children: Case Report. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(5):432–439. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i5.2791>



Рис. 2. Кожные склеродермические элементы неправильной формы, с гиперпигментацией по периферии и депигментацией в центре

Fig. 2. Skin sclerodermic elements of irregular shape, with hyperpigmentation on the periphery and depigmentation in the center

иммунопатологического процесса. Также типичным проявлением СКВ является фотосенсибилизация. Вариабельность КС при СКВ весьма обширна и представлена такими проявлениями васкулита сосудов кожи, как ладонный капиллярит, сетчатое ливедо, синдром Рейно. В случаях вовлечения волосяного фолликула развивается алопеция, а слизистых оболочек — хейлит, язвенные элементы на слизистых оболочках. Геморрагические петехиальные высыпания могут быть проявлением как васкулита, так и тромбоцитопении [5].

ЛС — группа заболеваний, проявления которых, как правило, ограничиваются поражением кожи, подкожно-жировой клетчатки, редко — костных структур, преимущественно без вовлечения внутренних органов [6]. КС при данном заболевании также обусловлен

иммуноопосредованным воспалением мелких сосудов с исходом в фиброз соединительнотканых структур. Кожные элементы представлены очагами различной формы (от неправильных округлых до линейных), в дебюте заболевания имеют эритематозный характер, а при естественном течении заболевания приобретают белесоватый оттенок (цвета слоновой кости), с уплотнением в центре в виде атрофии (рис. 2). В активную стадию заболевания очаг проявляется пурпурным ореолом, окружающим фиброзирующий депигментированный центр очага [7]. При локализации фиброза в зоне волосистой части головы характерной является потеря волос в очаге поражения. Расположение очагов на коже не имеет специфики. При глубоких формах ЛС в процесс фиброза могут вовлекаться глубоко подлежащие структуры соединительной ткани — подкожно-жировая клетчатка, фасции, подлежащие мышечные структуры и даже кость.

В дебюте ЮДМ КС имеет важное значение, так как встречается у подавляющего большинства больных и предшествует поражению мышц более чем у половины пациентов [8]. Патогномоничными для ЮДМ являются папулы Готтрона и признак Готтрона.

Папулы Готтрона представляют собой эритематозно-лиловые высыпания в виде выпуклых папул или бляшек с поверхностным гиперкератозом и шелушением на коже разгибательных поверхностей мелких суставов. В динамике на месте папул остаются депигментация, атрофия и рубчики. Признак Готтрона — это эритематозные с лиловым оттенком пятна или бляшки на коже разгибательной поверхности локтевых и коленных суставов, реже — лодыжек [9]. Также характерным КС для ЮДМ является гелиотропная сыпь — симметричные эритематозные высыпания с лиловым оттенком («дерматомиозитные очки») в сочетании с выраженным отеком периорбитальной клетчатки, лица. Сопутствующие кожные изменения при ЮДМ включают в себя пойкилодермию (ограниченные участки гипо- и гиперпигментации, телеангиэктазии и поверхностной атрофии), признак «кобуры» (сетчатая, ливедоподобная или линейная макулярная лиловая эритема на боковых поверхностях бедер и над тазобедренными суставами) (рис. 3, 4) [10].

В процессе естественного течения заболевания или на фоне проводимой терапии КС способен изменяться или регрессировать, что может отражать эффективность выбранного лечения.



Рис. 3. Мелкоточечная сыпь по типу телеангиэктазии
Fig. 3. Small-point rash by type of telangiectasia



Рис. 4. Лиловая эритема на коже бедер
Fig. 4. Purple erythema on the skin of the thighs

ЮП относится к варианту узелкового полиартериита, развивающемуся преимущественно у детей. Он отличается гиперергическим компонентом, преимущественным поражением периферических сосудов и возможным развитием тромбангиотических осложнений с формированием очагов сухих некрозов кожи, слизистых оболочек, гангреной пальцев.

КС развивается практически у всех детей с этой болезнью и характеризуется как мультиформная эритема (древовидное или сетчатое ливедо, цианотичные пятна, внутрикожные узелки, локальные отеки мягких тканей) [11]. Встречаются также геморрагические элементы, в том числе петехиальные. Для естественного течения ЮП характерно развитие поверхностных и глубоких некрозов (инфаркты кожи, возникшие вследствие ишемии вовлеченных сосудов) (рис. 5), а также дигитальных некрозов подушечек пальцев (рис. 6).

сЮА — аутовоспалительное заболевание, в патогенезе которого лежат активация врожденной иммунной системы и продукция провоспалительных цитокинов активированными макрофагами (интерлейкина (IL) 6, IL-1, IL-18), фактора некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor alpha; TNF- α), гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; GM-CSF) и др.) [12]. Для данного заболевания характерна пятнистая или пятнисто-папулезная сыпь. Пятна могут быть окружены бледным ободком, в центре более крупных элементов формируется очаг просветления за счет ишемизации. Сыпь может быть линейной, сливаться и мигрировать. Примечательно появление КС на высоте лихорадки и его исчезновение при нормализации температуры тела. Излюбленной локализацией сыпи являются лицо, боковые поверхности туловища, ягодицы и конечности (особенно над поверхностью суставов). При развитии синдрома активации макрофагов (macrophage activation syndrome; сЮА-MAS), тяжелого осложнения сЮА, сыпь приобретает геморрагический характер.



Рис. 5. Сетчатое ливедо на коже спины и плеча с образованием глубокого некроза кожи и подлежащих тканей
Fig. 5. Reticulated livedo on the skin of the back and shoulder with the formation of deep necrosis of the skin and underlying tissues

Помимо вышеописанного КС, могут развиваться ладонный капиллярит, сетчатое ливедо и локальный ангионевротический отек, чаще в области кистей рук.

Цель исследования

Провести анализ характера кожных проявлений как маркера дебюта заболеваний соединительной ткани, таких как СКВ, ЛС, ЮДМ, ЮП, сЮА, и сроков постановки основного клинического диагноза от момента возникновения (манифестации) КС.

МАТЕРИАЛ

Медицинские карты стационарного больного 47 пациентов в возрасте до 17 лет 11 мес с иммуноопосредованными воспалительными заболеваниями соединительной ткани с наличием КС в дебюте заболевания, которые были госпитализированы и наблюдались в педиатрической клинике ГБУЗ НСО ГНОКБ г. Новосибирска в период с 2018 по 2023 г. (5-летний период).

МЕТОДЫ

Проведен ретро- и проспективный анализ медицинской документации пациентов с заболеваниями соединительной ткани и наличием КС в дебюте заболевания. В исследуемой группе пациентов проведена первичная диагностика указанных заболеваний по соответствующим клиническим, лабораторным и иммунологическим критериям. Структура заболеваний представлена в таблице.

Демонстрацией значимости КС служит клинический случай, описывающий полиморфность кожных проявлений в дебюте СКВ.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы Excel Microsoft Office 2016. Для описания дискретных данных применялись абсолютные значения



Рис. 6. Некроз концевой фаланги 1-го пальца кисти
Fig. 6. Necrosis of the terminal phalanx of the 1st finger of the hand

Таблица. Структура заболеваний соединительной ткани в исследуемой группе пациентов

Table. The structure of the IMID of connective tissue in the study group of patients

Заболевания	Количество больных	
	Абс.	%
Системная красная волчанка	10	21,2
Локализованная склеродермия	21	44,7
Ювенильный дерматомиозит	6	12,8
Ювенильный полиартрит	2	4,3
Юношеский артрит с системным началом	8	17,0
Всего	47	100

показателя и проценты, для описания непрерывных данных — среднее арифметическое с указанием среднеквадратического (стандартного) отклонения и диапазона значений наблюдаемого показателя.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст дебюта заболеваний соединительной ткани в виде КС у детей составил $8,0 \pm 1,3$ года, средний возраст пациентов на момент постановки основного клинического диагноза — $9,0 \pm 3,1$ года, а период времени от момента появления КС до постановки клинического диагноза — $8,0 \pm 2,1$ мес.

По гендерному признаку преобладали девочки — 35 (74,5%), мальчиков было 12 (25,5%). До поступления в клинику педиатрии 16 (34,0%) детей при первичном обращении к врачу-дерматологу имели выставленный диагноз из группы дерматологических заболеваний и определенный стаж лечения по указанному диагнозу. Диагнозы были представлены в виде следующих заключений: псориаз, тромбоцитопеническая пурпура, atopический дерматит.

У пациентов с позже диагностированной СКВ в виде волчаночной эритемы на лице отмечен лишь в 2 (20,0%) случаях, в остальных имел место полиморфный КС (сетчатое ливедо, синдром Рейно, ладонный капиллярит, хейлит). Среди проявлений КС ладонный капиллярит зафиксирован у 7 (70,0%) пациентов, сетчатое ливедо и синдром Рейно — у 4 (40,0%), признак Готтрона имели 2 (20,0%) и панникулит — 1 (10,0%) пациент. Другие проявления, такие как хейлит, сопровождали дебют СКВ в 5 (50,0%), алопеция — в 2 (20,0%) случаях. Срок верификации клинического диагноза СКВ в данной группе пациентов составил $8,0 \pm 1,2$ мес от момента дебюта КС.

При ЛС КС в виде единичных или множественных элементов (эритема, атрофия, дисхромия) выявлен у всех пациентов. У 9 (42,8%) имело место сочетание патогномного морфологического элемента с алопецией, отеком и индукцией окружающих мягких тканей. Таким образом, КС у них характеризовался специфическими склеродермическими очагами, при этом у 4 (19,1%) пациентов они были единичными, а у 17 (80,9%) — множественными. У 16 (76,1%) детей в центре склеродермического очага локализовался участок склероза, у 8 (38,0%) — значимо выраженная атрофия кожи.

Среди пациентов с ЛС установлен более длительный по сравнению с СКВ период постановки клинического диагноза, а именно от момента появления КС до верификации диагноза прошло $11,0 \pm 1,9$ мес.

Кожные проявления у детей с позже верифицированным диагнозом ЮДМ характеризовались полиморфностью (папулы и признак Готтрона, гелиотропная сыпь, ладонный капиллярит, сетчатое ливедо, хейлит). В частности, сетчатое ливедо зафиксировано у 4 (66,7%) пациентов, ладонный капиллярит — у 3 (50,0%), а также в 4 (66,7%) случаях отмечался хейлит. Период верификации диагноза был максимально длительным, т.е. от момента появления в дебюте заболевания КС до верификации клинического диагноза прошло в среднем $14,0 \pm 3,2$ мес.

У двоих пациентов с документированным в последующем ЮП кожные проявления в дебюте характеризовались эритемой с участками некроза, ладонного капиллярита, сетчатого ливедо, хейлита. Оба пациента имели подкожные узелки и сетчатое ливедо. Период верификации диагноза от момента появления КС составил $6,0 \pm 2,4$ мес.

У всех пациентов с верифицированным в последующем диагнозом сЮА КС проявлялся пятнисто-папулезной сыпью, возникающей одновременно с эпизодами лихорадки, при этом отмечался регресс кожных элементов при нормализации температуры тела. У этих пациентов период времени от дебюта заболевания в виде КС до постановки клинического диагноза был минимальным и составил $2,0 \pm 1,1$ мес.

В качестве демонстрации сложностей на пути верификации клинического диагноза системного заболевания соединительной ткани представим клинический случай.

Пациентка К., возраст 13 лет на момент дебюта заболевания. Национальность — русская. Направлена в клинику педиатрии с предварительным диагнозом «геморрагический васкулит». При поступлении предъявляла жалобы на мелкоточечную геморрагическую сыпь в области голеней. Из анамнеза известно, что девочка в течение года наблюдалась врачом-дерматологом по месту жительства по поводу появившихся эритематозных высыпаний в области кистей рук, локтевых суставов, коленей (рис. 7). Был выставлен клинический диагноз «псориаз», по поводу которого пациентка не получала лечения ввиду отсутствия приверженности. Последние 3 мес беспокоили эпизоды немотивированного повышения температуры тела до фебрильных цифр, без катаральных явлений в носоглотке, а также прогрессирующее снижение массы тела и отсутствие аппе-



Рис. 7. Гиперкератоз, на фоне гиперемии и гиперпигментации кожи. Сглаженность контуров локтевых суставов

Fig. 7. Hyperkeratosis, on the background of hyperemia and hyperpigmentation of the skin. Smoothness of the contours of the elbow joints



Рис. 8. Атрофические рубчики, гиперкератоз, признак Готтрона. Сетчатое ливедо

Fig. 8. Atrophic scars, hyperkeratosis, a sign of Gottron. Mesh livedo

тита. В течение последнего месяца отмечала миалгии, мышечную слабость. За несколько дней до настоящего обращения возникли повторный эпизод повышения температуры тела до фебрильных цифр и изменение цвета кожи кончиков пальцев на кистях.

При объективном осмотре обращали на себя внимание КС в виде признака Готтрона, наличие атрофических рубчиков, явления гиперкератоза над локтевыми, коленными, голеностопными суставами, ладонного капиллярита, сетчатого ливедо на нижних конечностях, необильная петехиальная сыпь в области голеностопных суставов и голеней (рис. 8), отчетливый синдром Рейно на пальцах рук (рис. 9), хейлит. Также был выявлен суставной синдром в виде деформации коленных, голеностопных, лучезапястных и локтевых суставов большой давности с формированием ограничения объема движений (рис. 10). При общении с пациенткой обращала на себя внимание выраженная «гнусавость» и осиплость голоса.

При проведении лабораторных тестов выявлена гемолитическая анемия средней степени тяжести (гиперхромная, гиперрегенераторная с анизо- и пойкилоцитозом), тромбоцитопения ($30 \times 10^9/\text{л}$), повышение уровня лактатдегидрогеназы до 630 Ед/л (референсные значения 180–430 Ед/л), резко положительная проба Кумбса. Помимо этого, выявлена высокая воспалитель-



Рис. 9. Ладонный капиллярит. Синдром Рейно

Fig. 9. Palmar capillaritis. Raynaud's syndrome

ная активность: уровень С-реактивного белка — 20 мг/л, скорость оседания эритроцитов — 50 мм/ч, фибриноген — 420 мг/л.

В иммунологических тестах отмечена гипоккомплементемия (С3 компонент комплемента — 0,62 г/л (референсные значения 0,9–1,8 г/л), С4 компонент комплемента — 0,05 г/л (референсные значения 0,1–0,4 г/л)), критерии антифосфолипидного синдрома, титр антител к двухцепочечной ДНК — 105,83 МЕ/мл (референсные значения 0–25 МЕ/мл), антинуклеарный фактор положительный.

В показателях системы гемостаза: гипоккоагуляция (активированное частичное тромбопластиновое время — 78,1 с (референсные значения 24–36,9 с), повышенная концентрации D-димера — 963 нг/мл (референсные значения 0–250 нг/мл).

В общем анализе мочи гематурия, протеинурия до 1 г/л. С учетом наличия мочевого синдрома до инициации терапии была выполнена нефробиопсия. По результатам гистологического исследования картина соответствовала мезангиопролиферативному волчаночному нефриту, класс II (по классификации ISN/RPS 2003), с минимальными тубулоинтерстициальными изменениями. На основании вышеуказанных критериев был выставлен клинический диагноз: «Системная красная волчанка, подострое по дебюту течение, высокой степени активности по SELENA/SLEDAI, с вовлечением кожи, суставным синдромом, синдромом Рейно, миопатическим синдромом, гематологическими нарушениями (гемолитическая анемия, тромбоцитопения), мезангио-пролиферативным волчаночным нефритом, класс II, с минимальными тубулоинтерстициальными изменениями, ХБП С1». Назначена патогенетическая терапия глюкокортикостероидами и азатиоприном, а также симптоматическая терапия.

ОБСУЖДЕНИЕ

Практически 1/3 пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани с дебютом в виде КС имела в анамнезе некорректно выставленный клинический диагноз из группы дерматологических заболеваний, что оказало влияние как на сроки постановки основного клинического диагноза, так и на сроки инициации патогенетической терапии, что продемонстрировано на примере описанного выше клинического случая.

В большинстве случаев КС в дебюте системного заболевания соединительной ткани характеризовался полиморфностью и многообразием различных морфологических элементов с вовлечением сосудистого ком-



Рис. 10. Ограничение движений в лучезапястных суставах

Fig. 10. Limitation of movements in the wrist joints

понента. Наиболее специфичные признаки в структуре КС отмечены у детей при таких заболеваниях, как СКВ и сЮА, что позволило минимизировать сроки, т.е. определить их как наиболее короткие, постановки верного клинического диагноза (в среднем $4,0 \pm 1,8$ мес).

В целом период времени от момента появления КС, т.е. дебюта ревматологического заболевания, до верификации клинического диагноза иммуноопосредованного заболевания соединительной ткани составил в нашем наблюдении от 2 до 14 мес, но при этом характеризовался определенными отличиями — был минимальным при сЮА и максимальным — при ювенильном дерматомиозите.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, КС при первичной диагностике различных системных заболеваний соединительной ткани может как облегчить путь к верификации диагноза, так и значительно его усложнить.

В этой связи большое значение имеют осведомленность врачей различного профиля о характере проявлений КС для проведения своевременной дифференциальной диагностики и выбора правильной терапии, а также междисциплинарный подход при медицинском сопровождении таких пациентов.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.О. Затолокина — выработка концепции, работа с данными, анализ данных, участие в исследовательском процессе, разработка и проектирование методологии исследования, администрирование проекта, программное обеспечение, руководство исследовательской деятельностью, визуализация результатов, написание черновика рукописи, редактирование рукописи, ведение пациента.

Т.В. Белоусова — выработка концепции, работа с данными, участие в исследовательском процессе, разработка и проектирование методологии исследования, администрирование проекта, обеспечение ресурсов, программное обеспечение, руководство исследовательской деятельностью, редактирование рукописи, ведение пациента.

С.А. Лоскутова — участие в исследовательском процессе, администрирование проекта, руководство исследовательской деятельностью, редактирование рукописи, ведение пациента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Газданова А.А., Перков А.В., Лобанова К.К. и др. Дерматологические проявления ревматических заболеваний // *Клиническая дерматология и венерология*. — 2022. — Т. 21. — № 4. — С. 548–554. — doi: <https://doi.org/10.17116/klinderma202221041548> [Gazdanova AA, Perkov AV, Lobanova KK, et al. Dermatological manifestations of rheumatic diseases. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2022;21(4):548–554. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/klinderma202221041548>]
- Ревматология: российские клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова*. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. — 448 с. [Revmatologiya: Russian clinical guidelines. Nasonov EL, ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 448 p. (In Russ).]
- Новиков П.И., Зыкова А.С., Моисеев С.В. Современная терапия системных васкулитов: достижения и перспективы // *Терапевтический архив*. — 2018. — Т. 90. — № 1. — С. 76–85. — doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh201890176-85> [Novikov PI, Zyкова AS, Moiseev SV. The Modern Therapy of Systemic Vasculitides: Perspectives and Challenges. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2018;90(1):76–85. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh201890176-85>]

Н.Е. Блажитко — участие в исследовательском процессе, администрирование проекта, руководство исследовательской деятельностью, редактирование рукописи, ведение пациента.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Anastasia O. Zatolokina — development of the concept, data analysis, participation in the research process, development and design of research methodology, project administration, software, management of research activities, visualization of results, writing a draft of the manuscript, editing, patient management.

Tamara V. Belousova — development of the concept, work with data, participation in the research process, development and design of research methodology, project administration, provision of resources, software, management of research activities, editing, patient management.

Svetlana A. Loskutova — participation in the research process, development and design of research methodology, project administration, management of research activities, editing, patient management.

Nataliya E. Blagitko — participation in the research process, development and design of research methodology, project administration, management of research activities, editing, patient management.

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.О. Затолокина

<https://orcid.org/0000-0002-6425-5024>

Т.В. Белоусова

<https://orcid.org/0000-0002-4234-9353>

С.А. Лоскутова

<https://orcid.org/0000-0003-2673-0880>

Н.Е. Блажитко

<https://orcid.org/0000-0003-2673-0880>

- Шумилова А.А., Травкина Е.И., Решетняк Т.М. Поражение кожи при системной красной волчанке. Часть 1: классификация, этиология, патогенез // *Современная ревматология*. — 2022. — Т. 16. — № 3. — С. 7–13. — doi: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-3-7-13> [Shumilova AA, Travkina EI, Reshetnyak TM. Skin lesions in systemic lupus erythematosus. Part 1: classification, etiology, pathogenesis. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(3):7–13. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-3-7-13>]
- Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Никишина И.П. и др. Системная красная волчанка: клинические рекомендации. Часть 1 // *Вопросы современной педиатрии*. — 2018. — Т. 17. — № 1. — С. 19–37. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v17i1.1853> [Alexeeva EI, Dvoryakovskaya TM, Nikishina IP, et al. Systemic Lupus Erythematosus: Clinical Recommendations. Part 1. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018;17(1):19–37. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v17i1.1853>]
- Stubbs LA, Ferry AM, Guffey D, et al. Barriers to care in juvenile localized and systemic scleroderma: an exploratory survey study of caregivers' perspectives. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2023;21(1):39. doi: <https://doi.org/10.1186/s12969-023-00819-6>

7. Раупов Р.К., Имельбаев А.И., Костик М.М. Ювенильная локализованная склеродермия с позиции детского ревматолога. Вопросы диагностики // *Вопросы современной педиатрии*. — 2020. — Т. 19. — № 2. — С. 150–161. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i2.2109> [Raupov RK, Imelbaev AI, Kostik MM. Juvenile Localized Scleroderma from the Perspective of Pediatric Rheumatologist. Aspects of Diagnostics. *Voprosy sovremennoi pediatrii* — *Current Pediatrics*. 2020;19(2):150–161. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i2.2109>]
8. Bogdanov I, Kazandjieva J, Darlenski R, et al. Dermatomyositis: Current Concepts of Skin and Systemic Manifestations. *Clin Dermatol*. 2018;36(4):450–458. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clndermatol.2018.04.003>
9. Huber AM. Juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Pediatr Clin North Am*. 2018;65(4):739–756. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.04.006>
10. Подчерняева Н.С., Коневина М.С., Тихая М.И. Современные представления о ювенильном дерматомиозите: этиология, пато-

- генез, клиника, диагностика (часть I) // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2019. — Т. 98. — № 3. — С. 216–227. — doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-3-216-227> [Podchernyayeva NS, Konevina MS, Tikhaya MI. Modern ideas about juvenile dermatomyositis: etiology, pathogenesis, clinic, diagnostics (part I). *Pediatria. Journal n.a. G.N. Speransky*. 2019;98(3):216–227. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-3-216-227>]
11. Узелковый полиартериит. Ювенильный полиартериит: клинические рекомендации / Союз педиатров России. — Минздрав России; 2018. — 50 с. [Uzelkovyi poliarteriit. Yuvenil'nyi poliarteriit: Clinical guidelines. Union of Pediatricians of Russia. Ministry of Health of Russian Federation; 2018. 50 p. (In Russ).]
 12. Юношеский артрит с системным началом: клинические рекомендации / Ассоциация детских ревматологов. — Минздрав России; 2021. — 230 с. [Yunosheskii artrit s sistemnym nachalom: Clinical guidelines. Association of Pediatric Rheumatologists. Ministry of Health of Russian Federation; 2021. 230 p. (In Russ).]

Статья поступила: 19.08.2024, принята к печати: 16.10.2024
The article was submitted 19.08.2024, accepted for publication 16.10.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Затолокينا Анастасия Олеговна [Anastasiya O. Zatolokina, MD]; адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52 [address: 52, Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russian Federation]; телефон: +7 (913) 934-12-54; e-mail: cardionso@yandex.ru; eLibrary SPIN: 9709-2229

Белюсова Тамара Владимировна, д.м.н., профессор [Tamara V. Belousova, MD, PhD, Professor]; e-mail: belousovatv03@yandex.ru; eLibrary SPIN: 9651-0155

Лоскутова Светлана Александровна, д.м.н., профессор [Svetlana A. Loskutova, MD, PhD, Professor]; e-mail: kafokb@yandex.ru; eLibrary SPIN: 3487-9004

Благитко Наталья Евгеньевна, к.м.н. [Nataliya E. Blagitko, MD, PhD]; e-mail: nblagitko@gmail.com

Е.А. Вишнева^{1, 2}, Д.С. Чемакина^{1, 3}, Ю.Г. Левина^{1, 2}, К.Е. Эфендиева^{1, 2}, В.Г. Калугина^{1, 2}, А.А. Алексеева¹, Л.Р. Селимзянова^{1, 2}, Е.В. Кайтукова^{1, 2}, В.А. Баранник¹

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

³ ТюмГМУ, Тюмень, Российская Федерация

Современные подходы к достижению контроля над распространенными нарушениями здоровья у младенцев: эффективность высокогидролизированных и аминокислотных формул

Автор, ответственный за переписку:

Вишнева Елена Александровна, доктор медицинских наук, профессор РАН, заместитель руководителя по науке, врач аллерголог-иммунолог НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, профессор кафедры факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, **e-mail:** vishneva.e@yandex.ru

Правильное питание матери и младенца — важнейшее условие развития и здоровья ребенка. Именно первые 1000 дней жизни ребенка критичны для нейроонтогенеза, формирования дальнейших способностей приобретать и совершенствовать различные навыки, успешно обучаться. «Золотым стандартом» питания для всех новорожденных, включая детей с функциональными нарушениями пищеварения и пищевой аллергией, является грудное молоко. Поддержка и продвижение приверженности грудному вскармливанию в первые 6 мес жизни ребенка — важнейшие задачи для всех медицинских работников, оказывающих медицинскую помощь детям. Наиболее распространенными патологическими состояниями среди детей первого года жизни являются функциональные нарушения пищеварения и проявления пищевой аллергии, при которых диетотерапия — основной вид лечения. В ситуациях, когда грудное молоко недоступно такому младенцу, важно осуществить правильный выбор смеси. Современные формулы для искусственного вскармливания новорожденных и грудных детей благодаря особенностям состава обладают целым рядом полезных свойств, максимально приближающих их к грудному молоку, специально разработанных с целью обеспечить полноценное питание и одновременно выполнить терапевтические задачи.

Ключевые слова: дети, младенцы, функциональные расстройства пищеварения, пищевая аллергия, аллергия к белкам коровьего молока, высокогидролизованная смесь, аминокислотная смесь

Для цитирования: Вишнева Е.А., Чемакина Д.С., Левина Ю.Г., Эфендиева К.Е., Калугина В.Г., Алексеева А.А., Селимзянова Л.Р., Кайтукова Е.В., Баранник В.А. Современные подходы к достижению контроля над распространенными нарушениями здоровья у младенцев: эффективность высокогидролизированных и аминокислотных формул. *Педиатрическая фармакология*. 2024;21(5):440–448. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i5.2819>

ВВЕДЕНИЕ

Первые 1000 дней жизни ребенка являются наиболее критичными для его развития. Именно в этот период закладываются основы будущего здоровья ребенка. Рост и развитие, приобретение и совершенствование навыков, а также успешное обучение в значительной степени зависят от питания матери, а затем и самого ребенка [1]. Этот период также критичен для нейроонтогенеза, в том числе для развития головного мозга [2]. Современные исследования свидетельствуют о том, что значимо эффективнее изначально обеспечить оптимальное формирование нервной ткани, предотвратить дефицит питательных веществ, чем пытаться скорректировать уже сформировавшиеся нарушения [3]. При этом грудное вскармливание играет решающую роль не только в физическом развитии ребенка, оно выступает важнейшим защитным фактором и участвует в формировании иммунитета [4]. Продвижение, сохранение и поддержка приверженно-

сти грудному вскармливанию младенцев до достижения 6 мес жизни являются высокоэффективными мерами обеспечения здоровья населения [3].

Однако в ряде случаев грудное молоко может быть недоступно младенцу, например, при наличии абсолютных противопоказаний со стороны матери и ребенка. Одновременно с этим в России наиболее частыми причинами преждевременного завершения грудного вскармливания являются отсутствие молока, необходимость выхода кормящей матери на учебу или работу, а также нежелание женщины его продолжать [5]. В любом случае, невозможность или прекращение грудного вскармливания диктуют необходимость подбора оптимального продукта — формулы адаптированного заменителя женского молока — для вскармливания ребенка и обеспечения наилучшего процесса его роста и развития [6].

В первые 6 мес жизни почти у каждого второго ребенка развиваются, по крайней мере, одно функциональное

расстройство пищеварения и ассоциированные с ним симптомы. Наиболее распространенными жалобами являются срыгивание, младенческие колики и запоры, тогда как выраженные проявления расстройств пищеварения — функциональная диарея, дисхезия, синдром руминации и циклической рвоты — отмечаются реже [7] и свидетельствуют о наличии у ребенка патологического процесса органического характера. Симптомы функциональных нарушений пищеварения у младенца могут сопровождать не только заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), но и лактазную недостаточность (ЛН), пищевую аллергию [8]. В большинстве таких случаев у детей грудного возраста именно диетотерапия является основным видом лечения. Современные лечебные смеси для искусственного вскармливания новорожденных и грудных детей представляют собой формулы, состав которых специально разработан с целью обеспечить полноценное питание и одновременно выполнить терапевтические задачи [9].

ОЛИГОСАХАРИДЫ ГРУДНОГО МОЛОКА

Углеводы грудного молока представлены лактозой и олигосахаридами — неконъюгированными гликанами, которые не перевариваются в ЖКТ ребенка и не имеют питательной ценности [10]. Известно, что грудное молоко содержит более 200 олигосахаридов различной структуры, что значительно больше, чем в молоке любого другого млекопитающего [11]. Кроме того, до 80% олигосахаридов грудного молока являются фукозилированными [12]. Из этого количества наиболее значимы 10 — именно они составляют более 70% от общей концентрации олигосахаридов грудного молока. В зрелом грудном молоке представлены следующие олигосахариды (упорядочены в порядке убывания концентрации):

2'-FL, LNDFH-I (DFLNT), LNFP-I, LNFP-II, LNT, 3-FL, 6'-SL, DSLNT, LNnT, DFL (LDFT), FDS-LNH, LNFP-III, 3'-SL, LST c, TF-LNH [13].

Олигосахариды грудного молока устойчивы в кислой среде желудка, не подвергаются ферментному гидролизу и не адсорбируются в ЖКТ [12]. Это позволяет олигосахаридам выступать в роли пребиотиков, т.е. метаболического субстрата для непатогенной кишечной микробиоты. Кроме того, олигосахариды грудного молока предотвращают контакт патогена со слизистой оболочкой кишечника, действуя в качестве ловушек, что обусловлено сходством строения олигосахаридов с поверхностными гликановыми рецепторами клеток слизистой оболочки кишечника. Таким образом олигосахариды грудного молока снижают риск вирусных и бактериальных инфекций, а также заболеваний, вызванных простейшими [12]. С указанными антиадгезивными свойствами олигосахаридов грудного молока связывают и низкую частоту острого среднего отита, вызванного *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* и *Haemophilus influenzae*, а также меньшую распространенность респираторно-синцициальной вирусной инфекции у детей первого года жизни, получающих естественное питание [14]. Важным свойством олигосахаридов грудного молока является способность контролировать рост интестинальных эпителиальных клеток, подавляя прогрессирование клеточного цикла через индукцию дифференцировки и/или апоптоза, что в конечном итоге способствует созреванию полноценного кишечного барьера [15].

Олигосахариды грудного молока участвуют в формировании иммунного ответа: они стимулируют выработку цитокинов лимфоцитами и поддерживают баланс Th1/Th2, а также снижают воспалительную инфильтрацию

Elena A. Vishneva^{1, 2}, Darya S. Chemakina^{1, 3}, Yulia G. Levina^{1, 2}, Kamilla E. Efendieva^{1, 2}, Vera G. Kalugina^{1, 2}, Anna A. Alekseeva¹, Liliya R. Selimzyanova^{1, 2}, Elena V. Kaitukova^{1, 2}, Vladimir A. Barannik¹

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

³ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation

Modern Approaches to Achieving Control over Common Health Disorders in Infants: the Effectiveness of Extensively Hydrolyzed and Amino Acid Formulas

Proper nutrition of the mother and baby is the most important condition for the development and health of the child. It is the first 1000 days of a child's life that are critical for neuroontogenesis, the formation of further abilities to acquire and improve various skills, and to learn successfully. It is the first 1000 days of a child's life that are critical for neuroontogenesis, the formation of further abilities to acquire and improve various skills, and to learn successfully. Breast milk is the "gold standard" of nutrition for all newborns, including children with functional digestive disorders and food allergies. Supporting and promoting adherence to breastfeeding in the first 6 months of a child's life are the most important tasks for all medical professionals providing medical care to children. The most common pathological conditions among children of the first year of life are functional digestive disorders and manifestations of food allergies, in which diet therapy is the main type of treatment. In situations where breast milk is not available to such an infant, it is important to make the right choice of formula. Modern formulas for artificial feeding of newborns and infants have a number of useful properties due to the features of the composition, which bring them as close as possible to breast milk, specially designed to provide adequate nutrition and simultaneously perform therapeutic tasks.

Keywords: children, infants, functional digestive disorders, food allergy, cow's milk protein allergy, extensively hydrolyzed formula, amino acid formula

For citation: Vishneva Elena A., Chemakina Darya S., Levina Yulia G., Efendieva Kamilla E., Kalugina Vera G., Alekseeva Anna A., Selimzyanova Liliya R., Kaitukova Elena V., Barannik Vladimir A. Modern Approaches to Achieving Control over Common Health Disorders in Infants: the Effectiveness of Extensively Hydrolyzed and Amino Acid Formulas. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(5):440–448. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i5.2819>

и активность лейкоцитов в слизистой оболочке кишечника за счет блокирования селектин-опосредованных взаимодействий между иммунными клетками и роллинга лейкоцитов на активированных эндотелиальных клетках [11]. Согласно данным многоцентрового рандомизированного двойного слепого контролируемого клинического исследования, применение у новорожденных формулы с олигосахаридом 2'-FL приводило к снижению концентрации провоспалительных цитокинов — интерлейкинов (IL-1 α , IL-1 β , IL-6) и фактора некроза опухоли альфа. Более того, цитокиновый профиль у новорожденных основной группы был схож с таковым у детей на грудном вскармливании, в отличие от новорожденных, получавших смесь без олигосахаридов грудного молока [16].

В целом можно констатировать, что добавление олигосахаридов в стандартные адаптированные формулы делает их состав приближенным к составу женского молока [17]. Как следствие, применение таких смесей способствует адекватному росту и развитию детей, а также снижению риска респираторных заболеваний [18] и частоты симптомов нарушений со стороны ЖКТ. Последнее связано с нормализацией состава микробиоты (в том числе с повышением количества бифидобактерий), что играет положительную роль при аллергии к белкам коровьего молока (АБКМ), функциональных нарушениях пищеварения и непереносимости лактозы [19]. Следует отметить хорошее вкусовое восприятие формул такого типа среди особо беспокойных детей, которое было отмечено уже после первого кормления и сохранялось в динамике [20].

РАСПРОСТРАНЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ У МЛАДЕНЦЕВ

Непереносимость лактозы

Лактоза — это дисахарид, состоящий из глюкозы и галактозы, ее расщепление на моносахара происходит в пристеночном слое тонкой кишки под действием фермента лактазы [21]. Непереносимость лактозы (или лактозная непереносимость, ЛН) — распространенное желудочно-кишечное нарушение, обусловленное неспособностью переваривать и усваивать лактозу, поступающую с пищей. У детей раннего возраста чаще всего это состояние ассоциировано с функциональным, временным дефицитом лактазы [22].

ЛН является наиболее распространенной формой дисахаридазной недостаточности и развивается в результате отсутствия или снижения активности фермента лактазафлорингидролазы в энтероцитах слизистой оболочки тонкой кишки [21]. Выделяют первичную и вторичную ЛН. Первая возникает в результате снижения активности лактазы при морфологически сохраненных энтероцитах и подразделяется на врожденную, взрослого типа (конституциональную) и транзиторную (ЛН у детей, родившихся ранее 34–36-й нед гестации) [22]. Вторая характерна для детей первого года жизни. Она формируется на фоне снижения активности фермента, вызванного повреждением энтероцитов. Этот процесс может развиваться при инфекциях, аллергии (включая АБКМ), иных воспалительных или атрофических изменениях слизистой оболочки кишки [22]. Наиболее частыми проявлениями ЛН являются боль в области живота, вздутие и диарея. Выраженность этих симптомов варьирует от легкой до умеренной [8].

Методы коррекции непереносимости лактозы зависят от типа вскармливания. Если ребенок получает грудное молоко, то вскармливание необходимо продолжить, оправданным может быть дополнительное назначе-

ние препаратов лактазы, которые следует добавлять в каждое кормление в первую порцию молока [21]. При искусственном вскармливании необходимо подобрать адаптированную молочную смесь без лактозы или со сниженным ее содержанием [8]. Кроме того, следует помнить, что часто под симптомами непереносимости лактозы может скрываться истинная пищевая аллергия (например, АБКМ), а в некоторых случаях данные состояния могут сочетаться [23]. Для детей с АБКМ не рекомендовано назначение безлактозных или со сниженным содержанием лактозы смесей на основе цельного белка. В качестве меры диетотерапии возможно применение безлактозных формул на основе высокогидролизированных белков или аминокислот [24, 25].

Функциональные расстройства пищеварения

Симптомы функциональных расстройств пищеварения наблюдаются при отсутствии органических изменений пищеварительного тракта и часто представляют собой транзиторные состояния. Такие симптомы отмечают у 25–27% детей первого года жизни — как на грудном, так и на искусственном вскармливании [26]. Чаще всего причиной беспокойства ребенка и родителей становятся срыгивания, кишечные колики, а также функциональный запор. Наиболее эффективным способом предупреждения или коррекции функциональных расстройств пищеварения у младенцев, которым недоступно грудное молоко, является диетотерапия с применением адаптированных молочных смесей, включающих дополнительные функциональные компоненты, в частности — олигосахариды [27].

В исследованиях на животных моделях было подтверждено, что применение формул, содержащих олигосахариды грудного молока, приводит к купированию функционального запора в результате увеличения содержания воды в кале, сокращения времени кишечного транзита, изменений состава кишечной микробиоты и увеличения концентрации короткоцепочечных жирных кислот в кале. При этом в динамике в составе микробиоты доминировали *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, а количество *Odoribacter*, *Alistipes* и *Bacteroides*, наоборот, снижалось [28]. Схожие результаты были получены и в рандомизированных клинических исследованиях детей. Так, кормление с использованием смеси с олигосахаридами грудного молока приводило к смягчению консистенции стула, изменению его цвета на желтый, увеличению его частоты. Указанные характеристики стула соответствовали таковым у детей на грудном вскармливании, но не у детей, получавших стандартную формулу [29]. Формирование стула с более мягкой консистенцией отмечено и на фоне применения смеси, включавшей олигосахариды 2'-FL и LNnT, в сравнении со стандартной формулой [18]. В исследовании Х.М. Веп и соавт. дети, получавшие смесь с галактоолигосахаридами, имели большую частоту и низкий pH стула, что соответствовало значениям этих показателей в группе пациентов, находившихся на грудном вскармливании. Однако не было отмечено значимого влияния смеси с галактоолигосахаридами на такие симптомы, как плач, регургитация и рвота [30]. Значимое снижение частоты колик и возобновление дефекации с физиологической частотой до 2–3 раз в сутки на фоне кормления формулой с олигосахаридами грудного молока было отмечено и в российском исследовании у детей с функциональными нарушениями пищеварения. В контрольной группе, получавшей стандартную молочную смесь, частота гастроинтестинальных проявлений функциональных расстройств пищеварения не изменилась [31].

Пищевая аллергия

Пищевая аллергия является актуальной проблемой во всем мире. Наибольшую значимость в последние десятилетия она демонстрирует в педиатрической практике. Основным пищевым аллергеном у детей младше трех лет является белок коровьего молока (БКМ) [32]. При этом средняя частота подтвержденной провокационной пробой АБКМ в европейской популяции детей в возрасте до двух лет составляет менее 1% [33]. Тем не менее, некоторые исследования демонстрируют более высокую распространенность — до 2–3% среди детей раннего возраста [32, 34].

В зависимости от ведущих иммунных процессов выделяют 3 основных варианта АБКМ: IgE-опосредованные, не-IgE-опосредованные и смешанные реакции [35]. Основными органами-мишенями у детей являются ЖКТ, кожные покровы и дыхательная система [36]. Клинические проявления АБКМ часто неспецифичны, что обуславливает высокую частоту, одновременно, как гипер-, так и гиподиагностики данного состояния [35]. В то же время, АБКМ характеризуется гетерогенностью клинических проявлений, различной тяжестью течения, а также вариабельностью ответа на проводимую терапию. Симптомы аллергии могут быть обусловлены реакцией на β -лактоглобулин, α -лактальбумин, бычий сывороточный альбумин, γ -глобулин, а также α - и β -казеины [37]. Последние составляют около 80% спектра БКМ, тогда как сывороточные белки — 20%. При этом именно казеины считаются основными аллергенами коровьего молока. Достаточно реактогенными фракциями выступают α -лактальбумин и β -лактоглобулин, реже аллергия возникает к бычьему сывороточному альбумину, иммуноглобулину и лактоферрину [38]. Однако ни один из указанных выше компонентов коровьего молока (в отдельности) не определяет его аллергенность [39].

Основой лечения АБКМ является диетотерапия. Она проводится в 3 этапа: этап I — диагностическая элиминационная диета; этап II — лечебная элиминационная диета; этап III — расширение рациона [40]. Выбор тактики ведения пациента будет зависеть от типа вскармливания ребенка. В случае если ребенок с АБКМ находится на *естественном вскармливании*, молочные продукты полностью исключаются из рациона матери. Грудное молоко обеспечивает ребенка большим числом биоактивных факторов, оказывая значительное влияние на пейзаж и функции микробиоты ротовой полости и ЖКТ. Оно содержит живые бактерии, пребиотические олигосахариды и лактозу, которые стимулируют не только формирование микробиома кишечника, но и правильное функционирование иммунной системы [41].

В настоящее время проводятся многочисленные исследования для определения ассоциации между естественным вскармливанием и формированием АБКМ. Согласно современным представлениям, нецелесообразно исключение коровьего молока из рациона беременных, а также в период лактации с профилактической целью [35]. При этом исключительно грудное вскармливание может считаться эффективной превентивной мерой в отношении развития атопических заболеваний. Важно продолжать естественное вскармливание как основу питания детей как минимум в первые 6 мес жизни. Введение прикорма рекомендуется не ранее 4 мес [42], оптимальным является период с 4 до 6 мес жизни — так называемое «окно толерантности». И хотя вопрос проникновения аллергенов в грудное молоко остается дискуссионным [43], исключение причинно-значимых аллергенов, в том числе БКМ у женщины

в период лактации, может способствовать купированию проявлений пищевой аллергии у ребенка (в том числе АБКМ) [44]. Продолжительность диагностической элиминационной диеты может составлять от нескольких дней до 4 нед. После подтверждения значимости аллергена для формирования толерантности назначается лечебная элиминационная диета; в дальнейшем для оценки ее эффективности может быть проведено пробное введение продукта [45]. На фоне ограниченного рациона матери может быть рекомендована дополнительная дотация кальция, а также витамина D [46].

Ребенку с АБКМ на *смешанном или полностью искусственном вскармливании* необходимы специализированные лечебные смеси: аминокислотные смеси или формулы на основе высокогидролизованного молочного белка [47].

ДИЕТОТЕРАПИЯ

Высокогидролизованные смеси

Высокогидролизованные смеси (ВГС) различаются по составу, характеристикам, основе (сывороточные белки или казеин), типу использованного гидролиза и количеству остаточных пептидов. Все это обуславливает особенности текстуры, вкуса, запаха и послевкусия формул [45]. Однако даже сходные условия производства и почти идентичный состав в итоге формируют различные органолептические свойства конечного продукта разных производителей [48]. Кроме того, остаточные пептиды могут обуславливать аллергенность формулы и способствовать ее непереносимости пациентами [49].

У большинства детей с АБКМ наблюдается разрешение симптомов при использовании смесей на основе высокогидролизованного белка. Так, в перекрестном проспективном неинтервенционном исследовании с участием 135 детей было установлено, что при применении ВГС среднее количество симптомов аллергии уменьшилось с 2,81 до 1,36. Наибольшее снижение продемонстрировано в отношении ежедневного плача и срыгиваний — на 44 и 32% соответственно [32]. Следует отметить, что ВГС обеспечивают адекватные темпы физического развития детей с АБКМ и могут быть успешно использованы в качестве единственного источника пищи (до момента введения продуктов прикорма) [45]. Такие формулы применяются при различных симптомах аллергии, в частности при гастроинтестинальной форме. При использовании ВГС у детей первого года жизни уже в течение первых 4 нед наблюдаются адекватные прибавка массы тела и увеличение роста [24].

Для подтверждения диагноза АБКМ необходимо применение ВГС сроком не менее 2–4 нед (для не-IgE-опосредованных форм это единственный метод диагностики, для IgE-опосредованных форм используют лабораторные методы определения sIgE). В дальнейшем ребенок первого года жизни должен оставаться на безмолочной диете с использованием лечебной формулы не менее 6 мес или минимум до достижения 12-месячного возраста; длительность элиминации зависит от проявлений АБКМ и сроков формирования толерантности [40]. Далее, для оценки ее эффективности может быть проведено пробное диагностическое введение продукта: для детей с АБКМ, находящихся на искусственном вскармливании, таким пробным продуктом является формула на основе частично гидролизованного белка [41, 50].

Современные ВГС за счет обогащения олигосахаридами грудного молока обладают дополнительными функциональными свойствами [51]: олигосахариды грудного

молока оптимизируют процесс становления микробиома кишечника (с доминантой бифидобактерий) и иммунитета ребенка, обеспечивают колонизационную резистентность и подавляют рост и адгезию патогенов, снижают выраженность воспалительных реакций и способствуют поддержанию барьерной функции слизистой оболочки [52]. Сравнение эффективности различных формул (контролируемое двойное слепое рандомизированное мультицентровое интервенционное исследование) показало, что у детей первого года жизни, получавших ВГС с олигосахаридами грудного молока¹, наблюдалось статистически значимое снижение частоты инфекций верхних дыхательных путей и острых отитов в возрасте 12 мес в сравнении с детьми, получавшими формулу без олигосахаридов грудного молока. Кроме того, исследователями была отмечена тенденция к снижению риска инфекций нижних дыхательных путей и ЖКТ на 30–40%, однако эти данные не были подтверждены статистически, что можно объяснить ограниченным объемом выборки [53]. Этот результат согласуется с данными о снижении частоты назначения антибактериальных препаратов в первый год жизни ребенка в связи с применением олигосахаридов грудного молока [54].

Опубликованные данные свидетельствуют о снижении заболеваемости атопическим дерматитом в результате применения формул с олигосахаридами грудного молока у детей групп риска его развития, однако для создания рекомендаций с высокой степенью достоверности по применению в профилактических целях таких смесей убедительных доказательств пока недостаточно [55].

Современные ВГС включают и такой функциональный компонент, как среднецепочечные триглицериды, с помощью которых удается существенно увеличить усвоение жирового компонента формулы, что особенно актуально для пациентов с гастроинтестинальными проявлениями АБКМ, в том числе тяжелыми, сопровождающимися мальабсорбцией [56]. Еще одним важным компонентом ВГС являются нуклеотиды, стимулирующие регенерацию слизистой оболочки кишечника [57]. Как следствие, применение ВГС без лактозы со среднецепочечными триглицеридами и нуклеотидами способствует восстановлению слизистой оболочки ЖКТ (увеличению толщины слизистой оболочки и высоты ворсин в кишечнике) у пациентов с индуцированной БКМ энтеропатией [58, 59].

Аминокислотные смеси

В среднем у 10% детей с немедленными, IgE-опосредованными, реакциями симптомы аллергии сохраняются даже на фоне применения ВГС [41]. Более того, ВГС могут быть неэффективны примерно у 30% детей с не-IgE-опосредованной аллергией, чаще при поражении ЖКТ [61, 62], а также у детей с тяжелым течением АБКМ [23]. Таким пациентам следует выбрать для диетотерапии аминокислотную смесь (АКС). В настоящее время для назначения АКС определены следующие показания [60]:

- диагностическая элиминационная диета;
- сохраняющиеся в течение 2–4 нед симптомы АБКМ на фоне использования ВГС;
- задержка физического развития;
- множественная пищевая аллергия;
- анафилаксия;
- тяжелые гастроинтестинальные проявления аллергии;

- эозинофильный эзофагит;
- энтероколит, индуцированный пищевыми белками;
- тяжелый атопический дерматит у пациентов с АБКМ;
- персистенция симптомов АБКМ, несмотря на элиминационную диету матери, у детей на грудном вскармливании.

Формулы на основе аминокислот безопасны и полностью удовлетворяют ежедневные потребности ребенка в микро- и макронутриентах. Доказано, что показатели физического развития детей, получающих АКС, полностью соответствуют возрастным нормам [63]. Подтверждена высокая удовлетворенность использованием данных формул со стороны родителей [25]. Кроме того, как и в случае с ВГС, современные АКС обогащены олигосахаридами грудного молока. Установлено, что такое обогащение формулы не только способствует поддержанию адекватных темпов развития ребенка первого года жизни, но и положительным образом влияет на состав его кишечной микробиоты. Так, в исследовании аминокислотной смеси с олигосахаридами грудного молока² отмечено увеличение количества *Bifidobacteria* и снижение *Proteobacteria* [64]. После назначения АКС оценки эффективности в отношении симптомов АБКМ проводят через 2–4 нед, однако в большинстве случаев положительный эффект отмечается значительно раньше [45, 60].

Несмотря на тяжесть клинических проявлений, при правильной тактике ведения прогноз при АБКМ благоприятный. Приблизительно у 50% пациентов толерантность формируется к возрасту 1 года, у более 75% — к 3, более 90% детей полностью переносят БКМ в возрасте 6 лет. При достижении ремиссии пищевой аллергии элиминационные ограничения снимают. На этапе расширения рациона особенно эффективно рекомендовать пациенту ведение пищевого дневника [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Грудное молоко является «золотым стандартом» питания новорожденных, включая детей с симптомами непереносимости лактозы, проявлениями функциональных нарушений пищеварения, а также с АБКМ. В случае подтверждения непереносимости лактозы, если ребенок находится на естественном вскармливании, важно его сохранить, используя, например, дополнительные препараты лактазы. В иных случаях возможно применение специализированных лечебных безлактозных формул. При формировании у ребенка на естественном вскармливании АБКМ целесообразно сохранение грудного вскармливания на фоне элиминационной диеты у матери. Нецелесообразно исключение БКМ из рациона женщины в период гестации и лактации только лишь с профилактической целью. Однако при отсутствии доступности грудного вскармливания ВГС являются формулой первой линии для диагностической элиминации при подтверждении АБКМ и затем для лечебной элиминационной диеты у таких пациентов. В случае тяжелого течения АБКМ, например при наличии анафилаксии или задержке роста, а также неэффективности ВГС рекомендовано использование формул на основе аминокислот. АКС являются оптимальным выбором также в случае наличия у пациента множественной пищевой аллергии, тяжелых гастроинтестинальных проявлений, эозинофильного эзофагита, энтероколита, индуцированного пищевыми белками, тяжелого атопического дерма-

¹ В источнике [53] исследовали формулы «Алфаре Аллерджи» и «Алфаре Гастро» с фукозиллактозой и лакто-н-тетраозой.

² В источнике [64] исследовали смесь «Алфаре Амино».

тата. Применение адаптированных смесей, обладающих, помимо питательных, функциональными свойствами за счет включения такого компонента, как олигосахариды грудного молока, способствует оптимизации рациона и улучшению состояния здоровья детей, получающих искусственное или смешанное вскармливание. В настоящее время проводятся исследования для определения дополнительных методов коррекции АБКМ, в том числе с применением различных пре-, про- и синбиотических средств, микроэлементов, длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот, однако доказательств их эффективности пока недостаточно.

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.А. Вишнева — разработка концепции, формирование идеи, формулировка и развитие ключевых целей и задач, анализ и интерпретация полученных данных.

Д.С. Чемакина — подготовка и создание, написание, оценка и редактирование текста.

Ю.Г. Левина — подготовка и создание, написание, оценка и редактирование текста.

К.Е. Эфендиева — сбор материала, анализ полученных данных, написание статьи.

В.Г. Калугина — сбор материала, анализ полученных данных, написание статьи.

А.А. Алексеева — сбор материала, анализ полученных данных, написание статьи.

Л.Р. Селимзянова — сбор материала, анализ полученных данных, написание статьи.

Е.В. Кайтукова — сбор материала, анализ полученных данных, написание статьи.

В.А. Баранник — сбор материала, анализ полученных данных, написание статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Elena A. Vishneva — concept development, idea formation, formulation and development of key goals and objectives, analysis and interpretation of the data.

Darya S. Chemakina — preparation and creation, writing, evaluation and editing.

Yulia G. Levina — preparation and creation, writing, evaluation and editing.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Беляева И.А., Намазова-Баранова Л.С., Бомбардинова Е.П. и др. Введение прикорма: «окно возможностей» формирования кишечной микробиоты и модулирования иммунных реакций // *Вопросы современной педиатрии*. — 2023. — Т. 22. — № 6. — С. 506–512. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2663> [Belyaeva IA, Namazova-Baranova LS, Bombardirova EP, et al. Supplemental Feeding Implementation: Window of Opportunities for the Intestinal Microbiota Development and Immune Responses Modulation. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(6):506–512. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2663>]
2. Likhari A, Patil MS. Importance of Maternal Nutrition in the First 1,000 Days of Life and Its Effects on Child Development: A Narrative Review. *Cureus*. 2022;14(10):e30083. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.30083>
3. UNICEF. *First 1000 Days the critical Window to ensure that children survive and thrive*. Published online 2017. Available online: [unicef.org/southafrica/media/551/file](https://www.unicef.org/southafrica/media/551/file). Accessed on August 30, 2024.
4. Беляева И.А., Бомбардинова Е.П., Намазова-Баранова Л.С. и др. Дизонтогении микробиоты кишечника у детей первых месяцев жизни как фактор формирования атопии // *Педиатрическая фармакология*. — 2019. — Т. 16. — № 2. — С. 91–96. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v16i2.2005> [Belyaeva IA, Bombardirova EP, Namazova-Baranova LS, et al. Gut microbiota dysontogeniya in infants as a factor in the development of atopy. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2019;16(2):91–96. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v16i2.2005>]

Kamilla E. Efendieva — collecting material, analyzing, writing.

Vera G. Kalugina — collecting material, analyzing, writing.

Anna A. Alekseeva — collecting material, analyzing, writing.

Liliya R. Selimzyanova — collecting material, analyzing, writing.

Elena V. Kaitukova — collecting material, analyzing, writing.

Vladimir A. Barannik — collecting material, analyzing, writing.

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

Е.А. Вишнева

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

Д.С. Чемакина

<https://orcid.org/0000-0002-3598-9600>

Ю.Г. Левина

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

К.Е. Эфендиева

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

В.Г. Калугина

<https://orcid.org/0000-0002-3781-8661>

А.А. Алексеева

<https://orcid.org/0000-0001-5665-7835>

Л.Р. Селимзянова

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

Е.В. Кайтукова

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

В.А. Баранник

<https://orcid.org/0000-0003-2482-9289>

5. Юрьев В.К., Моисеева К.Е., Алексеева А.В. Основные причины отказов от грудного вскармливания // *Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание]*. — 2019. — Т. 65. — № 2. — doi: <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2019-65-2-5> [Yurev VK, Moiseeva KE, Alekseeva AV. Main reasons for refusing breastfeeding. *Social'nye aspekty zdorov'a naselenia = Social aspects of population health [serial online]*. 2019;65(2). (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2019-65-2-5>]
6. Копанев Ю.А., Соколов А.Л. Алгоритмы, принципы и оптимальные сроки введения адаптированных и специализированных смесей для вскармливания детей грудного возраста // *Лечащий Врач*. — 2021. — № 2. — С. 49–52. — doi: <https://doi.org/10.26295/OS.2021.75.40.010> [Kopanev YuA, Sokolov AL. Algorithms, principles and optimal timing of the introduction of adapted and specialized formulas for feeding infants. *Lechaschy Vrach*. 2021;(2):49–52. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.26295/OS.2021.75.40.010>]
7. Vandenplas Y, Hauser B, Salvatore S. Functional Gastrointestinal Disorders in Infancy: Impact on the Health of the Infant and Family. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2019;22(3):207–216. doi: <https://doi.org/10.5223/pghn.2019.22.3.207>
8. Heine RG, Al Refaee F, Bachina P, et al. Lactose intolerance and gastrointestinal cow's milk allergy in infants and children — common misconceptions revisited. *World Allergy Organ J*. 2017;10(1):41. doi: <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0173-0>
9. Чубарова А.И. Возможности и ограничения расширения показаний для применения смесей на основе высоко гидролизо-

- ванного белка для детей в возрасте до года // *Вопросы детской диетологии*. — 2023. — Т. 21. — № 6. — С. 44–57. — doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2023-6-44-57> [Chubarova AI. Opportunities and limitations of expanding indications for extensively hydrolyzed protein formulas for infants. *Voprosy detskoj dietologii = Pediatric Nutrition*. 2023;21(6):44–57. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2023-6-44-57>]
10. Макарова Е.Г., Нетребенко О.К., Украинцев С.Е. Олигосахариды грудного молока: история открытия, структура и защитные функции // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2018. — Т. 97. — № 4. — С. 152–160. — doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-4-152-160> [Makarova EG, Netrebenco OK, Ukraintsev SE. Breast milk oligosaccharides: the history of discovery, structure and protective functions. *Pediatrics. Journal n.a. G.N. Speransky*. 2018;97(4):152–160. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-4-152-160>]
11. Мухаметова Е.М. Олигосахариды грудного молока: участие в иммунных реакциях и потенциальная роль в профилактике аллергических заболеваний // *Доктор.Ру*. — 2023. — Т. 22. — № 3. — С. 81–88. — doi: <https://doi.org/10.31550/1727237820232238188> [Mukhametova EM. Breast milk oligosaccharides: their role in immune reactions and potential role in allergy prevention. *Doctor.Ru*. 2023;22(3):81–88. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2023-22-3-81-88>]
12. Bode L. Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama. *Glycobiology*. 2012;22(9):1147–1162. doi: <https://doi.org/10.1093/glycob/cws074>
13. Soyilmaz B, Mikš MH, Röhrig CH, et al. The Mean of Milk: A Review of Human Milk Oligosaccharide Concentrations throughout Lactation. *Nutrients*. 2021;13(8):2737. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13082737>
14. Abrahams SW, Labbok MH. Breastfeeding and otitis media: A review of recent evidence. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011;11(6):508–512. doi: <https://doi.org/10.1007/s11882-011-0218-3>
15. Rousseaux A, Brosseau C, Le Gall S, et al. Human Milk Oligosaccharides: Their Effects on the Host and Their Potential as Therapeutic Agents. *Front Immunol*. 2021;12:680911. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.680911>
16. Goehring KC, Marriage BJ, Oliver JS, et al. Similar to Those Who Are Breastfed, Infants Fed a Formula Containing 2'-Fucosyllactose Have Lower Inflammatory Cytokines in a Randomized Controlled Trial. *J Nutr*. 2016;146(12):2559–2566. doi: <https://doi.org/10.3945/jn.116.236919>
17. Alliet P, Vandenplas Y, Roggero P, et al. Safety and efficacy of a probiotic-containing infant formula supplemented with 2'-fucosyllactose: a double-blind randomized controlled trial. *Nutr J*. 2022;21(1):11. doi: <https://doi.org/10.1186/s12937-022-00764-2>
18. Reverri EJ, Devitt AA, Kajzer JA, et al. Review of the Clinical Experiences of Feeding Infants Formula Containing the Human Milk Oligosaccharide 2'-Fucosyllactose. *Nutrients*. 2018;10(10):1346. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10101346>
19. Boulangé CL, Pedersen HK, Martin FP, et al. An Extensively Hydrolyzed Formula Supplemented with Two Human Milk Oligosaccharides Modifies the Fecal Microbiome and Metabolome in Infants with Cow's Milk Protein Allergy. *Int J Mol Sci*. 2023;24(14):11422. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms241411422>
20. Czerkies LM, Finn KL, Kineman BD, et al. Use of a Partially Hydrolyzed 100% Whey-Based Infant Formula with *Lactobacillus Reuteri* in Infants with Caregiver-Perceived Intolerance. *J Pediatr Health Nutr*. 2019;1(1):19–26. doi: <https://doi.org/10.14302/issn.2691-5014.jpnh-19-3067>
21. Щербак В.А., Щербак Н.М. Лактазная недостаточность у детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2011. — Т. 8. — № 3. — С. 90–93. [Sherbak VA, Sherbak NM. Lactase deficiency in children. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric pharmacology*. 2011;8(3):90–93. (In Russ).]
22. Ипатова М.Г., Дубровская М.И., Корнева Т.И. и др. Лактазная недостаточность у детей раннего возраста и особенности питания при патологии. Разбор клинических случаев // *Вопросы современной педиатрии*. — 2012. — Т. 11. — № 1. — С. 119–123. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i1.142> [Ipatova MG, Dubrovskaya MI, Korneva TI, et al. Infantile lactase deficiency and dietary habits. Clinical cases. *Voprosy sovremennoi pediatrii = Current Pediatrics*. 2012;11(1):119–123. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i1.142>]
23. Wauters L, Brown T, Venter C, et al. Cow's Milk Allergy Prescribing Is Influenced by Regional and National Guidance. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(5):765–770. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001052>
24. Vandenplas Y, Plaskie K, Hauser B. Safety and adequacy of a semi-elemental formula for children with gastro-intestinal disease. *Amino Acids*. 2010;38(3):909–914. doi: <https://doi.org/10.1007/s00726-009-0298-8>
25. Cekola P, Henrikson A, Reichert H, et al. Prospective surveillance of an amino-acid based infant formula in infants with cow's milk protein allergy, in a routine clinical practice setting. *Allergy*. 2020;75(Suppl 109):120–274. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14506>
26. Steutel NF, Zeevenhooven J, Scarpato E, et al. Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in European Infants and Toddlers. *J Pediatr*. 2020;221:107–114. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.02.076>
27. Украинцев С.Е., Лукушкина Е.Ф., Лазарева Т.С. и др. Олигосахариды грудного молока и пребиотики в питании грудных детей // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2007. — Т. 86. — № 6. — С. 75–80. [Ukraintsev SE, Lukushkina EF, Lazareva TS, et al. Breast milk oligosaccharides and prebiotics in feeding of infants. *Pediatrics. Journal n.a. G.N. Speransky*. 2007;86(6):75–80. (In Russ).]
28. Wiciński M, Sawicka E, Gębalski J, et al. Human Milk Oligosaccharides: Health Benefits, Potential Applications in Infant Formulas, and Pharmacology. *Nutrients*. 2020;12(1):266. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12010266>
29. Dinleyici M, Barbieur J, Dinleyici EC, Vandenplas Y. Functional effects of human milk oligosaccharides (HMOs). *Gut Microbes*. 2023;15(1):2186115. doi: <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2186115>
30. Ben XM, Li J, Feng ZT, et al. Low level of galacto-oligosaccharide in infant formula stimulates growth of intestinal Bifidobacteria and Lactobacilli. *World J Gastroenterol*. 2008;14(42):6564–6568. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.14.6564>
31. Санникова Н.Е., Бородулина Т.В., Тиунова Е.Ю. и др. Роль функциональных компонентов адаптированных молочных смесей в коррекции нарушений пищеварительного тракта у детей, рожденных путем кесарева сечения // *Лечащий Врач*. — 2016. — № 11. — С. 1–4. [Sannikova NE, Borodulina TV, Tiunova EYu, et al. Role of functional components of adapted milk mixtures in correction of gastrointestinal disorders in children born through cesarean section. *Lechaschy Vrach*. 2016;(11):1–4. (In Russ).]
32. Lemale J, Decline JL, Dive-Pouletty C, et al. Managing Cow's Milk Protein Allergy with an Extensively Hydrolyzed Formula: Results from a Prospective, Non-Interventional Study in France (EVA Study). *Nutrients*. 2022;14(6):1203. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14061203>
33. Schoemaker AA, Sprikkelman AB, Grimshaw KE, et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children — EuroPrevall birth cohort. *Allergy*. 2015;70(8):963–972. doi: <https://doi.org/10.1111/all.12630>
34. Gupta RS, Springston EE, Warriar MR, et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics*. 2011;128(1):e9–e17. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2011-0204>
35. Embleton ND, Jennifer Moltu S, Lapillonne A, et al. Enteral Nutrition in Preterm Infants (2022): A Position Paper From the ESPGHAN Committee on Nutrition and Invited Experts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023;76(2):248–268. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003642>
36. Филатова Т.А., Лаврова Т.Е. Многообразие клинических проявлений аллергии к белкам коровьего молока у детей раннего возраста и современные возможности диетотерапии // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2011. — № 3. — С. 88–92. [Filatova TA, Lavrova TE. A diversity of the clinical manifestations of cow's milk protein allergy in infants and the current possibilities of diet therapy. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2011;(3):88–92. (In Russ).]
37. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М. и др. Современные принципы ведения детей с пищевой аллергией // *Педиатрическая фармакология*. — 2021. — Т. 18. — № 3. — С. 245–263. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v18i1.2286>

- [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Khaitov RM, et al. Modern Principles of Managing Children with Food Allergies. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2021;18(3):245–263. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v18i3.2286>]
38. Cuomo B, Indirli GC, Bianchi A, et al. Specific IgE and skin prick tests to diagnose allergy to fresh and baked cow's milk according to age: a systematic review. *Ital J Pediatr*. 2017;43(1):93. doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-017-0410-8>
39. Приходченко Н.Г., Шуматова Т.А., Катенкова Э.Ю., Коваленко Д.В. Клинические фенотипы пищевой аллергии к коровьему молоку у детей в зависимости от молекулярного профиля сенсибилизации // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. — 2023. — № 2. — С. 13–18. — doi: <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-2-13-18> [Prihodchenko NG, Shumatova TA, Katenkova EYu, Kovalenko DV. Clinical phenotypes of cow's milk food allergy in children depending on the molecular profile of sensitization. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2022;(2):13–18. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-2-13-18>]
40. Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., Макарова С.Г. Аллергия на белок коровьего молока: тактика ведения больных на разных этапах диетотерапии // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2013. — Т. 92. — № 6. — С. 68–77. [Namazova-Baranova LS, Borovik TE, Makarova SG. Allergiya na belok korov'ego moloka: taktika vedeniya bol'nykh na raznykh etapakh dietoterapii. *Pediatria. Journal n.a. G.N. Speransky*. 2013;92(6):68–77. (In Russ).]
41. Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Чемакина Д.С. и др. Современные методы диетотерапии аллергии к белкам коровьего молока у детей раннего возраста // *Педиатрическая фармакология*. — 2021. — Т. 18. — № 3. — С. 233–238. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v18i3.2283> [Namazova-Baranova LS, Vishneva EA, Chemakina DS, et al. Current Methods of Dietotherapy of Cow's Milk Protein Allergy in Infants. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2021;18(3):233–238. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v18i3.2283>]
42. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, et al. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(1):119–132. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001454>
43. Macchiaverni P, Rekima A, van den Elsen L, et al. Allergen shedding in human milk: Could it be key for immune system education and allergy prevention? *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(3):679–688. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.07.012>
44. Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(9):CD000133. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000133.pub3>
45. Vandenplas Y, Brough H.A, Fiocchi A, et al. Current Guidelines and Future Strategies for the Management of Cow's Milk Allergy. *J Asthma Allergy*. 2021;14:1243–1256. doi: <https://doi.org/10.2147/JAA.S276992>
46. Toca MC, Morais MB, Vázquez-Frias R, et al. Consensus on the diagnosis and treatment of cow's milk protein allergy of the Latin American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Rev Gastroenterol México Engl Ed*. 2022;87(2):235–250. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rgmxen.2022.01.002>
47. Намазова-Баранова Л.С., Макарова С.Г., Новик Г.А., Вишнева Е.А. Диагностика и выбор лечебной смеси при аллергии к белкам коровьего молока. Обзор клинических рекомендаций // *Доктор.Ру*. — 2017. — № 4. — С. 61–68. [Namazova-Baranova LS, Makarova SG, Novik GA, Vishneva EA. Cow's Milk Protein Allergy: Diagnosis and Choice of Formula. Review of Clinical Guidelines. *Doctor.Ru*. 2017;(4):61–68. (In Russ).]
48. Rapp M, Martin-Paschoud C, Nutten S, et al. Characterization of an extensively hydrolyzed whey infant formula with a low bitterness. *Clin Transl Allergy*. 2013;3(Suppl 3):P132. doi: <https://doi.org/10.1186/2045-7022-3-S3-P132>
49. Nutten S, Maynard F, Järvi A, et al. Peptide size profile and residual immunogenic milk protein or peptide content in extensively hydrolyzed infant formulas. *Allergy*. 2020;75(6):1446–1449. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14098>
50. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А. и др. Применение у детей смесей на основе частично гидролизованного белка: методические рекомендации для педиатров. — М.: ПедиатрЪ; 2023. — 88 с. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Alekseeva AA, et al. *Primenenie u detei smesei na osnove chastichno gidrolizovannogo belka*: Guidelines for pediatricians. Moscow: Pediatr; 2023. 88 p. (In Russ).]
51. Nowak-Wegrzyn A, Czerkies L, Reyes K, et al. Confirmed Hypoallergenicity of a Novel Whey-Based Extensively Hydrolyzed Infant Formula Containing Two Human Milk Oligosaccharides. *Nutrients*. 2019;11(7):1447. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11071447>
52. Jeffreys S. Human Milk Oligosaccharides: New Ways to Shape the Gut Microbiome in Cow's Milk Protein Allergy. *EMJ Allergy Immunol*. 2019;4.1:48–54. doi: <https://doi.org/10.33590/emjallergyimmunol/10311328>
53. Vandenplas Y, Żolnowska M, Berni Canani R, et al. Effects of an Extensively Hydrolyzed Formula Supplemented with Two Human Milk Oligosaccharides on Growth, Tolerability, Safety and Infection Risk in Infants with Cow's Milk Protein Allergy: A Randomized, Multi-Center Trial. *Nutrients*. 2022;14(3):530. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14030530>
54. Berger B, Porta N, Foata F, et al. Linking Human Milk Oligosaccharides, Infant Fecal Community Types, and Later Risk To Require Antibiotics. Pettigrew MM, ed. *mBio*. 2020;11(2):e03196-19. doi: <https://doi.org/10.1128/mBio.03196-19>
55. Vandenplas Y, Broekaert I, Domellöf M, et al. An ESPGHAN Position Paper on the Diagnosis, Management, and Prevention of Cow's Milk Allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2024;78(2):386–413. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003897>
56. Cohen JT, Bellinger DC, Connor WE, Shaywitz BA. A quantitative analysis of prenatal intake of n-3 polyunsaturated fatty acids and cognitive development. *Am J Prev Med*. 2005;29(4):366–374. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2005.06.008>
57. Hodgkinson A, Wall C, Wang W, et al. Nucleotides: an updated review of their concentration in breast milk. *Nutr Res*. 2022;99:13–24. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2021.09.004>
58. Walker-Smith JA, Digeon B, Phillips AD. Evaluation of a casein and a whey hydrolysate for treatment of cow's-milk-sensitive enteropathy. *Eur J Pediatr*. 1989;149(1):68–71. doi: <https://doi.org/10.1007/BF02024340>
59. Walker-Smith JA. Cow milk-sensitive enteropathy: Predisposing factors and treatment. *J Pediatr*. 1992;121(5 Pt 2):S111–S115. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)81418-0](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)81418-0)
60. *Методическое руководство по применению аминокислотных смесей / под ред. Л.С. Намазовой-Барановой; Союз педиатров России*. — 2-е изд. — М.: ПедиатрЪ; 2021. — 104 с. [Metodicheskoe rukovodstvo po primeneniyu aminokislotnykh smesei. Namazova-Baranova LS, ed.; Union of Pediatricians of Russia. 2nd edn. Moscow: Pediatr; 2021. 104 p. (In Russ).]
61. Latcham F, Merino F, Lang A, et al. A consistent pattern of minor immunodeficiency and subtle enteropathy in children with multiple food allergy. *J Pediatr*. 2003;143(1):39–47. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(03\)00193-8](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(03)00193-8)
62. Vanderhoof J, Moore N, De Boissieu D. Evaluation of an Amino Acid-Based Formula in Infants Not Responding to Extensively Hydrolyzed Protein Formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63(5):531–533. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001374>
63. Corkins M, Czerkies LA, Storm HM, et al. Assessment of Growth of Infants Fed an Amino Acid-Based Formula. *Clin Med Insights Pediatr*. 2016;10:3–9. doi: <https://doi.org/10.4137/CMPed.S33071>
64. Gold MS, Quinn PJ, Campbell DE, et al. Effects of an Amino Acid-Based Formula Supplemented with Two Human Milk Oligosaccharides on Growth, Tolerability, Safety, and Gut Microbiome in Infants with Cow's Milk Protein Allergy. *Nutrients*. 2022;14(11):2297. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14112297>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Вишнева Елена Александровна, д.м.н., профессор РАН [**Elena A. Vishneva**, MD, PhD, Professor of the RAS];
адрес: 119333, г. Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1 [address: 10, Fotievoy Str., building 1, Moscow, 119333, Russian Federation]; e-mail: vishneva.e@yandex.ru; eLibrary SPIN: 1109-2810

Чемакина Дарья Сергеевна, к.м.н. [**Darya S. Chemakina**, MD, PhD]; e-mail: daria06ch@yandex.ru;
eLibrary SPIN: 9275-6539

Левина Юлия Григорьевна, к.м.н. [**Yulia G. Levina**, MD, PhD]; e-mail: julia.levina@mail.ru; eLibrary SPIN: 4626-2800

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

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

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

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

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

Баранник Владимир Алексеевич, к.м.н. [**Vladimir A. Barannik**, MD, PhD]; e-mail: vladimirbarannik@yandex.ru;
eLibrary SPIN: 2121-4959

З.К. Симавонян¹, Т.Т. Валиев^{1, 2}, М.И. Савельева³, Ш.П. Абдуллаев², С.Р. Варфоломеева¹

¹ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

² РМАНПО, Москва, Российская Федерация

³ ЯГМУ, Ярославль, Российская Федерация

Возможности прогнозирования метотрексат-ассоциированной токсичности в онкогематологии на основании методов молекулярно-генетического тестирования

Автор, ответственный за переписку:

Валиев Тимур Теймуразович, доктор медицинских наук, заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России

Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, e-mail: timurvaliev@mail.ru

Разработка высокоэффективных протоколов терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) и неходжкинских лимфом (НХЛ) шла по пути эскалации доз цитостатических агентов и совершенствования сопроводительной терапии. Метотрексат (МТХ), применяемый в высоких дозах (1000–5000 мг/м²), кардинально изменил результаты лечения ОЛЛ и НХЛ у детей, повысив показатели выживаемости пациентов. Обратной стороной противоопухолевого эффекта МТХ представляется его органная токсичность, в связи с чем разработка методов прогнозирования развития токсических эффектов МТХ является важной научно-практической задачей. В последние годы генетические факторы организма больного рассматривают как одну из причин индивидуальной вариабельности фармакокинетических и фармакодинамических параметров МТХ. Аномальная функция ферментов фолатного цикла, белков-транспортеров метотрексата, обусловленная полиморфизмом генов, может влиять на эффективность и токсичность препарата. В настоящем обзоре обобщены и проанализированы известные генетические полиморфизмы, участвующие в метаболизме МТХ. Представлены возможности прогнозирования токсичности, а также перспективы индивидуализации терапии с учетом результатов фармакогенетического тестирования.

Ключевые слова: метотрексат, фармакогенетическое тестирование, токсичность, лимфомы, лейкозы

Для цитирования: Симавонян З.К., Валиев Т.Т., Савельева М.И., Абдуллаев Ш.П., Варфоломеева С.Р. Возможности прогнозирования метотрексат-ассоциированной токсичности в онкогематологии на основании методов молекулярно-генетического тестирования. *Педиатрическая фармакология*. 2024;21(5):449–454. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i5.2810>

Изучение механизмов лейкозо- и лимфомагенеза на молекулярно-биологическом и иммунологическом уровнях привело к расширению представлений о ключевых этапах опухолевой трансформации, что способствовало разработке высокоэффективных программ лечения, центральное место в которых занимает метотрексат (МТХ). По мере исследования противоопухолевых эффектов МТХ стало понятно, что они являются дозозависимыми, но долгое время применение препарата в высоких дозах (1000–5000 мг/м²) было лимитировано его токсичностью. Изучение метаболизма МТХ позволило создать эффективные антитоды (фолинат кальция), определить необходимый уровень рН и объем инфузионной терапии, проводить терапевтический лекарственный мониторинг, что способствовало существенному снижению МТХ-индуцированной токсичности [1]. Тем не менее, даже соблюдение современных рекомендаций по сопроводительной терапии не всегда предотвращает развитие органной токсичности МТХ.

В работах А. Giletti и Р. Espegon [2] и Е. Lopez-Lopez и соавт. [3] отмечено, что у ряда пациентов при введении одинаковых доз МТХ определяются различия фармакокинетических свойств и токсичности препарата (гематологической, гастроинтестинальной, печеночной,

почечной, ЦНС, кожной). Концентрация МТХ в плазме крови использовалась как объективный показатель. Так, у 70,6% пациентов с высокими уровнями МТХ через 72 ч после инфузии препарата развивались проявления токсичности, при этом только у 39,7% пациентов с низким уровнем концентрации МТХ в плазме наблюдались подобные явления.

Спектр осложнений при применении высокодозного МТХ, по данным источников литературы, достаточно широк и может включать тяжелую нейтропению (до 50–70%), почечную недостаточность (до 29%), острый токсический гепатит (до 60%), нейротоксичность (до 22%), токсичность со стороны кожи и слизистых оболочек (до 32%), которые трудно поддаются лечению и порой становятся причиной нарушения сроков введения химиопрепаратов и последующего снижения дозы препарата, что негативно отражается на результатах терапии. Учитывая, что основным путем выведения МТХ реализуется почками (70–90%), одним из грозных и не всегда прогнозируемых осложнений является развитие нефротоксичности в результате кристаллизации МТХ в просвете почечных канальцев, что приводит к канальцевой токсичности с развитием острой почечной недостаточности и нарушению элиминации препарата [4]. Механизмы

развития острого повреждения почек при введении высокодозного MTX включают pH-зависимую преципитацию MTX в почечных канальцах, а также непосредственное токсическое действие MTX и его метаболитов на почечные канальцы с развитием вазоконстрикции афферентных артериол [5–8]. Развитие почечной дисфункции с последующим повышением концентрации MTX в плазме может приводить к усугублению токсичности препарата и развитию более выраженных миелосупрессии, мукозита, гепатотоксичности с формированием в тяжелых случаях полиорганной недостаточности [9]. Большинство летальных исходов на фоне терапии высокодозным MTX связано с развитием септических и геморрагических осложнений, а 20% — с острой почечной недостаточностью [10].

Протоколы терапии НХЛ представляют собой сочетание разных химиотерапевтических препаратов, поэтому сложно дифференцировать эффект изолированного лекарственного агента и исключить перекрестную токсичность. В настоящее время ряд авторов рассматривают генетические факторы как одну из причин индивидуальной вариабельности фармакокинетических и фармакодинамических параметров лекарственных средств [11, 12]. Только 0,1% генов (генетический полиморфизм) определяет индивидуальные особенности, а на 99,9% геном у людей одинаков [13, 14].

В 2018 г. А. Gilletti и Р. Esperon опубликовали обобщенные данные фармакогенетики MTX, которые были получены в результате обзора публикаций научно-информационного портала PubMed. Большинство сообщений, посвященных полиморфизму гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), показали, что аллельный вариант *rs1801133* T или генотип TT коррелировали с повышенной токсичностью и снижением эффективности MTX, тогда как результаты взаимосвязи полиморфизма *rs1801131* с токсическими эффектами препарата были противоречивыми. В других исследованиях подобных взаимосвязей отмечено не было, что, вероятно, свидетельствует о расовых и этнических различиях.

Дополнительные варианты *rs17421511* и *rs1476413*, также изученные в гене *MTHFR*, коррелируют с эффективностью лечения: гаплотип 677T-1298A часто был отмечен у больных с задержкой элиминации MTX, что приводит к высокой частоте токсических эффектов и снижению бессобытийной выживаемости. Вариант *rs2236225* (*G1958A*) гена *MTHFD1* при генотипе AA снижает эффективность лечения MTX [2].

У взрослых пациентов с ревматоидным артритом — носителей аллеля А варианта *rs1051266* (*G80A*) гена *SLC19A1* отмечается гиперфункция этого белка-транспортера, что приводит к увеличению поглощения MTX и, следовательно, повышению эффективности лечения. Исследования варианта *rs34743033* гена *TYMS* показали, что у пациентов с аллелем 3R или генотипом 3R3R результаты лечения были хуже, а проявления токсичности — выше. Аллельный вариант *rs869066439* изменяет стабильность мРНК *TYMS*, в результате чего терапевтические эффекты MTX снижаются, что диктует необходимость индивидуального подхода в выборе дозы MTX, но для клинического подтверждения этого заключения необходимо проведение дальнейших исследований [2].

В 2021 г. китайскими авторами был опубликован обзор влияния генетических факторов на метаболизм MTX. Он включал 34 исследования с участием 4102 пациентов европеоидной и азиатской рас с различными вариантами острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ) и неходжкинских лимфом (НХЛ). Было проанализировано влияние 12 полиморфизмов в генах, которые могут изменять пути метаболизма MTX. Наиболее часто изучались аллельные варианты генов *RFC1* (*rs1051266*), *ABCB1* (*rs1045642*) и *MTHFR* (*rs1801133* и *rs1801131*), при этом оценивалось развитие печеночной токсичности, мукозита и почечной токсичности. В результате проведенной работы авторы выявили корреляционную связь между носительством полиморфных вариантов генов *MTHFR*, *ABCB1*, ответственных за метаболизм MTX, и повышенным риском токсичности, тогда как вари-

Zarui K. Simavonyan¹, Timur T. Valiev^{1, 2}, Marina I. Savelyeva³, Sherzod P. Abdullaev², Svetlana R. Varfolomeeva¹

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia

³ Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of Russia

Possibilities of Predicting Methotrexate-associated Toxicity in Oncohematology Based on Molecular Genetic Testing Methods

The development of highly effective protocols for the treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL) and non-Hodgkin lymphomas (NHL) followed the path of escalation of doses of cytostatic agents and improvement of supportive care. Methotrexate (MTX), used in high doses (1000–5000 mg/m²), radically changed the results of treatment of ALL and NHL in children, increasing patient survival rates. The downside of the anti-tumor effect of MTX is its organ toxicity, and therefore the development of methods for predicting the development of toxic effects of MTX is an important scientific and practical task. In recent years, the genetic factors of the patient's organism have been considered as one of the reasons for the individual variability of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of MTX. Abnormal function of folate cycle enzymes, methotrexate transporter proteins, due to gene polymorphism, may affect the effectiveness and toxicity of the drug. This review summarizes and analyzes the known genetic polymorphisms involved in MTX metabolism. The possibilities of predicting toxicity, as well as the prospects for individualizing therapy, taking into account the results of pharmacogenetic testing, are presented.

Keywords: methotrexate, pharmacogenetic testing, toxicity, lymphomas, leukemias

For citation: Simavonyan Zarui K., Valiev Timur T., Savelyeva Marina I., Abdullaev Sherzod P., Varfolomeeva Svetlana R. Possibilities of Predicting Methotrexate-associated Toxicity in Oncohematology Based on Molecular Genetic Testing Methods. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(5):449–454. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i5.2810>

анты генов *RFC1* и *TYMS* коррелировали с менее выраженными проявлениями токсичности при терапии MTX. Других достоверных корреляций авторам не удалось определить [15].

Мембранные транспортеры суперсемейства растворенных носителей (SLC) важны для распределения и клиренса MTX. Транспортер участвует в выведении MTX с желчью. Полиглутаматизация MTX в полиглутаматные формы (pg-MTX) осуществляется посредством фермента фолилполиглутаматсинтетазы (FPGS) внутри клетки, и этот процесс может быть обращен вспять ферментом гамма-глутамилгидролазой (GGH) [16]. MTX и его полиглутаматные формы ингибируют ключевые ферменты метаболизма фолатов — дигидрофолатредуктазу (DHFR) и тимидилатсинтетазу (TYMS) — по механизму конкурентного ингибирования [16].

Фермент DHFR восполняет запасы восстановленной формы фолата путем преобразования фолиевой кислоты и дигидрофолата в тетрагидрофолат (THF). Существуют несколько биологически активных форм восстановленных фолатов, включая 5,10-метилен-THF и 5-метил-THF, используемых для синтеза тимидилата (катализируемого TYMS) и метионина, для которого необходим фермент метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR). Метионин является предшественником S-аденозилметионина (SAM), который используется для реакции метилирования, включая метилирование ДНК. Недостаток THF, связанный с терапией MTX, ингибирует многочисленные процессы синтеза ДНК и метилирования, что приводит к гибели клеток (терапевтический эффект MTX) [17].

Аномальная функция любого из ферментов и белков-транспортеров, участвующих в метаболизме и транспорте фолатов соответственно, из-за генетических aberrаций может влиять на эффективность и токсичность MTX [18]. Так, например, гиперэкспрессия белков-транспортеров фолатов и антифолатов обеспечивает резистентность к терапии MTX, в то время как снижение функции этих белков вызывает повышение внутриклеточного пула фолатов/антифолатов, с одной стороны, обеспечивая терапевтический эффект, с другой — увеличивая токсичность. Таким образом, фармакокинетика MTX и фолатов имеет существенное значение при выборе дозы препарата с целью профилактики лекарственных осложнений [18, 19].

Наиболее изученным ферментом, участвующим в метаболизме фолатов, является MTHFR. Полиморфизмы гена *MTHFR* приводят к снижению активности фермента и изменению метилирования и синтеза ДНК, что, согласно данным ряда авторов, может приводить к повышенному риску токсичности MTX, так как происходит снижение образования активной формы фолата [20, 21]. Аллельный вариант *rs1801133* (C677T) гена *MTHFR* приводит к замене аминокислоты аланина на валин, что нарушает функцию фермента при температуре выше 37 °C, а полиморфизм *rs1801131* (A1298C), являющийся более редким вариантом (частота встречаемости в мире 25 на 100 человек), вызывает конформационные изменения фермента MTHFR, которые также выражаются в снижении активности фермента, но не приводят к образованию термолabileного белка [21]. Частота встречаемости данных аллельных вариантов в мире составляет 34 и 25 на 100 человек соответственно. При этом данные о частоте встречаемости в России пока не представлены [22].

Не менее важная роль в транспорте фолатов и поглощении антифолатных химиотерапевтических препа-

ратов отводится *SLC19A1* — белку-переносчику восстановленного фолата (RFC). Полиморфный вариант *rs1051266* (G80A) гена *SLC19A1*, который, по данным проекта dbGaP_PopFreq, регистрируется у 56 из 100 человек, может влиять на внутриклеточный транспорт MTX, определять эффективность и токсичность препарата [23]. Вариант *c.80G>A* гена *SLC19A1* снижает эффективность как природных фолатов, так и MTX. Результаты исследований, изучающих вариант *c.80A* гена *SLC19A1* у детей с ОЛЛ и исходы заболевания, оказались весьма противоречивыми. По наблюдениям N.A. Mahmuda и соавт., а также M.A. Leyva-Vázquez и соавт., генотипы AA и GA варианта *c.80G>A* гена *SLC19A1* ассоциированы с рецидивами и низкой выживаемостью [24, 25], тогда как в исследовании J. Gregers и соавт. отмечена взаимосвязь между генотипом AA этого аллельного варианта и более высокой вероятностью сохранения ремиссии по сравнению с вариантами GG или GA и более низкой вероятностью рецидива [26].

Исследователи J.M. Han и соавт. в рамках проведенного метаанализа оценивали связь полиморфизмов гена *SLC01B1* с профилем токсичности в группе из 465 пациентов, получавших терапию высокодозным MTX: у носителей аллеля С полиморфизма *rs4149056* (*T521C*) гена *SLC01B1* отмечена более высокая частота случаев гепатотоксичности, чем среди пациентов с генотипом TT. Авторы сделали вывод, что полиморфизм *rs4149056* (*T521C*) гена *SLC01B1* может быть предиктором гепатотоксичности, вызванной MTX, у пациентов со злокачественными новообразованиями [27].

Согласно ряду исследований, изменения в гене *ABCB1*, кодирующем белок-транспортер Р-гликопротеин, являются значимым фактором в развитии множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток. Повышенная экспрессия данного белка приводит к снижению внутриклеточного уровня многих химиотерапевтических агентов, в том числе и MTX. Одним из полиморфных вариантов гена *ABCB1*, влияющих на транспорт MTX через клеточную мембрану, является *rs1045642* (C3435T). Статистический анализ выявил значительную связь между носительством *rs1045642* (C3435T) гена *ABCB1* и примерно десятикратным увеличением риска задержки элиминации MTX среди носителей минорного аллеля Т. В то же время не наблюдалось существенной связи между изученными аллельными вариантами генов *MTHFR* (*rs1801133*, 677C>T), *ABCB1* (*rs1045642*, C3435T) и степенью токсичности [28].

Фермент дигидрофолатредуктаза (DHFR), который восстанавливает дигидрофолат (DHF) до тетрагидрофолата (THF), подавляется MTX и pg-MTX. Ингибирование DHFR и TYMS приводит к накоплению токсичного субстрата DHF, что способствует блоку синтеза пуринов. Среди больных с гаплотипами генов *DHFR* и *ACC* (*rs408626*, *rs1650694* и *rs442767*) отмечено снижение бессобытийной выживаемости [29].

Ген *TYMS* кодирует фермент, который необходим для репликации и репарации ДНК, превращения уридинмонофосфата в тимидинмонофосфат. Фермент *TYMS* является мишенью при терапии злокачественных и аутоиммунных заболеваний. Pg-MTX связываются непосредственно с ферментом *TYMS* и таким образом ингибируют его. Если клетка (в том числе опухолевая) естественным образом обогащена ферментом, из-за присутствия дополнительного аллеля *TYMS*, вызывающего повышенную экспрессию гена, ожидается меньшая токсичность, но и меньшая эффективность терапии — в отличие от вариантов, вызывающих снижение экспрессии гена [30, 31].

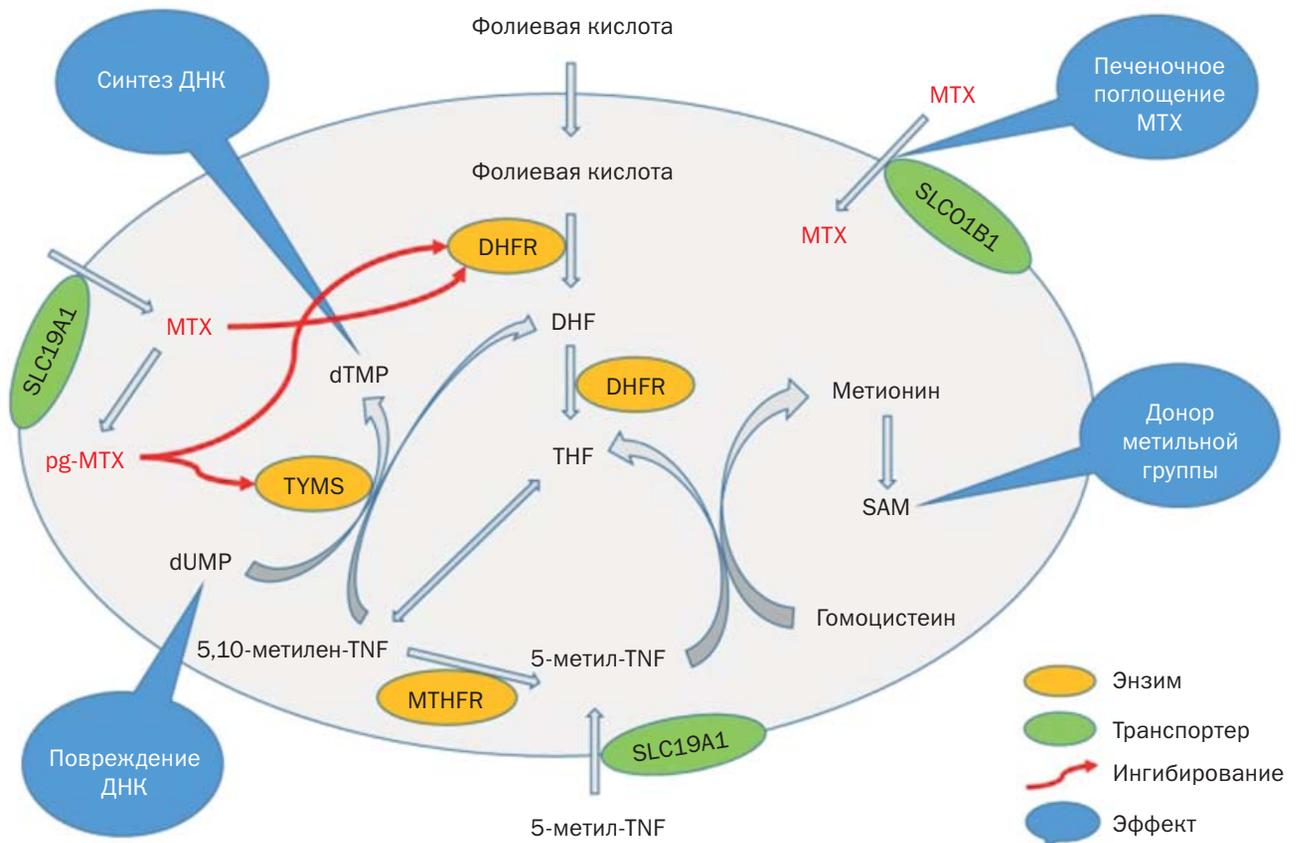


Рисунок. Метаболический путь фолиевой кислоты, нарушенный метотрексатом [30]

Примечание. MTX — метотрексат; pg-MTX — полиглутамированный MTX; THF — тетрагидрофолат; DHF — дигидрофолат; SAM — S-аденозилметионин; DHFR — дигидрофолатредуктаза; TYMS — тимидилатсинтетазы; MTHFR — метилентетрагидрофолатредуктаза; SLC19A1 — семейство белков-переносчиков растворенных веществ 19, член 1; SLC01B1 — семейство белков-переносчиков органических анионов, член 1B1; dTMP — дезокситимидинмонофосфат; dUMP — дезоксиуридинмонофосфат.

Figure. Folate metabolic pathway disrupted by methotrexate [30]

Note. MTX — methotrexate; pg-MTX — polyglutamated MTX; THF — tetrahydrofolate; DHF — dihydrofolate; SAM — S-adenosyl methionine; DHFR — dihydrofolate reductase; TYMS — thymidylate synthetase; MTHFR — methylenetetrahydrofolate reductase; SLC19A1 — Solute Carrier Family 19 Member 1; SLC01B1 — Solute Carrier Organic Anion Transporter Family Member 1B1; dTMP — deoxythymidine monophosphate; dUMP — deoxyuridine monophosphate.

Пути клеточного метаболизма и мишени MTX схематично представлены на рисунке.

Помимо MTX, антрациклиновые антибиотики, известные своей кардиотоксичностью, являются обязательным компонентом полихимиотерапевтических режимов лечения ОЛЛ и НХЛ. Проводятся фармакогенетические исследования, направленные на определение генетических полиморфизмов, определяющих повышенную вероятность развития кардиотоксичности. Так, отмечена повышенная частота кардиальных побочных эффектов антрациклинов при носительстве определенных полиморфных вариантов генов *RARG*, *SLC28A3* и *UGT1A6*4* [32].

Гематологическая токсичность, отмеченная при терапии ОЛЛ с включением тиопуринов, оказывается существенно более выраженной у больных — носителей полиморфных вариантов генов *TPMT* и *NUDT15* [33]. А геморрагический цистит как тяжелое осложнение терапии циклофосфамидом наряду с гепатотоксичностью в посттрансплантационном периоде регистрировался чаще при обнаружении у пациентов вариантов *ALDH3A1*2*, *ALDH1A1*2*. Полиморфизм *CYP2B6* являлся предиктором орального мукозита и веноокклюзионной болезни [34]. Гиперчувствительность к препаратам L-аспарагиназы регистрируется существенно чаще

у пациентов с нарушением равновесия сцепления HLA-DRB1*07:01 и DQA1*02:01 при наличии DQB1*02:02, что диктует необходимость использования менее аллергенных (пегилированных) форм препарата [35].

Таким образом, изучение индивидуальных генетических полиморфизмов позволяет прогнозировать эффективность и токсичность проводимой терапии, но для модификации существующих протоколов лечения лейкозов и лимфом следует продолжить исследования с включением большего числа пациентов, а также учитывать этнические и расовые особенности распределения полиморфизмов фармакогенов в популяции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотренные выше данные позволяют предположить, что фармакогенетика цитостатиков (в том числе и MTX) может стать важным инструментом в клинической практике. Создание индивидуальных генетических карт с указанием прогностического влияния обнаруженных у больного полиморфизмов поможет проводить более эффективное дозирование лекарственных препаратов, осуществлять превентивную профилактику высоковероятных токсических эффектов или вовсе отказаться от использования заранее неэффективного препарата у конкретного больного.

ВКЛАД АВТОРОВ

З.К. Симавонян — поиск и анализ литературы, структурирование материала, написание статьи, техническое редактирование.

Т.Т. Валиев — научная концепция публикации, структурирование материала, написание статьи, обсуждение рукописи и проверка содержания.

М.И. Савельева — редактирование статьи, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Ш.П. Абдуллаев — редактирование статьи, окончательное утверждение рукописи для публикации.

С.Р. Варфоломеева — редактирование статьи, окончательное утверждение рукописи для публикации.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Zarui K. Simavonyan — research and data analysis, structure, writing, technical editing.

Timur T. Valiev — scientific concept of the publication, structure, writing, discussion of the manuscript and verification of the content.

Marina I. Savelyeva — manuscript editing, study design, final approval of the manuscript for publication.

Sherzod P. Abdullaev — manuscript editing, study design, final approval of the manuscript for publication.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Evans WE, Abramowitch M, Crom WR, et al. Clinical pharmacodynamic studies of high-dose methotrexate in acute lymphocytic leukemia. *NCI Monogr.* 1987;(5):81–85.
2. Giletti A, Esperon P. Genetic markers in methotrexate treatments. *Pharmacogenomics J.* 2018;18(6):689–703. doi: <https://doi.org/10.1038/s41397-018-0047-z>
3. Lopez-Lopez E, Martin-Guerrero I, Ballesteros J, et al. Polymorphisms of the SLC01B1 gene predict methotrexate-related toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;57(4):612–619. doi: <https://doi.org/10.1002/pbc.23074>
4. Ramsey LB, Balis FM, O'Brien MM, et al. Consensus Guideline for Use of Glucarpidase in Patients with High-Dose Methotrexate Induced Acute Kidney Injury and Delayed Methotrexate Clearance. *Oncologist.* 2018;23(1):52–61. doi: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0243>
5. Диникина Ю.В., Смирнова А.Ю., Голубева К.М. и др. Применение высоких доз метотрексата у детей с онкологическими заболеваниями: особенности сопроводительной терапии, оценка токсичности // *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* — 2018. — Т. 5. — № 2. — С. 11–18. — doi: <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2018-5-2-11-18> [Dinikina YuV, Smirnova AYU, Golubeva KM, et al. Use of high doses of the methotrexate in children suffering from some form of cancer: specificities of the accompanying therapy, assessing the toxicity. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2018;5(2):11–18. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2018-5-2-11-18>]
6. Pannu AK. Methotrexate overdose in clinical practice. *Curr Drug Metab.* 2019;20(9):714–719. doi: <https://doi.org/10.2174/1389200220666190806140844>
7. Tavakolpour S, Darvishi M, Ghasemiadl M. Pharmacogenetics: A strategy for personalized medicine for autoimmune diseases. *Clin Genet.* 2018;93(3):481–497. doi: <https://doi.org/10.1111/cge.13186>
8. Малова М.Д., Михайлова С.Н., Бельшева Т.С. Высокодозный метотрексат в детской онкогематологии: вопросы токсичности терапии // *Вестник гематологии.* — 2023. — Т. 19. — № 3. — С. 22–27. [Malova MD, Mikhailova SN, Belysheva TS. High-dosed methotrexate in pediatric oncohematology: issues of toxicity of therapy. *The Bulletin of Hematology.* 2023;19(3):22–27. (In Russ).]
9. Meyers PA, Flombaum C. High-dose methotrexate-induced renal dysfunction: is glucarpidase necessary for rescue? *J Clin Oncol.* 2011;29(7):e180. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.8245>

Svetlana R. Varfolomeeva — manuscript editing, study design, final approval of the manuscript 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

З.К. Симавонян

<https://orcid.org/0009-0008-1361-0082>

Т.Т. Валиев

<https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

М.И. Савельева

<https://orcid.org/0000-0002-2373-2250>

Ш.П. Абдуллаев

<https://orcid.org/0000-0001-9001-1499>

С.Р. Варфоломеева

<https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

10. Treon SP, Chabner BA. Concepts in use of high-dose methotrexate therapy. *Clin Chem.* 1996;42(8 Pt 2):1322–1329.
11. Choi YJ, Park H, Lee JS, et al. Methotrexate elimination and toxicity: MTHFR 677C>T polymorphism in patients with primary CNS lymphoma treated with high-dose methotrexate. *Hematol Oncol.* 2017;35(4):504–509. doi: <https://doi.org/10.1002/hon.2363>
12. Park JA, Shin HY. Influence of genetic polymorphisms in the folate pathway on toxicity after high-dose methotrexate treatment in pediatric osteosarcoma. *Blood Res.* 2016;51(1):50–57. doi: <https://doi.org/10.5045/br.2016.51.1.50>
13. Castaldo P, Magi S, Nasti AA, et al. Clinical pharmacogenetics of methotrexate. *Curr Drug Metab.* 2011;12(3):278–286. doi: <https://doi.org/10.2174/138920011795101840>
14. Леонов Д.В., Устинов Е.М., Деревянная В.О. и др. Генетический полиморфизм. Значение. Методы исследования // *Амурский медицинский журнал.* — 2017. — № 2. — С. 62–67. [Leonov DV, Ustinov EM, Dereviannaya VO, et al. Genetic polymorphism. Value. Methods of research. *Amurskii meditsinskii zhurnal.* 2017;(2):62–67. (In Russ).]
15. Song Z, Hu Y, Liu S, et al. The Role of Genetic Polymorphisms in High-Dose Methotrexate Toxicity and Response in Hematological Malignancies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2021;12:757464. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.757464>
16. Sundbaum JK, Baecklund E, Eriksson N, et al. MTHFR, TYMS and SLC01B1 polymorphisms and adverse liver effects of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics.* 2020;21(5):337–346. doi: <https://doi.org/10.2217/pgs-2019-0186>
17. Sramek M, Neradil J, Veselska R. Much more than you expected: The non-DHFR-mediated effects of methotrexate. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 2017;1861(3):499–503. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2016.12.014>
18. Assaraf YG. The role of multidrug resistance efflux transporters in antifolate resistance and folate homeostasis. *Drug Resist Updat.* 2006;9(4-5):227–246. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drup.2006.09.001>
19. Lopez-Lopez E, Gutierrez-Camino A, Bilbao-Aldaiturriaga N, et al. Pharmacogenetics of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics.* 2014;15(10):1383–1398. doi: <https://doi.org/10.2217/pgs.14.106>
20. Umerez M, Gutierrez-Camino A, Muñoz-Maldonado C, et al. MTHFR polymorphisms in childhood acute lymphoblastic leukemia: influence on methotrexate therapy. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2017;10:69–78. doi: <https://doi.org/10.2147/PGPM.S107047>

21. Lambrecht L, Sleurs C, Labarque V, et al. The role of the MTHFR C677T polymorphism in methotrexate-induced toxicity in pediatric osteosarcoma patients. *Pharmacogenomics*. 2017;18(8):787–795. doi: <https://doi.org/10.2217/pgs-2017-0013>
22. *Генокарта: генетическая энциклопедия. [Genokarta: Genetic Encyclopedia. (In Russ).] Доступно по: <https://www.genokarta.ru>. Ссылка активна на 31.01.2024.*
23. Mahmuda NA, Yokoyama S, Huang JJ, et al. Study of Single Nucleotide Polymorphisms of the SLC19A1/RFC1 Gene in Subjects with Autism Spectrum Disorder. *Int J Mol Sci*. 2016;17(5):772. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms17050772>
24. Leyva-Vázquez MA, Organista-Nava J, Gómez-Gómez Y, et al. Polymorphism G80A in the reduced folate carrier gene and its relationship to survival and risk of relapse in acute lymphoblastic leukemia. *J Investig Med*. 2012;60(7):1064–1067. doi: <https://doi.org/10.2310/JIM.0b013e31826803c1>
25. de Jonge R, Tissing WJ, Hooijberg JH, et al. Polymorphisms in folate-related genes and risk of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2009;113(10):2284–2289. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-165928>
26. Gregers J, Christensen IJ, Dalhoff K, et al. The association of reduced folate carrier 80G>A polymorphism to outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia interacts with chromosome 21 copy number. *Blood*. 2010;115(23):4671–4677. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2010-01-256958>
27. Han JM, Choi KH, Lee HH, et al. Association between SLC01B1 polymorphism and methotrexate-induced hepatotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *Anticancer Drugs*. 2022;33(1):75–79. doi: <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000001125>
28. Ebid AIM, Hossam A, El Gammal MM, et al. High dose methotrexate in adult Egyptian patients with hematological malignancies: impact of ABCB1 3435C>T rs1045642 and MTHFR 677C>T rs1801133 polymorphisms on toxicities and delayed elimination. *J Chemother*. 2022;34(6):381–390. doi: <https://doi.org/10.1080/1120009X.2021.2009723>
29. Wróbel A, Drozdowska D. Recent Design and Structure-Activity Relationship Studies on the Modifications of DHFR Inhibitors as Anticancer Agents. *Curr Med Chem*. 2021;28(5):910–939. doi: <https://doi.org/10.2174/0929867326666191016151018>
30. Kotur N, Lazić J, Ristivojević B, et al. Pharmacogenomic Markers of Methotrexate Response in the Consolidation Phase of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment. *Genes*. 2020;11(4):468. doi: <https://doi.org/10.3390/genes11040468>
31. Erčulj N, Kotnik BF, Debeljak M, et al. Influence of folate pathway polymorphisms on high-dose methotrexate-related toxicity and survival in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(6):1096–1104. doi: <https://doi.org/10.3109/10428194.2011.639880>
32. Aminkeng F, Ross CJ, Rassekh SR, et al. CPNDS Clinical Practice Recommendations Group. Recommendations for genetic testing to reduce the incidence of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(3):683–695. doi: <https://doi.org/10.1111/bcp.13008>
33. Pratt VM, Cavallari LH, Fulmer ML, et al. TPMT and NUDT15 Genotyping Recommendations: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, College of American Pathologists, Dutch Pharmacogenetics Working Group of the Royal Dutch Pharmacists Association, European Society for Pharmacogenomics and Personalized Therapy, and Pharmacogenomics Knowledgebase. *J Mol Diagn*. 2022;24(10):1051–1063. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2022.06.007>
34. Rocha V, Porcher R, Fernandes JF, et al. Association of drug metabolism gene polymorphisms with toxicities, graft-versus-host disease and survival after HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation for patients with leukemia. *Leukemia*. 2009;23(3):545–556. doi: <https://doi.org/10.1038/leu.2008.323>
35. Gagné V, St-Onge P, Beaulieu P, et al. HLA alleles associated with asparaginase hypersensitivity in childhood ALL: a report from the DFCI Consortium. *Pharmacogenomics*. 2020;21(8):541–547. doi: <https://doi.org/10.2217/pgs-2019-0195>

Статья поступила: 22.06.2024, принята к печати: 16.10.2024

The article was submitted 22.06.2024, accepted for publication 16.10.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Валиев Тимур Теймуразович, д.м.н. [**Timur T. Valiev**, MD, PhD]; **адрес:** 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23 [**address:** 23, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russian Federation]; **e-mail:** timurvaliev@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 9802-8610

Симавонян Заруи Кайцаковна [**Zarui K. Simavonian**, MD]; **e-mail:** zarui@inbox.ru; **eLibrary SPIN:** 1517-9599

Савельева Марина Ивановна, д.м.н., профессор [**Marina I. Savelyeva**, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** marinasavelyeva@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 2434-6458

Абдуллаев Шерзод Пардабоевич, к.м.н. [**Sherzod P. Abdullaev**, MD, PhD]; **e-mail:** abdullaevsp@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 1727-2158

Варфоломеева Светлана Рафаэлевна, д.м.н., профессор [**Svetlana R. Varfolomeeva**, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** s.varfolomeeva@ronc.ru; **eLibrary SPIN:** 5177-1073

А.И. Хавкин^{1, 4}, Н.М. Богданова², А.В. Налетов³, М.А. Мацынина⁵, М.И. Ерохина¹¹ НИКИ детства, Москва, Российская Федерация² СПбГПМУ, Санкт-Петербург, Российская Федерация³ ДонГМУ им. М. Горького, Донецк, Российская Федерация⁴ БелГУ, Белгород, Российская Федерация⁵ СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Воспалительные заболевания кишечника и молочные продукты

Автор, ответственный за переписку:

Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и диетологии им. А.В. Мазурина, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии и гепатологии НИКИ детства Минздрава Московской области, профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Медицинского института ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ» Минобрнауки России

Адрес: 115093, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62, тел.: +7 (903) 796-59-07, e-mail: gastropedclin@gmail.ru

На сегодняшний день в большинстве стран Европы и Северной Америки наблюдается неуклонный рост распространенности воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Данных о взаимосвязи употребления молочных продуктов и развития ВЗК немного, несмотря на вероятные биологические механизмы, связывающие данные продукты с этиопатогенезом заболевания. Исключение из рациона молочных продуктов обычно связано с возникновением диспепсических симптомов при их употреблении, что может указывать на обострение воспалительного процесса в кишечнике или о наличии лактазной недостаточности. Для пациентов с ВЗК характерна высокая распространенность остеопороза, а ограничение употребления молочных продуктов оказывает еще большее негативное влияние на состояние минеральной плотности костей. В свою очередь, коррекция диетотерапии у пациентов с ВЗК при наличии у них непереносимости молочных продуктов должна быть важной частью процесса лечения и профилактики осложнений заболевания.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, молочные продукты, минеральная плотность костей, витамин D

Для цитирования: Хавкин А.И., Богданова Н.М., Налетов А.В., Мацынина М.А., Ерохина М.И. Воспалительные заболевания кишечника и молочные продукты. *Педиатрическая фармакология*. 2024;21(5):455–461. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i5.2800>

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), которые традиционно разделяют на язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), представляют собой группу хронических идиопатических воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1]. Согласно современным представлениям, развитие воспаления при ВЗК является результатом сложной взаимодей-

ствия между генетическими факторами, аберрантным иммунным ответом хозяина и эпигенетическими факторами, представленными измененным кишечным микробиомом, воздействиями факторов окружающей среды, включая диету [2, 3].

Недавно были опубликованы данные о распространенности ВЗК в 195 странах и территориях в период с 1990 по 2017 г. К 2017 г. во всем мире было зареги-

Anatoly I. Khavkin^{1, 4}, Natalia M. Bogdanova², Andrew V. Nalyotov³, Maria A. Matsynina⁵, Maria I. Erokhina¹¹ Research Clinical Institute of Childhood, Moscow, Russian Federation² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation³ M. Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Russian Federation⁴ Belgorod State University, Belgorod, Russian Federation⁵ I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

Inflammatory Bowel Diseases and Dairy Products

At the moment, in most countries of Europe and North America, there has been a steady increase in the prevalence of inflammatory bowel diseases (IBD). There is little data on the correlation between dairy consumption and the development of IBD, despite the likely biological mechanisms linking these products with the etiopathogenesis of the disease. The exclusion of dairy products from the diet is usually associated with the occurrence of dyspeptic symptoms when they are consumed, which may indicate an exacerbation of the inflammatory process in the intestine or the presence of lactase deficiency. Patients with IBD are characterized by a high prevalence of osteoporosis, and limiting the consumption of dairy products has an even greater negative effect on the state of bone mineral density. In turn, correction of diet therapy in patients with IBD in the presence of intolerance to dairy products should be an important part of the treatment and prevention of complications of the disease.

Keywords: inflammatory bowel diseases, dairy products, bone mineral density, vitamin D.

For citation: Khavkin Anatoly I., Bogdanova Natalia M., Nalyotov Andrew V., Matsynina Maria A., Erokhina Maria I. Inflammatory Bowel Diseases and Dairy Products. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(5):455–461. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i5.2800>

стрировано 6,8 млн случаев данной патологии [4]. ВЗК наиболее широко распространены в странах Северо-Западной Европы (Скандинавия — до 23,1 на 100 тыс. в год, Шотландия — до 17,4 на 100 тыс. в год) и Северной Америки (Канада — до 15,4 на 100 тыс. в год) [5–7].

В Российской Федерации частота ВЗК изучена недостаточно. Широкомасштабные эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что распространенность ЯК и БК в России соответствует средним показателям по Центральной Европе. К сожалению, в отличие от большинства стран Европы, в нашей стране преобладают тяжелые, осложненные формы ВЗК с высокой долей летальности. Практически у каждого третьего пациента развиваются опасные для жизни осложнения. Одной из причин такого неблагоприятного исхода считается позднюю диагностику заболеваний. В среднем от начала воспалительного процесса в ЖКТ до верификации диагноза проходит 2–6 лет [8].

Рост распространенности ВЗК связывают с западным образом жизни, который характеризуется быстрыми темпами урбанизации, индустриализации, растущим уровнем образованности и благосостояния, а также с приверженностью западной диете с высоким потреблением животного белка, насыщенных жиров, соли, алкоголя и одновременным снижением в рационе овощей и фруктов [1].

Молоко и молочные продукты являются важными элементами здоровой и сбалансированной диеты как источники питательных веществ и энергии. Появляется все больше доказательств того, что потребление молочной пищи не увеличивает концентрацию воспалительных биомаркеров [9, 10]. Напротив, в многочисленных исследованиях был установлен значительный противовоспалительный эффект молочных продуктов [11]. Кроме того, потребление данной группы продуктов в рамках здорового рациона питания может обладать защитным эффектом от возникновения сахарного диабета или сердечно-сосудистых заболеваний [12]. Молоко обладает многочисленными полезными свойствами, включая антиканцерогенное, противовоспалительное, антиоксидантное, антиадипогенное, антигипертензивное, антигипергликемическое и антиостеопорозное [13].

МОЛОЧНЫЕ, КИСЛОМОЛОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ И ВЗК

Данных о взаимосвязи молочных продуктов и ВЗК на сегодняшний день немного, несмотря на вероятные биологические механизмы, связывающие указанные продукты с этиопатогенезом заболевания.

В клинической практике среди пациентов с ВЗК часто встречаются ограничения или даже полное исключение из рациона молочных продуктов (цельное молоко и ферментированные молочные продукты), что в большинстве случаев связано со страхом больного в отношении манифестации гастроинтестинальных симптомов [14]. Согласно результатам недавних исследований, после установления диагноза ВЗК 70% пациентов самостоятельно соблюдали ограничения в питании, 84% — избегали употребления молочных продуктов [15].

Ученые приходят к мнению, что молочные/кисломолочные продукты могут играть профилактическую роль в отношении развития ВЗК, а ограничения их использования оказывают негативное влияние не только на исход заболевания, но и на состояние костной ткани [16]. Возможно определенное влияние отдельных питательных нутриентов молочных продуктов на патогенез ВЗК, а именно животного белка, насыщенных жиров

и лактозы, способных модулировать состояние кишечной микробиоты и иммунные реакции [17].

В эксперименте на мышах изучено влияние полярных липидов молока (ПЛМ) — фосфолипидов и сфинголипидов, которые составляют около 1% от общего количества липидов молока, — на активность колита, индуцированного 1% раствором декстрана сульфата натрия. Установлено, что мыши, которым проводили саплементацию ПЛМ, были защищены от развития колита при кормлении пищей, содержащей большое количество жиров. При этом добавленные ПЛМ во время диеты с низким содержанием жиров ослабляли активность заболевания в период индукции колита, но способствовали колиту и воспалению в период восстановления [18]. Таким образом, ПЛМ следует рассматривать как фактор пищевой матрицы, который может непосредственно приносить пользу здоровью и влиять на действия других пищевых жиров [19].

В недавнем исследовании S. Talebi и соавт. проведен метаанализ по изучению связи между поступлением пищевого белка и возникновением ВЗК. Установлено, что более высокое потребление молочных продуктов снижает риск развития ВЗК — как БК, так и ЯК. Хотя ученые и не отметили связи между потреблением животного белка и риском развития ВЗК, анализ зависимости «доза – эффект» установил, что увеличение потребления мяса на 100 г в день связано с повышением риска развития ВЗК на 38%. Авторы приходят к выводу, что среди пищевых источников белка риск развития ВЗК увеличивался только с увеличением общего потребления мяса, а потребление белка из молочных продуктов оказалось защитным фактором, снижающим риск развития данной патологии [20].

Крупное европейское проспективное когортное исследование, включавшее 401 326 участников, изучило связь между потреблением молочных продуктов (молоко, йогурт и сыр) и последующим развитием ВЗК. По сравнению с лицами, не потребляющими молочные продукты, у пробандов, потребляющих молоко, значительно снижался шанс развития БК. В отношении ЯК такой зависимости установлено не было.

Авторы приходят к выводу, что потребление молока может быть связано с уменьшением риска развития БК, хотя четкая зависимость «доза – эффект» не установлена. Для подтверждения данной возможной защитной роли необходимы дальнейшие исследования [21].

Несколько иные результаты представлены в работе K.Y. Tsai и соавт., в которой оценивали влияние употребления молочных продуктов на течения ЯК у пациентов с различной длительностью заболевания. По результатам работы авторы делают вывод, что ограничение молочной диеты, в первую очередь, а затем поиск и ограничение воздействия триггерных факторов (пищевые добавки, психологические проблемы, отказ от курения, прием лекарственных средств) индивидуально в случае рецидива ЯК могут улучшить контроль над заболеванием и снизить использование лекарственных средств (глюкокортикостероидов и генно-инженерных иммунобиологических препаратов) [22].

Недавнее многоцентровое поперечное исследование с участием 12 гастроэнтерологических центров в четырех странах должно было определить, действительно ли необходимо исключать из рациона молочные продукты у пациентов с ВЗК. Исследование включало 872 пациента с ВЗК и 1016 обследованных без ВЗК. У всех лиц, включенных в исследование, оценивали симптомы со стороны ЖКТ после употребления молочных продуктов.

В ходе работы установлено, что относительная распространенность ВЗК была выше у африканцев и индийцев, а наиболее высокая распространенность непереносимости молочных продуктов наблюдалась у азиатов. Среди пациентов с ВЗК у 571 диагностирован ЯК, у 189 — БК. Средняя длительность заболевания составила 6,8 года (от 2 мес до 35 лет). Наиболее распространенными симптомами со стороны ЖКТ после употребления молочных продуктов были вздутие и боль в животе. В целом непереносимость молочных продуктов была более распространена среди пациентов с ВЗК по сравнению с обследованными без ВЗК (65,5% против 46,1%, $p = 0,0001$). Однако частота гастроинтестинальных симптомов среди пациентов с ВЗК, у которых не была отягощена наследственность по наличию лактазной недостаточности (ЛН) и/или в анамнезе не было пищевой аллергии, была аналогична случаям без ВЗК. Авторы делают вывод, что частота непереносимости молочных продуктов среди пациентов с ВЗК без отягощенного семейного анамнеза в отношении непереносимости молочных продуктов аналогична таковой у пациентов без ВЗК, и, вероятно, нет причин ограничивать употребление данного важного источника пищевого кальция, витамина D и других питательных веществ [23].

НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ ЛАКТОЗЫ И ВЗК

Непереносимость лактозы связана с мальабсорбцией данного дисахарида. В норме лактоза расщепляется кишечным ферментом лактазой, относящимся к группе β -галактозидаз, на глюкозу и галактозу, которые всасываются в кровь из тонкой кишки [24, 25]. Клинические проявления непереносимости лактозы характеризуются возникновением гастроинтестинальных симптомов (метеоризм, абдоминальная боль, урчание, тошнота, диарея) после употребления молочных продуктов. Обычно симптомы возникают при снижении активности энзима в щеточной кайме кишечника более чем на 50% [26].

На сегодняшний день установлено, что ЛН встречается у населения нашей планеты с высокой частотой — от 33 до 75%. Распространенность данного состояния зависит от расовой и этнической принадлежности: наименьшие показатели наблюдаются у европейцев и американцев, а наиболее высокие — у лиц азиатского, африканского происхождения, у латиноамериканцев, а также у индейцев (коренные американцы), где она достигает 80–100% [26, 27].

Симптомы непереносимости лактозы могут имитировать обострение ВЗК. Однако следует помнить, что при поражении тонкой кишки у пациентов с БК возможно развитие вторичной ЛН [26].

Известно, что около трети больных с ЯК и половина пациентов с БК в стадии ремиссии соответствуют Римским критериям диагностики синдрома раздраженного кишечника (СРК) [28]. При СРК нет четких доказательств нарушения всасывания лактозы, хотя данные пациенты часто жалуются на непереносимость молочных продуктов. При этом существует мнение, что использование диеты low-FODMAP с ограничением потребления ферментируемых моно-, ди- и олигосахаридов и полиолов оказывает благоприятное влияние на динамику гастроинтестинальных симптомов у пациентов с ВЗК. Данные углеводы плохо всасываются в тонкой кишке и подвергаются бактериальной ферментации в толстой кишке с выработкой избыточного газа, что вызывает абдоминальную боль и метеоризм [1, 27, 29, 30].

По данным исследования M. Jasielska и соавт., основанного на результатах водородного дыхательного теста

с нагрузкой лактозой и скрининга полиморфизма гена лактазы *LCT*, было установлено, что гиполактазия взрослого типа встречается практически с одинаковой частотой как среди больных с ВЗК, так и среди пациентов с функциональной абдоминальной болью (31 и 42,4% соответственно, $p = 0,2$). Непереносимость лактозы диагностировали практически с одинаковой частотой среди пациентов с БК, ЯК и функциональной абдоминальной болью. Частота вторичной ЛН у больных ВЗК не зависела от локализации, длительности, активности заболевания, а также от количества рецидивов ($p > 0,05$) [31].

ОГРАНИЧЕНИЕ ПОТРЕБЛЕНИЯ МОЛОЧНЫХ ПРОДУКТОВ — ФАКТОР РИСКА СНИЖЕНИЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ВЗК

Ограничение употребления не только цельного молока, но и ферментированных молочных продуктов пациентами с ВЗК ограничивает поступление легкоусвояемого молочного белка, содержащего незаменимые аминокислоты, лактозы, выполняющей пребиотическую функцию и молочного жира, в первую очередь, ПЛМ — уникального комплекса из фосфолипидов (включая очень редкие ганглиозиды и сфинголипиды) и гликолипидов. Наряду с дефицитом белка возникает снижение поступления биодоступного кальция, витамина D, витаминов группы B и других необходимых веществ. Данные изменения приводят к нарушению обменных процессов и развитию остеопороза, частота которого у пациентов с ВЗК составляет 20–48% [15, 32].

Показано, что потеря костной массы и риск развития переломов при ВЗК возникают не только из-за хронического воспаления с повышением уровня провоспалительных цитокинов и частого применения кортикостероидов, но и из-за недостаточного потребления молочных продуктов [33].

Эпидемиологические исследования выявили прямую зависимость гиповитаминоза D с высоким риском остеопении и остеопороза, тяжелым течением ВЗК и более высокой активностью и рецидивами заболевания (госпитализации, риск хирургического вмешательства, развитие диареи, ассоциированной с *Clostridioides difficile*) [34, 35], а также с отсутствием ответа на генно-инженерные иммунобиологические препараты по сравнению с нормальным уровнем кальцидиола (30–60 нг/мл) [36].

На сегодняшний день хорошо известно, что витамин D играет важную роль в регулировании как врожденного, так и адаптивного иммунитета, поскольку воздействует на различные иммунные механизмы, участвующие в патогенезе ВЗК и поддержании кишечного гомеостаза [37, 38].

Молочные продукты, помимо кальция, фосфора и витамина D, являются важным источником пищевого белка — необходимой составляющей рациона питания, особенно для растущего организма, поскольку, проявляя анаболическую активность за счет увеличения продукции инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1), он обеспечивает синтез всех белков человека, гормонов, сигнальных молекул и пр., а также участвует в наращивании костной массы [39, 40]. Авторы подчеркивают, что без поступления необходимого количества белка костная масса уменьшается гораздо быстрее, чем при рационе с низким содержанием кальция и витамина D [41].

Исследование, проведенное с целью выявления влияния диетических ограничений на минеральную плотность кости у пациентов с ВЗК, продемонстрировало,

что почти все (86%) участники меняли свой рацион питания после постановки диагноза ВЗК, при этом 8% считали, что пищевые продукты могли быть пусковым механизмом заболевания, а 37% — что правильная диета более важна, чем прием лекарственных средств, в борьбе с заболеванием. Кроме этого, авторы анализа выявили значимые факторы риска для диетических ограничений: молодой возраст ($p = 0,02$), высшее образование ($p = 0,007$) и высокий индекс висцеральной гиперчувствительности ($p = 0,009$). У большинства (80%) пациентов наблюдалось недостаточное потребление кальция. При этом снижение минеральной плотности кости установлено у каждого второго из них (51%). Выводы, сделанные исследователями, свидетельствуют о том, что диетические ограничения ($p = 0,03$), и в особенности отказ от молочных продуктов ($p = 0,001$), являются значимым фактором риска снижения минеральной плотности кости наряду с женским полом ($p = 0,001$), курением ($p = 0,04$) и злоупотреблением глюкокортикоидами ($p = 0,03$) [15].

Недавнее исследование у пациентов с ВЗК изучало связь между минеральной плотностью кости (остеопения, остеопороз) и потреблением молочных продуктов на основании данных, полученных в динамике (до и после постановки диагноза ВЗК). Обследование больных включало использование опросника о количестве потребляемых молочных продуктов, биохимический анализ крови с оценкой уровня кальция, фосфора, паратиреоидного гормона и кальцидиола, а также проведение денситометрии. В результате исследования было подтверждено, что ВЗК не только сопровождается высокой распространенностью остеопороза, а также тот факт, что после постановки диагноза значительно снижается потребление молочных продуктов пациентами, что оказывает негативное воздействие на показатели минеральной плотности кости [32].

В работе R. Fabiani и соавт. указывается на то, что питание является важным модифицируемым фактором, влияющим на состояние костей. Употребление молочных продуктов ассоциировано со снижением риска снижения минеральной плотности костной ткани и развития перелома. Напротив, соблюдение западной диеты приводит к другому результату [42].

Употребление молочных продуктов оказывает более благоприятное воздействие на метаболизм костной ткани, чем прием препаратов кальция, поскольку молочные продукты содержат еще и другие компоненты, увеличивающие всасывание кальция в кишечнике, например ароматические аминокислоты, которыми богата казеиновая фракция белка [11, 43].

Напротив, результаты метаанализа H. Malmir и соавт. не подтвердили мнения о том, что диета, богатая молочными продуктами, снижает риск остеопороза и перелома бедра. Несмотря на обратную связь между потреблением молока и молочных продуктов и риском развития остеопороза и перелома шейки бедра в поперечных исследованиях и исследованиях «случай – контроль», в когортных исследованиях такой связи не наблюдалось [44].

ВЛИЯНИЕ КИСЛОМОЛОЧНЫХ ПРОДУКТОВ НА СОСТОЯНИЕ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОМА У ПАЦИЕНТОВ С ВЗК

Кисломолочные (ферментированные) продукты — ценнейший источник незаменимых аминокислот, легкоусвояемого кальция и пробиотических микроорганизмов. Учитывая, что дисбиотические изменения кишечной микробиоты являются важным звеном пато-

генеза ВЗК, кисломолочные продукты могут оказывать положительный эффект у пациентов с данной патологией. Это обусловлено тем, что для производства сыра, йогурта во всем мире широко используют штаммы известных своим положительным влиянием на здоровье пробиотических культур, принадлежащих к семейству *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp. [11]. Недавние исследования по изучению биомаркеров воспаления показали, что потребление ферментированных молочных продуктов преобразует фекальную микробиоту и позволяет снизить уровень провоспалительных маркеров [11, 43, 45]. В работе S. Gonzalez и соавт. установлено, что среди ферментированных молочных продуктов наиболее потребляемыми являются натуральный йогурт, подслащенный йогурт и выдержанный/полувыдержанный сыр. В то время как потребители натурального йогурта показали повышенный уровень в фекалиях *Akkermansia*, потребление подслащенного йогурта было связано с более низким уровнем *Bacteroides*. Уровень сывороточного С-реактивного белка также был значительно снижен у потребителей йогурта [46].

ДИЕТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ В ОТНОШЕНИИ МОЛОКА И КИСЛОМОЛОЧНЫХ ПРОДУКТОВ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ВЗК

Для пациентов с ВЗК вопросы диетотерапии играют важнейшую роль на фоне медикаментозного или хирургического лечения.

В 2020 г. Европейское общество энтерального и парентерального питания (ESPEN) опубликовало рекомендации по диетотерапии при ВЗК и представило информацию о влиянии питания на риск развития заболевания. В рекомендациях указывается, что увеличение продолжительности грудного вскармливания как минимум до 6 мес, согласно результатам клинических исследований и мета-анализов, служит профилактической мерой в отношении развития ВЗК в дальнейшем. Кроме того, ESPEN рекомендует стандартную диету для пациентов с ВЗК в стадии ремиссии с регулярным контролем количества получаемых питательных веществ, подчеркивая отсутствие убедительных доказательств, подтверждающих необходимость исключения молочных продуктов [47].

Диагностика пищевой непереносимости является ключевой стратегией лечения перекрестных симптомов ВЗК и СРК. Учитывая то, что ЛН широко распространена во всем мире, она должна рассматриваться как одна из причин сохранения клинических симптомов при ремиссии заболевания у пациентов с ВЗК. Пациентам с ВЗК и непереносимостью лактозы рекомендовано употребление безлактозных молочных продуктов, продуктов с низким ее содержанием (кефир, ряженка, йогурт, творог, сыр) или добавок с лактазой для приема внутрь в определенных ситуациях.

Производство кисломолочных продуктов основано на использовании заквасочных микроорганизмов, которые способны вызывать ферментацию лактозы. При этом в хорошо выдержанных продуктах (творог, сыр) лактозы может быть в несколько раз меньше, чем в молоке. Кроме того, обогащение кисломолочных продуктов пробиотическими микроорганизмами полезно для борьбы с микробиотическим кишечным дисбалансом. В качестве альтернативных продуктов могут быть использованы рисовое или кокосовое молоко, которые дополнены кальцием и витамином D в количестве, эквивалентном таковому в коровьем молоке или превышающем его. Употребление молока следует начинать с небольших количеств и рас-

пределять на малые порции в течение дня с приемом пищи, а не отдельно. Регулярное потребление лактозы пациентами с ЛН может приводить к модификации кишечного микробиома, что со временем повышает их толерантность к молочному сахару. В случае сохранения негативных гастроинтестинальных симптомов при применении вышеуказанных стратегий следует думать о наличии чувствительности к другим компонентам молочных продуктов (жиры или белки) у пациентов с ВЗК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, молоко и молочные продукты продолжают оставаться наиболее часто ограничиваемыми или исключаемыми диетическими продуктами в рационе пациентов с ВЗК. Ограничение употребления молочных/кисломолочных продуктов у таких пациентов целесообразно лишь в случаях установленной их непереносимости. Обучение пациентов с ВЗК правильному питанию должно составлять часть процесса лечения и профилактики, а соблюдение вышеперечисленных рекомендаций у больных с ВЗК в сочетании с ЛН позволит предотвратить развитие остеопороза.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.И. Хавкин — концепция статьи, анализ литературы, окончательное редактирование.

Н.М. Богданова — подготовка исходного текста, редактирование.

А.В. Налетов — подбор и анализ литературы, написание текста, окончательное редактирование.

М.А. Мацынина — подготовка исходного текста, редактирование списка литературы.

М.И. Ерохина — перевод статей, оформление списка литературы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Хавкин А.И., Налетов А.В., Шумилов П.В. и др. Диетические аспекты лечения воспалительных заболеваний кишечника // *Вопросы детской диетологии*. — 2024. — Т. 22. — № 1. — С. 51–62. — doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2024-1-51-62> [Khavkin AI, Nalyotov AV, Shumilov PV, et al. Dietary aspects in the treatment of inflammatory bowel disease. *Pediatric Nutrition*. 2024;22(1):51–62. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2024-1-51-62>]
2. Basso PJ, Camara NOS, Sales-Campos H. Microbial-based therapies in the treatment of inflammatory bowel disease — an overview of human studies. *Fron Pharmacol*. 2018;9:1571. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01571>
3. Налетов А.В., Шумилов П.В., Ситкин С.И. Эффективность пищевых волокон при воспалительных заболеваниях кишечника // *Вопросы детской диетологии*. — 2024. — Т. 22. — № 2. — С. 74–81. — doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2024-2-74-81> [Khavkin AI, Nalyotov AV, Shumilov PV, Sitkin SI. The effectiveness of dietary fiber in inflammatory bowel disease. *Pediatric Nutrition*. 2024;22(2):74–81. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2024-2-74-81>]
4. Collaborators GBDIBD. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(1):17–30. doi: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30333-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30333-4)
5. Coward S, Clement F, Benchimol El, et al. Past and future burden of inflammatory bowel diseases based on modeling of population-based data. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1345–1353. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.01.002>
6. Хавкин А.И., Налетов А.В., Марченко Н.А. Воспалительные заболевания кишечника у детей: современные достижения в диагностике и терапии // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2023. — Т. 33. — № 6. —

AUTHORS' CONTRIBUTION

Anatoly I. Khavkin — the concept of the article, literature analysis, final editing.

Natalia M. Bogdanova — preparation of the source text, editing.

Andrew V. Nalyotov — selection and analysis of literature, writing of the text, final editing.

Maria A. Matsynina — preparation of the source text, editing of the reference list.

Maria I. Erokhina — translation of articles, preparation of bibliography.

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.И. Хавкин

<https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>

Н.М. Богданова

<https://orcid.org/0000-0002-4516-4194>

А.В. Налетов

<https://orcid.org/0000-0002-4733-3262>

М.А. Мацынина

<https://orcid.org/0000-0001-5687-3494>

М.И. Ерохина

<https://orcid.org/0000-0003-3441-4626>

С. 7–15. — doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-7-15> [Khavkin AI, Nalyotov AV, Marchenko NA. Inflammatory Bowel Diseases in Children: Modern Achievements in Diagnostics and Therapy. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(6):7–15. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-7-15>]

7. Kuenzig ME, Fung SG, Marderfeld L, et al. Twenty-first century trends in the global epidemiology of pediatric-onset inflammatory bowel disease: systematic review. *Gastroenterology*. 2022;162(4):1147–1159. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.12.282>

8. Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П. и др. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований // *Альманах клинической медицины*. — 2018. — Т. 46. — № 5. — С. 445–463. — doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463> [Belousova EA, Abdulganieva DI, Alekseeva OP, et al. Socio-demographic characteristics, features of the course and treatment options for inflammatory bowel diseases in Russia. The results of two multicenter studies. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(5):445–463. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463>]

9. Hess JM, Stephensen CB, Kratz M, Bolling BW. Exploring the links between diet and inflammation: dairy foods as case studies. *Adv Nutr*. 2021;12(Suppl 1):1S–13S. doi: <https://doi.org/10.1093/advances/nmab108>

10. Nieman KM, Anderson BD, Cifelli CJ. The effects of dairy product and dairy protein intake on inflammation: a systematic review of the literature. *J Am Coll Nutr*. 2021;40(6):571–582. doi: <https://doi.org/10.1080/07315724.2020.1800532>

11. Ulven SM, Holven KB, Gil A, Rangel-Huerta OD. Milk and dairy product consumption and inflammatory biomarkers: an updated systematic review of randomized clinical trials. *Adv Nutr*. 2019;10(Suppl 2):S239–S250. doi: <https://doi.org/10.1093/advances/nmy072>

12. Díaz-López A, Bulló M, Martínez-González MA, et al. Dairy product consumption and risk of type 2 diabetes in an elderly Spanish Mediterranean population at high cardiovascular risk. *Eur J Nutr*. 2016;55(1):349–360. doi: <https://doi.org/10.1007/s00394-015-0855-8>
13. Kempinski R, Arabasz D, Neubauer K. Effects of milk and dairy on the risk and course of inflammatory bowel disease versus patients' dietary beliefs and practices: a systematic review. *Nutrients*. 2024;16(15):2555. doi: <https://doi.org/10.3390/nu16152555>
14. Lopes MB, Rocha R, Lyra AC, et al. Restriction of dairy products; a reality in inflammatory bowel disease patients. *Nutr Hosp*. 2014;29(3):575–581. doi: <https://doi.org/10.3305/nh.2014.29.3.7124>
15. Larussa T, Suraci E, Marasco R, et al. Self-prescribed dietary restrictions are common in inflammatory bowel disease patients and are associated with low bone mineralization. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(8):507. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina55080507>
16. Szilagyí A, Galiatsatos P, Xue X. Systematic review and meta-analysis of lactose digestion, its impact on intolerance and nutritional effects of dairy food restriction in inflammatory bowel diseases. *Nutr J*. 2016;15(1):67. doi: <https://doi.org/10.1186/s12937-016-0183-8>
17. Da Silva MS, Rudkowska I. Dairy nutrients and their effect on inflammatory profile in molecular studies. *Mol Nutr Food Res*. 2015;59(7):1249–1263. doi: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201400569>
18. Garcia C, Anto L, Blesso CN. Effects of milk polar lipids on DSS-induced colitis severity are dependent on dietary fat content. *Nutrients*. 2022;14(23):5145. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14235145>
19. Anto L, Warykas SW, Torres-Gonzalez M, Blesso CN. Milk polar lipids: underappreciated lipids with emerging health benefits. *Nutrients*. 2020;12(4):1001. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12041001>
20. Talebi S, Zeraattalab-Motlagh S, Rahimlou M, et al. The association between total protein, animal protein, and animal protein sources with risk of inflammatory bowel diseases: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Adv Nutr*. 2023;14(4):752–761. doi: <https://doi.org/10.1016/j.advnut.2023.05.008>
21. Opstelten JL, Leenders M, Dik VK, et al. Dairy products, dietary calcium, and risk of inflammatory bowel disease: results from a European prospective cohort investigation. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(6):1403–1411. doi: <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000798>
22. Tsai KY, You JF, Tsai TY, et al. Improvement of ulcerative colitis control by searching and restricting of inflammatory trigger factors in daily clinical practice. *Intest Res*. 2023;21(1):100–109. doi: <https://doi.org/10.5217/ir.2021.00110>
23. Alavinejad P, Nayebi M, Parsi A, et al. Is dairy foods restriction mandatory for inflammatory bowel disease patients: a multinational cross-sectional study. *Arq Gastroenterol*. 2022;59(3):358–364. doi: <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.202203000-65>
24. Ugidos-Rodríguez S, Matallana-González MC, Sánchez-Mata MC. Lactose malabsorption and intolerance: A review. *Food Funct*. 2018;9(8):4056–4068. doi: <https://doi.org/10.1039/c8fo00555a>
25. Налетов А.В., Свистунова Н.А. Оценка состояния микробиоты тонкой кишки у детей, находящихся на длительной безмолочной диете // *Вопросы питания*. — 2022. — Т. 91. — № 2. — С. 15–20. — doi: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-2-15-20> [Naletov AV, Svistunova NA. Assessment of the state of the microbiota of the small intestine in children on a long-term dairy-free diet. *Nutrition*. 2022;91(2):15–20. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-2-15-20>]
26. Storhaug CL, Fosse SK, Fadnes LT. Country, regional, and global estimates for lactose malabsorption in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(10):738–746. doi: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30154-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30154-1)
27. Cox SR, Lindsay JO, Fromentin S, et al. Effects of Low-FODMAP diet on symptoms, fecal microbiome, and markers of inflammation in patients with quiescent inflammatory bowel disease in a randomized trial. *Gastroenterology*. 2020;158(1):176–188.e7. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.09.024>
28. Lee AD, Spiegel BM, Hays RD, et al. Gastrointestinal symptom severity in irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease and the general population. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(5):10. doi: <https://doi.org/10.1111/nmo.13003>
29. Bodini G, Zanella C, Crespi M, et al. A randomized, 6-wk trial of a low FODMAP diet in patients with inflammatory bowel disease. *Nutrition*. 2019;67–68:110542. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.06.023>
30. Prince AC, Myers CE, Joyce T, et al. Fermentable carbohydrate restriction (low FODMAP diet) in clinical practice improves functional gastrointestinal symptoms in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(5):1129–1136. doi: <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000708>
31. Jasielska M, Grzybowska-Chlebowczyk U. Lactose Malabsorption and Lactose Intolerance in Children with Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterol Res Pract*. 2019;2019:2507242. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/2507242>
32. Krela-Kazmierczak I, Michalak M, Szymczak-Tomczak A. Prevalence of osteoporosis and osteopenia in a population of patients with inflammatory bowel diseases from the Wielkopolska Region. *Pol Arch Intern Med*. 2018;128(7-8):447–454. doi: <https://doi.org/10.20452/pamw.4292>
33. De Martinis M, Allegra A, Sirufo MM, et al. Vitamin D deficiency, osteoporosis and effect on autoimmune diseases and hematopoiesis: A review. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):8855. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22168855>
34. Gubatan J, Mitsuhashi S, Zenlea T, et al. Low serum vitamin D during remission increases risk of clinical relapse in patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(2):240–246.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.05.035>
35. Mechie NC, Mavropoulou E, Ellenrieder V, et al. Distinct association of serum vitamin D concentration with disease activity and trough levels of infliximab and adalimumab during inflammatory bowel disease treatment. *Digestion*. 2020;101(6):761–770. doi: <https://doi.org/10.1159/000502515>
36. Nielsen OH, Rejnmark L, Moss AC. Role of vitamin D in the natural history of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2018;12(6):742–752. doi: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jyy025>
37. Хавкин А.И., Налетов А.В., Масюта Д.И., Махмутов Р.Ф. Роль витамина D в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника: обзор литературы // *Вопросы современной педиатрии*. — 2024. — Т. 23. — № 2. — С. 58–62. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i2.2722> [Khavkin AI, Nalyotov AV, Masyuta DI, Makhmurov RF. Role of Vitamin D in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases: Literature Review. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(2):58–62. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i2.2722>]
38. Wu Z, Liu D, Deng F. The role of vitamin D in immune system and inflammatory bowel disease. *J Inflamm Res*. 2022;15:3167–3185. doi: <https://doi.org/10.2147/JIR.S363840>
39. Shams-White MM, Chung M, Fu Z, et al. Animal versus plant protein and adult bone health: a systematic review and meta-analysis from the national osteoporosis foundation. *PLoS One*. 2018;13(2):e0192459. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192459>
40. George KS, Muñoz J, Akhavan NS, et al. Is soy protein effective in reducing cholesterol and improving bone health? *Food Funct*. 2020;11(1):544–551. doi: <https://doi.org/10.1039/c9fo01081e>
41. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, et al. Calcium plus Vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National osteoporosis foundation. *Osteoporos Int*. 2016;27(1):367–376. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3386-5>
42. Fabiani R, Naldini G, Chiavarini M. Dietary patterns in relation to low bone mineral density and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *Adv Nutr*. 2019;10(2):219–236. doi: <https://doi.org/10.1093/advances/nmy073>
43. Abreu S, Agostinis-Sobrinho C, Santos R, et al. Association of dairy product consumption with metabolic and inflammatory biomarkers in adolescents: A cross-sectional analysis from the LabMed study. *Nutrients*. 2019;11(10):2268. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11102268>

44. Malmir H, Larjani B, Esmailzadeh A. consumption of milk and dairy products and risk of osteoporosis and hip fracture: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020;60(10):1722–1737. doi: <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1590800>

45. Bordoni A, Danesi F, Dardevet D, et al. Dairy products and inflammation: A review of the clinical evidence. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017;57(12):2497–2525. doi: <https://doi.org/10.1080/10408398.2014.967385>

46. Gonzalez S, Fernandez-Navarro T, Arbolea S, et al. Fermented dairy foods: Impact on intestinal microbiota and health-linked biomarkers. *Front Microbiol.* 2019;10:1046. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01046>

47. Bischoff SC, Bager P, Escher J, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr.* 2023;42(3):352–379. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.12.004>

Статья поступила: 01.08.2024, принята к печати: 16.10.2024
The article was submitted 01.08.2024, accepted for publication 16.10.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор [**Anatoly I. Khavkin**, MD, PhD, Professor]; **адрес:** 115093, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 62 [**address:** 62, Bolshaya Serpukhovskaya Str., Moscow, 115093, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 237-02-23; **e-mail:** gastropedclin@gmail.com; **e-Library SPIN:** 6070-9473

Богданова Наталья Михайловна, к.м.н. [**Natalia M. Bogdanova**, MD, PhD]; **e-mail:** natasha.bogdanov@mail.ru; **e-Library SPIN:** 2942-0165

Налетов Андрей Васильевич, д.м.н., профессор [**Andrew V. Nalyotov**, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** nalyotov-a@mail.ru; **e-Library SPIN:** 5876-7445

Мацынина Мария Александровна, к.м.н. [**Maria A. Matsynina**, MD, PhD]; **e-mail:** m.matsynina@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 3243-0033

Ерохина Мария Ильинична, научный сотрудник отдела наследственных и метаболических болезней Научно-исследовательского клинического института детства [**Maria I. Erokhina**, Head of the Department of Gastroenterology, Scientific Research Clinical Institution of Childhood]

А.В. Налетов¹, А.И. Хавкин^{2, 3}, А.Н. Мацынин¹¹ Донецкий ГМУ им. М. Горького, Донецк, Российская Федерация² НИКИ детства, Москва, Российская Федерация³ НИУ БелГУ, Белгород, Российская Федерация

Сухофрукты — важный компонент диетотерапии

Автор, ответственный за переписку:

Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и диетологии им. А.В. Мазурина, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии и гепатологии НИКИ детства Минздрава Московской области, профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Медицинского института ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ» Минобрнауки России

Адрес: 115093, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62, тел.: +7 (499) 237-02-23, e-mail: gastropedclin@gmail.com

Сухофрукты содержат большое количество биологически активных соединений, включая фенольные соединения, флавоноиды, каротиноиды, фитостероиды и др. Данные соединения обладают антиоксидантным действием, которое приносит большую пользу здоровью. Сухофрукты также имеют высокое содержание клетчатки. Оценка биодоступности и биологических свойств биологически активных соединений может способствовать пониманию воздействия сухофруктов на здоровье. Ряд исследований указывают на благоприятное влияние употребления сухофруктов на состояние микробиоты кишечника. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше понять влияние сухофруктов на состояние здоровья и лежащие в их основе биологические механизмы.

Ключевые слова: сухофрукты, кишечная микробиота, фитохимические вещества, биодоступность

Для цитирования: Налетов А.В., Хавкин А.И., Мацынин А.Н. Сухофрукты — важный компонент диетотерапии. *Педиатрическая фармакология*. 2024;21(5):462–467. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i5.2789>

ВВЕДЕНИЕ

Несбалансированная диета является важным фактором, оказывающим влияние на рост заболеваемости и смертности населения во всем мире. Сбалансированный рацион питания, включающий достаточное употребление фруктов и овощей, — основа текущих рекомендаций по диете, предлагаемых организациями по здоровому питанию во многих странах. В 2020 г. Всемирная организация здравоохранения рекомендовала соблюдение здоровой диеты, включающей не менее 400 г фруктов и овощей в день, исключая картофель, сладкий картофель, маниоку и другие крахмалистые корни.

Сухофрукты — богатая концентрированными питательными веществами форма свежих фруктов с более низким содержанием влаги (около 20%). Фрукты сушатся или естественным путем (например, на солнце), или с применением промышленных методов (например, с помощью дегидрататора или сушилки

для овощей). Традиционными сухофруктами (без добавления сахара) являются яблоки, абрикосы, финики, инжир, шелковица, персики, груши, чернослив и изюм. Некоторые сухофрукты, такие как черника, клюква, вишня, манго и клубника, перед сушкой заваривают раствором сахара. Некоторые страны Европы и США включают сухофрукты в рекомендации по фруктам, тогда как в других странах есть конкретные рекомендации по употреблению сухофруктов в объеме 20–30 г в сутки [1]. По данным Международного совета по орехам и сухофруктам (INC Nuts & Dried Fruits) за 2020–2021 гг., ежегодное потребление сухофруктов на душу населения в мире составляет около 1,2 г в день.

Население во всем мире пользуется сухофруктами в качестве удобной альтернативы свежим фруктам. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что употребление сухофруктов связано с более низким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа, ожирения, онкологических

Andrew V. Nalyotov¹, Anatoly I. Khavkin^{2, 3}, Alexander N. Matsynin¹¹ M. Gorkiy Donetsk State Medical University, Donetsk, Russian Federation² Research Clinical Institute of Childhood, Moscow, Russian Federation³ National Research Institute of Belgorod State University, Belgorod, Russian Federation

Dried Fruits are an Important Component of Diet Therapy

Dried fruits contain a large number of biologically active compounds, including phenolic compounds, flavonoids, carotenoids, phytoestrogens, etc. These compounds have an antioxidant effect, which has great health benefits. Dried fruits also have a high fiber content. Evaluation of the bioavailability and biological properties of biologically active compounds can contribute to understanding the health effects of dried fruits. A number of studies indicate the beneficial effect of eating dried fruits on the state of the intestinal microbiota. Further research is needed to better understand the health effects of dried fruits and their underlying biological mechanisms.

Keywords: dried fruits, intestinal microbiota, phytochemicals, bioavailability

For citation: Nalyotov Andrew V., Khavkin Anatoly I., Matsynin Alexander N. Dried Fruits are an Important Component of Diet Therapy. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(5):462–467. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i5.2789>

и других хронических болезней, хотя данные ограничены и иногда противоречивы [2–4].

Согласно результатам Программы национального изучения здоровья и питания (National Health and Nutrition Examination Survey; NHANES), проводимой в США, за период 2007–2016 гг., люди, которые употребляют сухофрукты, в целом имеют более сбалансированную диету. Так, анализ данных NHANES за указанные годы установил, что взрослые, употребляющие сухофрукты, имели более высокие баллы по индексу здорового питания — 2015 (HEI-2015) [3]. В частности, они употребляли больше фруктов, овощей, цельнозерновых, бобовых, морепродуктов и растительных белков и, соответственно, меньше натрия, рафинированного зерна и насыщенных жиров. По результатам работы авторы приходят к выводу, что сухофрукты, употребляемые в качестве перекуса или включенные в пищу, могут способствовать здоровому питанию. У взрослых в США потребление сухофруктов увеличивает общее потребление фруктов, а не вытесняет другие виды фруктов, что способствует большему потреблению пищевых волокон и калия [3]. Таким образом, увеличение потребления сухофруктов может быть эффективной стратегией увеличения потребления фруктов, клетчатки и калия.

В состав сухофруктов входит большое количество питательных веществ. Также они являются богатым источником фитохимических биоактивных веществ [5, 6]. Биологическое действие фитохимических веществ в сухофруктах зависит от их биодоступности и метаболизма микробиотой толстой кишки. В 2014 г. Европейское управление по безопасности пищевых продуктов (EFSA) утвердило заявление о пользе употребления чернослива для здоровья желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), способствующего нормальному его функционированию. Для получения заявленного эффекта необходимо употреблять около 100 г чернослива в день (≈ 8 –12 ягод в зависимости от их размера).

Так, чернослив рассматривается в качестве источника витамина К, поскольку обеспечивает около 28 мкг данного микронутриента на порцию из пяти ягод (47,5 г), что составляет 23% рекомендуемой диетической нормы для мужчин и 31% — для женщин. Считается, что высокий показатель соотношения натрия к калию связан со значительным увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Сухофрукты являются богатым источником калия, а их употребление позволяет снизить количество натрия [1, 4].

В последнее время активно изучается влияние сухофруктов и входящих в их состав фитохимических веществ на состав и функциональность микробиоты. На сегодняшний день признано, что нарушение баланса кишечной микробиоты способствует развитию ряда хронических заболеваний [7, 8]. Таким образом, определение диетических стратегий для улучшения здоровья посредством микробной модуляции является приоритетным направлением современной медицины.

Целью работы было обобщение сведений о результатах современных исследований, посвященных изучению содержания и биодоступности фитохимических биоактивных веществ в сухофруктах и влиянию употребления сухофруктов на состояние кишечной микробиоты и ЖКТ.

СОДЕРЖАНИЕ ФИТОХИМИЧЕСКИХ БИОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В РАЗЛИЧНЫХ СУХОФРУКТАХ

Сухофрукты богаты фитохимическими биоактивными веществами, такими как фенольные соединения, фито-

эстрогены и каротиноиды, с выраженными антиоксидантными свойствами [1, 5, 6, 9]. Эти соединения нейтрализуют свободные радикалы и, следовательно, уменьшают выраженность окислительного стресса, который лежит в основе повреждения тканей, развития хронических заболеваний и старения.

Полифенолы — группа вторичных растительных метаболитов, широко распространенных в растительном мире, которые защищают растения от негативных физических, химических и биологических воздействий, — привлекают внимание исследователей в связи со своей потенциальной пользой для здоровья. Полифенолы характеризуются наличием фенольных колец и гидроксильных групп, что придает им биологическую активность и антиоксидантные свойства, и подразделяются на несколько подклассов, включая флавоноиды (флавоны, флаванолы, флаваноновые кислоты, антоцианы, проантоцианидины и изофлавоны), фенольные кислоты (гидроксibenзойные и гидроксикоричные кислоты), стильбены и лигнаны, каждый из которых обладает различной химической структурой и биологической активностью [1, 5].

С. Alasalvar и соавт. в своем обзоре сообщили о различных фенольных соединениях (антоцианы, флаван-3-олы, флавонолы, флавоны, фенольные кислоты, проантоцианидины, халконы/дигидрохалконы и стильбены), содержащихся в сухофруктах. Некоторые сухофрукты (такие как абрикосы, клюква, финики, инжир, чернослив и изюм) имеют самые разнообразные фенольные профили. Что касается каротиноидов, которые являются растительными пигментами, ответственными за желтый, оранжевый и ярко-красный оттенок многих фруктов и овощей, то в сухофруктах, за исключением изюма, присутствуют альфа-каротин, бета-каротин, бета-криптоксантин и лютеин, зеаксантин, хотя и в разных количествах. Из них бета-каротин больше всего содержится в абрикосах, персиках и черносливе [1].

Финики имеют самую высокую концентрацию полифенолов среди сухофруктов. При этом обработка при производстве сухофруктов значительно снижает содержание фенолов в плодах в расчете на сухой вес [10].

EFSA рекомендует здоровым взрослым употреблять минимум 25 г клетчатки в день для обеспечения адекватной работы кишечника. Сухофрукты являются важным источником пищевых волокон (3,7–9,8/100 г). Употребление сухофруктов (около 20–30 г в день, рекомендованное во многих странах) обеспечивает 10–16% рекомендуемого ежедневного объема употребления клетчатки [11].

Антиоксидантная активность сухофруктов относительно высока, хотя она варьирует в зависимости от сорта. Так, изюм без косточек имеет самые низкие антиоксидантные свойства, тогда как изюм золотой бессемянный имеет высокую антиоксидантную активность [1]. Инжир и чернослив богаты антиоксидантами. Инжир значительно увеличивает антиоксидантную способность плазмы в течение 4 ч после употребления и преодолевает окислительный стресс. Антиоксиданты инжира могут обогащать липопротеины в плазме и защищать их от последующего окисления [10].

В нескольких исследованиях сообщалось, что биоактивные соединения и антиоксидантная активность сухофруктов выше, чем у их соответствующих свежих аналогов [10, 12]. Это связано с тем, что биоактивные соединения и антиоксиданты концентрируются в процессе сушки. Однако во время сушки и хранения происходят потери (например, каротиноиды и антоцианы) или изме-

нения некоторых соединений. Таким образом, вид и продолжительность сушки, а также хранение и упаковка имеют большое значение с точки зрения концентрации биологически активных фитохимических веществ, питательных качеств и аромата конечного продукта для употребления в пищу.

БИОДОСТУПНОСТЬ СОЕДИНЕНИЙ В СУХОФРУКТАХ

Чтобы оказать воздействие на здоровье, поступившие в организм соединения, включая фитохимические вещества и микроэлементы (витамины и минералы), содержащиеся в пище, должны высвободиться из пищевого матрикса в ЖКТ и стать биодоступными для всасывания в кишечнике. Биодоступность соединений в сухофруктах исследовалась с использованием моделей *in vitro*. Установлено, что фитохимические биоактивные вещества из сухофруктов после кишечного пищеварения всасываются незначительно [13, 14]. Неабсорбированные фитохимические биоактивные вещества могут оказывать воздействие на ЖКТ. В толстой кишке данные вещества метаболизируются кишечной микробиотой с образованием широкого спектра метаболитов. Таким образом, изучение биодоступности питательных веществ из сухофруктов является открытой областью исследований.

Так, в недавнем исследовании T. Scrob и соавт. изучена биодоступность компонентов шести сухофруктов (финики, изюм, кокосы, клюква, чернослив и бананы). Установлено, что самая высокая биодоступность полифенолов наблюдается для чернослива, а самая низкая — для клюквы и фиников [14, 15]. Общее содержание сахаров в продукте увеличилось после переваривания *in vitro* кокосов, фиников и изюма, но снизилось в бананах, клюкве и черносливе. Переваривание *in vitro* привело также к увеличению антиоксидантной активности большинства сухофруктов. Исследование показало, что чернослив, кокосы, бананы и изюм являются источниками биодоступных фенольных соединений [14, 15].

T. Ma и соавт. исследовали биологическую активность киви и продуктов из киви на моделях искусственного пищеварения *in vitro* [13]. Сушеные ломтики киви показали самую низкую биодоступность по сравнению с другими продуктами из киви (сырые фрукты, соки, уксус, вино, йогурт и желе). Однако наибольшее количество минеральных веществ (на единицу массы) содержали сушеные ломтики и варенье. Таким образом, употребление сушеных ломтиков и варенья может обеспечить большее поступление минеральных веществ, чем другие продукты из киви [13].

В моделях *in vitro* S. Kamiloglu и соавт. изучали влияние пищеварения на общее содержание фенолов и антиоксидантную активность кураги, инжира и изюма [16]. После переваривания в желудке во всех образцах наблюдалось увеличение содержания полифенолов (в 0,4–4,5 раза), а кроме того, повышалась антиоксидантная активность кураги и инжира [16].

Однако следует понимать, что модели пищеварения *in vitro* (статические и динамические) могут не полностью имитировать физиологические процессы пищеварения у человека. Модели *in vitro* необходимо сравнивать с моделями *in vivo* (особенно с исследованиями, проведенными на людях) для лучшего понимания биологических эффектов употребления сухофруктов, оценивать пользу для питания и здоровья биологически активных веществ, в них содержащихся.

ВЛИЯНИЕ СУХОФРУКТОВ НА КИШЕЧНУЮ МИКРОБИОТУ

Диета является важным модулятором состояния микробиоты кишечника и выработки ее метаболитов. Многочисленные взаимодействия между компонентами пищи и кишечной микробиотой, а также модификация ее состава и активности под воздействием пищевых компонентов оказывают значительное влияние на состояние здоровья человека [17–20]. На сегодняшний день лишь немногие исследования изучали влияние употребления сухофруктов на микробиоту кишечника.

В модели пищеварения человека *in vitro* при добавлении изюма установлено снижение численности *Bacteroidetes* и *Firmicutes* и повышение количества *Actinobacteria* и *Proteobacteria* по сравнению с контрольным сосудом, в который изюм не добавлялся [21].

В недавней работе, проведенной P. Cremonesi и соавт., в рацион питания белых кроликов добавляли ягоды годжи. На фоне данной диеты в кишечнике установлено достоверное увеличение численности *Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae*, *Lactobacillaceae* и бактерий рода *Lactobacillus* в сравнении с контрольной группой, которую кормили обычным кормом. Кроме того, было установлено, что добавление ягод годжи усиливает ферментацию лактозы в кишечнике [22].

Аналогично в 10-недельном исследовании на мышах V. Tian и соавт. продемонстрировано, что добавление ягод годжи в рацион питания животных модулировало состав микробиоты кишечника за счет усиления роста полезных бактерий, таких как *Verrucomicrobia*, *Bacteroidetes*, группа *Bacteroidales S24-7*, *Anaerotruncus*, *Coprococcus 1*, *Ruminococcaceae UCG-014* и *Akkermansia*, подавляя при этом рост патогенной флоры — представителей типа *Firmicutes*, *Helicobacter*, *Bacteroides* и *Mucispirillum*. Кроме того, употребление ягод годжи способствовало росту бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), увеличивая их выработку [23].

Y. Kang и соавт. изучали мышей с дефицитом интерлейкина 10 и показали, что кормление ягодами годжи (1% от массы сухого корма) в течение 14 дней увеличивало численность *Bifidobacteria* и бактерий, являющихся основными продуцентами бутирата — *Faecalibacterium prausnitzii*, в сравнении с обычным кормом. Это привело к увеличению содержания бутирата в фекалиях [24].

В другой работе оценивалось влияние употребления лиофилизированной клюквы на самцов мышей с колитом, индуцированным декстрансульфатом натрия (DSS) [25]. Исследование показало, что добавление 1,5% лиофилизированной клюквы (что эквивалентно 7,5 г цельного порошка клюквы) уменьшало выраженность колита у мышей за счет снижения уровней провоспалительных цитокинов. Кроме того, лечение лиофилизированной клюквой приводило к не столь выраженному снижению альфа-разнообразия микробиоты кишечника, вызванного DSS, в сравнении с таковым у мышей группы контроля. В частности, добавление в диету мышей клюквы увеличивало количество *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, одновременно уменьшая количество патогенных бактерий, таких как *Sutterella* и *Bilophila* [25].

Исследования, в которых изучали влияние употребления сухофруктов на состояние кишечной микробиоты у людей, на сегодняшний день остаются единичными.

В клиническом исследовании с участием 13 здоровых взрослых влияние употребления 120 г изюма в день сравнивали с воздействием эквивалентного количества винной кислоты в течение 3 нед. Установлено, что употребление изюма увеличивало массу фекалий, сокраща-

ло время кишечного транзита и увеличивало выработку КЦЖК [26].

Так, А.Т. Wijayabahu и соавт. провели клиническое исследование на людях, оценивающее влияние употребления трех порций (28,3 г на порцию) высушенного на солнце изюма ежедневно в течение 14 дней на состав микробиоты кишечника у здоровых взрослых [27]. Установлено значительное увеличение количества бактерий *Faecalibacterium prausnitzii* и *Ruminococcaceae* на фоне уменьшения *Klebsiella* spp. и вида *Prevotella* [27].

В другом исследовании здоровые взрослые употребляли 30 г в сутки лиофилизированного порошка клюквы или плацебо в течение 5 дней [28]. Употребление порошка клюквы уменьшило численность *Firmicutes* и увеличило количество *Bacteroidetes*. Кроме того, употребление лиофилизированного порошка клюквы снижало выработку вторичных желчных кислот и предотвращало снижение содержания КЦЖК относительно группы, получавшей плацебо [28].

N. Bekiaries и соавт. продемонстрировали, что суточный прием 42 г подслащенной сушеной клюквы в течение 14 дней привел к сдвигу соотношения *Firmicutes* и *Bacteroidetes* в сторону уменьшения первых и увеличения вторых [30]. Кроме того, на фоне употребления сушеной клюквы отмечено увеличение относительной численности популяции *Akkermansia* [29].

В работе E. Lever и соавт. было изучено влияние чернослива на функцию кишечника [30]. В исследование были включены 120 здоровых взрослых, которые употребляли 80 г или 120 г чернослива ежедневно в течение 4 нед. На фоне употребления чернослива наблюдалось увеличение объема и частоты стула. Добавление чернослива значительно увеличило относительную численность *Bifidobacteria* относительно контрольной группы, однако не повлияло на уровень КЦЖК или pH стула у исследуемых субъектов. Авторы предположили, что влияние чернослива на микробиоту кишечника может быть опосредовано содержанием в нем клетчатки, сорбита или фитохимических веществ [30].

В недавнем исследовании M.A. Rasouli и соавт. оценивалось влияние употребления чернослива у 77 взрослых женщин после проведения гинекологической операции [31]. Основная группа участниц употребляла 12 ягод чернослива 2 раза в день в сочетании со слабительным средством, группа контроля — лишь слабительное. Участницы, которые употребляли чернослив, имели повышенную вероятность более ранней дефекации, более короткие сроки пребывания в больнице и большую удовлетворенность послеоперационным периодом, чем пациентки контрольной группы [31].

В работе N. Eid и соавт. изучена эффективность употребления 50 г в сутки фиников в течение 21 дня в отношении влияния на микробиоту кишечника и функцию ЖКТ у взрослых здоровых добровольцев [32]. Хотя употребление фиников не вызывало значительных изменений в росте отдельных групп бактерий или КЦЖК, наблюдалось значительное увеличение частоты дефекации, а также снижение концентрации аммиака в кале после употребления фиников относительно исходного уровня [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на то, что профили фитохимических биоактивных веществ некоторых сухофруктов хорошо известны, имеющейся информации об их био-

ступности недостаточно, и этот вопрос является сферой активного изучения. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить, в какой степени концентрация фитохимических веществ изменяется в результате обработки фруктов и влияет ли это на их биологическую активность, что может помочь определить оптимальные методы обработки (например, сушка на солнце, сушка при нагревании или сушка сублимацией).

Исследования о пользе сухофруктов для здоровья (например, в отношении изменений состава и функций микробиоты кишечника) находятся на ранних стадиях разработки. Биодоступность фитохимических веществ из сухофруктов и их влияние на состав кишечной микробиоты, а также польза для здоровья сухофруктов изучены меньше по сравнению с их свежими аналогами. В нескольких исследованиях установлено, что употребление сухофруктов модулирует разнообразие микробиоты кишечника за счет увеличения относительной численности полезных микробов и снижения относительной численности условно-патогенных бактерий. Однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять последствия для здоровья модуляции микробиоты кишечника, связанной с сухофруктами.

Исходя из вышесказанного, следует сделать вывод, что потенциал сухофруктов в качестве терапевтической стратегии для предотвращения развития и прогрессирования ряда заболеваний требует дальнейшего изучения. Дополнительные научные исследования обеспечат лучшее понимание биологического воздействия сухофруктов на состояние здоровья, а знания об их биологических механизмах действия будут полезны для дальнейшего включения сухофруктов в диетические рекомендации при определенных заболеваниях.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.В. Налетов — анализ литературы, подготовка текста, редактирование.

А.И. Хавкин — анализ литературы, подготовка текста, редактирование.

А.Н. Мацынин — перевод зарубежных литературных источников, подготовка текста.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Andrew V. Nalyotov — literature analysis, text preparation, editing.

Anatoly I. Khavkin — literature analysis, text preparation, editing.

Alexander N. Matsynin — translation of foreign literary sources, preparation of the text.

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.В. Налетов

<https://orcid.org/0000-0002-4733-3262>

А.И. Хавкин

<https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>

А.Н. Мацынин

<https://orcid.org/0000-0002-2547-6377>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Alasalvar C, Salas-Salvadó J, Ros E. Bioactives and health benefits of nuts and dried fruits. *Food Chem.* 2020;314:126192. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.126192>
2. Sullivan VK, Petersen KS, Kris-Etherton PM. Dried fruit consumption and cardiometabolic health: a randomised crossover trial. *Br J Nutr.* 2020;124(9):912–921. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114520002007>
3. Sullivan VK, Na M, Proctor DN, et al. Consumption of dried fruits is associated with greater intakes of underconsumed nutrients, higher total energy intakes, and better diet quality in us adults: a cross-sectional analysis of the national health and nutrition examination survey, 2007–2016. *J Acad Nutr Diet.* 2021;121(7):1258–1272. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jand.2020.08.085>
4. Sadler MJ, Gibson S, Whelan K, et al. Dried fruit and public health — what does the evidence tell us? *Int J Food Sci Nutr.* 2019;70(6):675–687. doi: <https://doi.org/10.1080/09637486.2019.1568398>
5. Chang SK, Alasalvar C, Shahidi F. Review of dried fruits: phytochemicals, antioxidant efficacies, and health benefits. *J Funct Foods.* 2016;21:113–132. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.11.034>
6. Bolling BW, Aune D, Noh H, et al. Dried fruits, nuts, and cancer risk and survival: a review of the evidence and future research directions. *Nutrients.* 2023;15(6):1443. doi: <https://doi.org/10.3390/nu15061443>
7. Хавкин А.И., Налетов А.В., Марченко Н.А. Кишечная микробиота и микроРНК при воспалительных заболеваниях кишечника // *Вопросы диетологии.* — 2023. — Т. 13. — № 4. — С. 55–63. — doi: <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2023-4-55-63> [Khavkin AI, Nalyotov AV, Marchenko NA. Intestinal microbiota and microRNA in inflammatory bowel diseases: review of current data and future research prospects. *Voprosy dietologii = Nutrition.* 2023;13(4):55–63. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2023-4-54-63>]
8. Clemente JC, Manasson J, Scher JU. The role of the gut microbiome in systemic inflammatory disease. *BMJ.* 2018;360:j5145. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.j5145>
9. Ma ZF, Zhang H, Teh SS, et al. Goji berries as a potential natural antioxidant medicine: an insight into their molecular mechanisms of action. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:2437397. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/2437397>
10. Vinson JA, Zubik L, Bose P, et al. Dried fruits: excellent in vitro and in vivo antioxidants. *J Am Coll Nutr.* 2005;24(1):44–50. doi: <https://doi.org/10.1080/07315724.2005.10719442>
11. Silva Caldas AP, Bressan J. Dried fruits as components of health dietary patters. In: *Health Benefits of Nuts and Dried Fruits.* Alasalvar C, Salas-Salvadó J, Ros E, Sabaté J, eds. Boca Raton, FL, USA: CRC Press, Taylor & Francis Group; 2020. pp. 513–526.
12. Rababah TM, Ereifej K, Howard L. Effect of ascorbic acid and dehydration on concentrations of total phenolics, antioxidant capacity, anthocyanins, and color in fruits. *J Agric Food Chem.* 2005;53(11):4444–4447. doi: <https://doi.org/10.1021/jf0502810>
13. Ma T, Lan T, Geng T, et al. Nutritional properties and biological activities of kiwifruit (actinidia) and kiwifruit products under simulated gastrointestinal *in vitro* digestion. *Food Nutr Res.* 2019;63:1674. doi: <https://doi.org/10.29219/fnr.v63.1674>
14. Scrob T, Hosu A, Cimpoi C. The Influence of *in vitro* gastrointestinal digestion of brassica oleracea florets on the antioxidant activity and chlorophyll, carotenoid and phenolic content. *Antioxidants.* 2019;8(7):212. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox8070212>
15. Scrob T, Covaci E, Hosu A, et al. Effect of *in vitro* simulated gastrointestinal digestion on some nutritional characteristics of several dried fruits. *Food Chem.* 2022;385:132713. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.132713>
16. Kamiloglu S, Pasli AA, Ozcelik B, Capanoglu E. Evaluating the *in vitro* bioaccessibility of phenolics and antioxidant activity during consumption of dried fruits with nuts. *LWT-Food Sci Technol.* 2014;56(2):284–289. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2013.11.040>
17. Moles L, Otaegui D. The Impact of diet on microbiota evolution and human health. Is diet an adequate tool for microbiota modulation? *Nutrients.* 2020;12(6):1654. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12061654>
18. Zhang N, Ju Z, Zuo T. Time for food: the impact of diet on gut microbiota and human health. *Nutrition.* 2018;51-52:80–85. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2017.12.005>
19. Хавкин А.И., Налетов А.В., Шумилов П.В., Ситкин С.И. Эффективность пищевых волокон при воспалительных заболеваниях кишечника // *Вопросы детской диетологии.* — 2024. — Т. 22. — № 2. — С. 74–81. — doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2024-2-74-81> [Khavkin AI, Nalyotov AV, Shumilov PV, Sitkin SI. The effectiveness of dietary fiber in inflammatory bowel disease. *Pediatric Nutrition.* 2024;22(2):74–81. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2024-2-74-81>]
20. Налетов А.В., Марченко Н.А., Хавкин А.И., Махмутов Р.Ф. Вегетарианские диеты в детском возрасте: современный взгляд на проблему // *Вопросы практической педиатрии.* — 2024. — Т. 19. — № 1. — С. 101–108. — doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2024-101-108> [Nalyotov AV, Marchenko NA, Khavkin AI, Makhmutov RF. Vegetarian diets in children: the modern view. *Clinical Practice in Pediatrics.* 2024;19(1):101–108. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2024-1-101-108>]
21. Mandalari G, Chessa S, Bisignano C, et al. The effect of sun-dried raisins (*Vitis vinifera* L.) on the *in vitro* composition of the gut microbiota. *Food Funct.* 2016;7(9):4048–4060. doi: <https://doi.org/10.1039/c6fo01137c>
22. Cremonesi P, Curone G, Biscarini F, et al. Dietary supplementation with goji berries (*Lycium barbarum*) modulates the microbiota of digestive tract and caecal metabolites in rabbits. *Animals.* 2022;12(1):121. doi: <https://doi.org/10.3390/ani12010121>
23. Tian B, Zhang Z, Zhao J, et al. Dietary whole goji berry (*Lycium barbarum*) intake improves colonic barrier function by altering gut microbiota composition in mice. *Int J Food Sci Technol.* 2021;56(1):103–114. doi: <https://doi.org/10.1111/ijfs.14606>
24. Kang Y, Yang G, Zhang S, et al. Goji berry modulates gut microbiota and alleviates colitis in IL-10-deficient mice. *Mol Nutr Food Res.* 2018;62(22):1800535. doi: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201800535>
25. Cai X, Han Y, Gu M, et al. Dietary cranberry suppressed colonic inflammation and alleviated gut microbiota dysbiosis in dextran sodium sulfate-treated mice. *Food Funct.* 2019;10(10):6331–6341. doi: <https://doi.org/10.1039/C9FO01537J>
26. Spiller GA, Story JA, Furumoto EJ, et al. Effect of tartaric acid and dietary fibre from sun-dried raisins on colonic function and on bile acid and volatile fatty acid excretion in healthy adults. *Br J Nutr.* 2003;90(4):803–807. doi: <https://doi.org/10.1079/bjn2003966>
27. Wijayabahu AT, Waugh SG, Ukhanova M, Mai V. Dietary raisin intake has limited effect on gut microbiota composition in adult volunteers. *Nutr J.* 2019;18(1):14. doi: <https://doi.org/10.1186/s12937-019-0439-1>
28. Rodríguez-Morató J, Matthan NR, Liu J, et al. Cranberries attenuate animal-based diet-induced changes in microbiota composition and functionality: a randomized crossover controlled feeding trial. *J Nutr Biochem.* 2018;62:76–86. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.08.019>
29. Bekiares N, Krueger CG, Meudt JJ, et al. Effect of sweetened dried cranberry consumption on urinary proteome and fecal microbiome in

healthy human subjects. *Omi J Integr Biol.* 2017;22(2):145–153. doi: <https://doi.org/10.1089/omi.2016.0167>

30. Lever E, Scott SM, Louis P, et al. The effect of prunes on stool output, gut transit time and gastrointestinal microbiota: a randomised controlled trial. *Clin Nutr.* 2019;38(1):165–173. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.01.003>

31. Rasouli MA, Dancz CE, Dahl M, et al. Effect of prunes on gastrointestinal function after benign gynecological

surgery: a randomized control trial. *Langenbecks Arch Surg.* 2022;407(8):3803–3810. doi: <https://doi.org/10.1007/s00423-022-02584-8>

32. Eid N, Osmanova H, Natchez C, et al. Impact of palm date consumption on microbiota growth and large intestinal health: a randomised, controlled, cross-over, human intervention study. *Br J Nutr.* 2015;114(8):1226–1236. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114515002780>

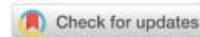
Статья поступила: 08.06.2024, принята к печати: 16.10.2024
The article was submitted 08.06.2024, accepted for publication 16.10.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор [**Anatoly I. Khavkin**, MD, PhD, Professor]; **адрес:** 115093, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 62 [**address:** 62, Bolshaya Serpukhovskaya Str., Moscow, 115093, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 237-02-23; **e-mail:** gastropedclin@gmail.com; **e-Library SPIN:** 6070-9473

Налетов Андрей Васильевич, д.м.н., профессор [**Andrew V. Nalyotov**, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** nalyotov-a@mail.ru; **e-Library SPIN:** 5876-7445

Мацынин Александр Николаевич, д.м.н., доцент [**Alexander N. Matsynin**, MD, PhD, Associate professor]; **e-mail:** anmatsynin@yandex.ru; **e-Library SPIN:** 3195-1380



Журнал «Педиатрическая фармакология» включен в Scopus

Делимся радостной новостью — наш журнал «Педиатрическая фармакология» включен в список библиографической и реферативной базы данных рецензируемой научной литературы Scopus* на основании решения Экспертного совета по отбору контента в Scopus (Scopus Content Selection and Advisory Board).

Индексация в базе данных Scopus стала важным этапом в развитии журнала и признанием достижений экспертного сообщества редакторов и авторов. Это дает возможность сделать результаты научных исследований доступными для огромной научной аудитории из разных стран мира.

Журнал «Педиатрическая фармакология» занимает 36-е место в рейтинге SCIENCE INDEX за 2023 год по тематике «Медицина и здравоохранение» (из 547

журналов в данной тематике) и опережает все педиатрические журналы. Двухлетний импакт-фактор РИНЦ за 2023 год составляет 0,617. Двухлетний импакт-фактор РИНЦ с учетом цитирования из всех источников за 2023 год — 1,012. Пятилетний импакт-фактор РИНЦ за 2023 год — 0,825.

Таким образом, в настоящее время наш журнал индексируется в следующих базах данных: SCOPUS, DOAJ, VINITI RAN Referativnyi Zhurnal; Ulrich's International Periodicals Directory, РИНЦ, EMBASE, BASE, Copac (UK, Jisc), ROAD, The European Library, Research Bible, AcademicKeys.com, CYBERLENINKA.

Благодарим редакторов, рецензентов и авторов за плодотворную работу над журналом и надеемся на дальнейшее сотрудничество!

FDA одобрило лекарство против болезни Ниманна – Пика, тип С

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) разрешило к применению препарат Mirplyffa (аримокломол) от Zevra Therapeutics, предназначенный для борьбы с редким и фатальным генетическим заболеванием — болезнью Ниманна – Пика типа С. Это первый препарат, одобренный для лечения этого типа заболевания.

Препарат разрешено использовать для лечения взрослых и детей в возрасте от 2 лет. Его эффективность и безопасность были доказаны в ходе плацебо-контролируемого исследования с участием 50 пациентов. Аримокломол привел к замедлению прогрессирования заболевания на 0,2 балла по шкале R4DNPCSS. Она оценивает состояние больных по 4 основным параметрам: способность к самостоятельному передвижению, речевые навыки, глотательная функция и мелкая моторика. В то же время у пациентов, получавших плацебо, состояние ухудшилось на 1,9 балла.

Благодаря препарату усиливается экспрессия генов, отвечающих за нормальную работу лизосом. Препарат активирует факторы транскрипции EB (TFEB) и E3 (TFE3) — белки, которые контролируют синтез

этих органелл, утилизирующих из клеток различные вещества.

Болезнь Ниманна – Пика типа С — редкое генетическое заболевание, которое имеет тяжелые неврологические проявления (мозжечковая атаксия проявляется в нарушении координации движений, дизартрия — нечленораздельная речь, дисфагия — нарушение глотания, эпилептические припадки, дистония — непроизвольные мышечные сокращения, прогрессирующая деменция и др.), которые прогрессируют со временем и приводят к инвалидизации пациентов.

Это одна из трех форм болезни Ниманна – Пика, которая возникает из-за мутации в генах NPC1 и NPC2, участвующих в транспортировке холестерина и других липидов внутри клетки. В среднем люди с этим заболеванием живут около 13 лет.

Источник: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-niemann-pick-disease-type-c>

<https://pharmvestnik.ru/content/news/FDA-odobrilo-pervyi-preparat-dlya-lecheniya-bolezni-Nimanna-Pika-tipa-C.html>

FDA одобрило новое лечение гемофилии А или В

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило инъекционный препарат Nupravzi для плановой профилактики с целью предотвращения или снижения частоты эпизодов кровотечения у взрослых и детей в возрасте 12 лет и старше с гемофилией А без ингиби-

торов фактора VIII или гемофилией В без ингибиторов фактора IX (нейтрализующих антител). Препарат предназначен для подкожного введения один раз в неделю с помощью автоматического инъектора.

Nupravzi — это новый тип препарата, который вместо замены фактора свертывания работает за счет сни-

* База Scopus — крупнейшая в мире единая библиографическая и реферативная база данных рецензируемой научной литературы, созданная в 2004 году академическим издательством Elsevier. Доступ к ней осуществляется по институциональной подписке.

жения количества и, следовательно, активности естественного антикоагуляционного белка, называемого ингибитором пути тканевого фактора. Это увеличивает количество вырабатываемого тромбина — фермента, играющего важнейшую роль в свертывании крови. Ожидается, что это уменьшит или предотвратит частоту эпизодов кровотечения.

Одобрение Нумрaвzи основано на открытом многоцентровом исследовании 116 взрослых и детей мужского пола с тяжелой формой гемофилии А или тяжелой формой гемофилии В, обе без ингибиторов. В ходе иссле-

дования применение препарата в течение 12 мес способствовало снижению частоты кровотечений на 92% по сравнению со стандартом лечения.

Нумрaвzи — это второй препарат Pfizer для лечения гемофилии, получивший одобрение FDA в этом году (первый — генный препарат Beqvez против гемофилии В). Аналитики LSEG ожидают, что продажи Нумрaвzи достигнут \$300 млн к 2030 г.

Источник: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-hemophilia-or-b>

Вакцина от оспы обезьян одобрена для подростков в ЕС

Вакцина против оспы обезьян была одобрена Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) для применения у детей старше 12 лет.

Вакцина JYNNEOS производства Bavarian Nordic ранее была одобрена Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), но только для взрослых старше 18 лет. Однако во время вспышки инфекции в 2022 г. FDA предоставило разрешение на экстренное применение вакцины для подростков.

Несмотря на то, что Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) допускает использование вакцины «не по назначению» для лиц младше 8 лет, тем не менее, рекомендует ее применение только среди взрослых. Однако одобрение ВОЗ может стать ориентиром для национальных властей и позволить международным гуманитарным организациям закупать и распространять вакцину.

Демократическая Республика Конго (ДРК), одна из наиболее пострадавших от текущей вспышки, не планирует вакцинировать лиц младше 18 лет в рамках первой волны иммунизации вакциной производства Bavarian Nordic. В то же время в Японии вакцина против оспы обезьян от компании KM Biologics уже одобрена для детей, но для ее введения требуется специальная игла.

Решение EMA не является обязательным для стран за пределами Европы, но власти ДРК сослались на оценку вакцины Bavarian Nordic при экстренном одобрении ее использования внутри страны в июне, а также упомянули одобрение FDA. По данным ВОЗ, с начала вспышки в январе в Африке зарегистрировано около 25 100 случаев заболевания и более 720 смертей, причем большинство случаев зафиксировано в ДРК.

Источник: <https://gxpnews.net/2024/09/vakczina-bavarian-nordic-ot-ospy-obezyan-odobrena-dlya-podrostkov-v-es/>

Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, Н.В. Устинова^{1, 3}, Е.В. Кайтукова^{1, 2},
Г.А. Каркашадзе¹, Е.А. Горбунова¹

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

3 НПЦ ПЗДП им. Г.Е. Сухаревой, Москва, Российская Федерация

Пилотный проект «Раннее выявление расстройств аутистического спектра и других нарушений нейроразвития»

Расстройства аутистического спектра (РАС) относятся клинически и этиопатогенетически гетерогенная группа нарушений нейроразвития, характеризующаяся особенностями социального взаимодействия, сложностями общения и ограниченным, стереотипным поведением. Концепция спектра была предложена в связи с неоднородностью аутизма по типу и тяжести симптомов психических, неврологических и соматических расстройств.

В последнее десятилетие прогресс в раннем выявлении аутизма способствовал переходу от запаздывающих терапевтических вмешательств к профилактике основных симптомов РАС в чувствительные периоды первых лет жизни, когда траектория развития нервной системы может быть наиболее успешно изменена. Ранние вмешательства повышают способность ребенка к обучению, предотвращают или ослабляют симптомы расстройства. В этой связи раннее выявление РАС и других нарушений нейроразвития является залогом успешной реабилитационной работы с ребенком и эффективной медицинской помощи.

Несмотря на различия в организации системы здравоохранения в разных странах, есть общее понимание того, что специалисты первичного звена могут и должны обеспечивать раннее выявление РАС. В нашей стране такими специалистами являются участковые врачи-педиатры. В Российской Федерации выявлению РАС в последние годы уделяется особое внимание. Так, с 2019 г. в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 396н от 13 июня 2019 г. внесены изменения в Порядок проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних, утвержденный Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 514н от 10 августа 2017 г. Согласно п. 16.: «В рамках профилактического медицинского осмотра несовершеннолетних, достигших возраста 2 лет, скрининг на выявление группы риска возникновения или наличия нарушений психического развития осуществляется путем проведения анкетирования родителей детей, осмотр врачом-психиатром детским осуществляется в отношении детей, включенных в группу риска возникновения или наличия нарушений психического развития» (см. таблицу). Однако существуют сложности для проведения данного скрининга, обу-

словленные как отсутствием в приказе информации о стандартизированном инструменте, с применением которого он должен осуществляться, так и недостатком необходимых навыков у специалистов. Еще одной трудностью является низкая информированность родителей пациентов.

Раннее выявление аутизма (до двухлетнего возраста) остается сложной проблемой. Не существует лабораторных или инструментальных методов диагностики РАС. Аутистический спектр расстройств — сугубо поведенческий диагноз. С целью раннего выявления РАС педиатрическим службам предлагается использовать стандартизированные формализованные инструменты скрининга для определения риска развития нарушений. Кроме этого, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, раннее выявление РАС и других нарушений развития требует включения мониторинга развития ребенка в рутинную практику медицинских служб. В научных исследованиях подчеркивается важность проведения мониторинга развития и диагностического скрининга в комплексе с предоставлением в случае необходимости всесторонней медико-социальной помощи, включая семейное обучение и программы раннего развития.

Мониторинг развития — это процесс выявления детей с риском задержки развития. С этой целью может быть использован краткий список контрольных вопросов (чек-лист). Такой подход предполагает выявление опасений или беспокойности родителей, сбор анамнеза о характеристиках развития ребенка, осмотр и последующее наблюдение за состоянием ребенка, выявление факторов риска, документирование результатов. При выявлении в рамках мониторинга проблем требуется углубленное обследование. Скрининг развития осуществляется с помощью формализованных стандартизированных опросников, на основании которых определяют риск аутизма, но окончательный диагноз может быть установлен только на приеме у врача-психиатра. В настоящее время самым распространенным опросником для определения риска развития аутизма является разработанный американскими исследователями M-CHAT-R/F (The Modified Checklist for Autism in Toddlers, Revised with Follow-Up), однако широкое использование инструмента требует лицензионного соглашения, русскоязычная версия опросника не валидирована и содержит ряд вопросов, сложных для родителей ребенка. Еще один нерешенный вопрос — в каком воз-

расте проводить мониторинг и скрининг развития ребенка и какие инструменты для этого использовать. При формировании программ раннего выявления необходимо принимать во внимание потенциальный вред, связанный с реакцией тревоги у родителей, затраты на проведение мероприятий и дополнительную нагрузку на систему здравоохранения.

Союз педиатров России запускает в регионах Российской Федерации пилотный проект, направленный на подтверждение оптимальных сроков мониторинга и скрининга, формирование инструментов оценки нейроразвития и маршрутизации детей начиная с 9 месяцев

жизни. Для проведения пилотного проекта исследовательской группой российских ученых разработаны авторские чек-листы и стандартизированные опросники, направленные как на выявление нарушений развития моторных навыков, так и на определение риска аутизма (OP-PAC), которые будут использоваться педиатрами при проведении профилактических медицинских осмотров в соответствии с Приказом № 514н Минздрава России от 10.08.2017. Валидация опросников, апробация и внедрение в практическую деятельность врача-педиатра планируются в рамках пилотного проекта в нескольких регионах Российской Федерации.

Перечень исследований при проведении профилактических медицинских осмотров в соответствии с Приказом Минздрава России от 10 августа 2017 г. № 514н

«О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних»

Возрастные периоды, в которые проводятся профилактические медицинские осмотры несовершеннолетних	Осмотры врачами-специалистами	Лабораторные, функциональные и иные исследования
Новорожденный	Педиатр	Неонатальный скрининг* Аудиологический скрининг**
1 мес	Педиатр, невролог, детский хирург, офтальмолог, детский стоматолог	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), почек, тазобедренных суставов Эхокардиография Нейросонография (УЗИ головного мозга) Аудиологический скрининг**
2 мес	Педиатр	Общий анализ крови Общий анализ мочи Аудиологический скрининг**
3 мес	Педиатр, травматолог-ортопед	Аудиологический скрининг**
4 мес	Педиатр	-
5 мес	Педиатр	-
6 мес	Педиатр	-
7 мес	Педиатр	-
8 мес	Педиатр	-
9 мес	Педиатр	-
10 мес	Педиатр	-
11 мес	Педиатр	-
12 мес	Педиатр, невролог, детский хирург, оториноларинголог, травматолог-ортопед, офтальмолог	Общий анализ крови Общий анализ мочи Электрокардиография
1 год 3 мес	Педиатр	-
1 год 6 мес	Педиатр	-
2 года	Педиатр, детский стоматолог, детский психиатр	Скрининг на выявление группы риска возникновения или наличия нарушений психического развития
3 года	Педиатр, невролог, детский хирург, детский стоматолог, офтальмолог, оториноларинголог, акушер-гинеколог***, детский уролог-андролог ***	Общий анализ крови Общий анализ мочи
4 года	Педиатр, детский стоматолог	-
5 лет	Педиатр, детский стоматолог	-

Возрастные периоды, в которые проводятся профилактические медицинские осмотры несовершеннолетних	Осмотры врачами-специалистами	Лабораторные, функциональные и иные исследования
6 лет	Педиатр, невролог, детский хирург, детский стоматолог, травматолог-ортопед, офтальмолог, оториноларинголог, детский психиатр, акушер-гинеколог***, детский уролог-андролог***, детский эндокринолог	Общий анализ крови Общий анализ мочи Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), почек Эхокардиография Электрокардиография
7 лет	Педиатр, невролог, детский стоматолог, офтальмолог, оториноларинголог	Общий анализ крови Общий анализ мочи
8 лет	Педиатр, детский стоматолог	–
9 лет	Педиатр, детский стоматолог	–
10 лет	Педиатр, невролог, детский стоматолог, детский эндокринолог, травматолог-ортопед, офтальмолог	Общий анализ крови Общий анализ мочи
11 лет	Педиатр, детский стоматолог	–
12 лет	Педиатр, детский стоматолог	–
13 лет	Педиатр, детский стоматолог, офтальмолог	–
14 лет	Педиатр, детский стоматолог, детский уролог-андролог***, акушер-гинеколог***, психиатр подростковый	–
15 лет	Педиатр, детский хирург, детский стоматолог, детский уролог-андролог***, детский эндокринолог, невролог, травматолог-ортопед, офтальмолог, оториноларинголог, акушер-гинеколог***, психиатр подростковый	Общий анализ крови Общий анализ мочи Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) Ультразвуковое исследование почек Электрокардиография
16 лет	Педиатр, детский хирург, детский стоматолог, детский уролог-андролог***, детский эндокринолог, невролог, травматолог-ортопед, офтальмолог, оториноларинголог, акушер-гинеколог***, психиатр подростковый	Общий анализ крови Общий анализ мочи
17 лет	Педиатр, детский хирург, детский стоматолог, детский уролог-андролог***, детский эндокринолог, невролог, травматолог-ортопед, офтальмолог, оториноларинголог, акушер-гинеколог***, психиатр подростковый	Общий анализ крови Общий анализ мочи Электрокардиография

Примечание. <*> — неонатальный скрининг проводится детям в возрасте до 1 мес включительно при отсутствии сведений о его проведении. <***> — аудиологический скрининг проводится детям в возрасте до 3 мес включительно при отсутствии сведений о его проведении. <****> — медицинский осмотр врача детского уролога-андролога проходят мальчики, врача акушера-гинеколога — девочки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Баландина О.В., Бондарь Е.А., Власов В.В. и др. *Расстройства аутистического спектра: клинические рекомендации*. — М.: Минздрав России; 2024. — 98 с. [Balandina OV, Bondar' EA, Vlasov VV, et al. *Rasstroistva autisticheskogo spektra: Clinical guidelines*. Moscow: Ministry of Health of Russia; 2024. 98 p. (In Russ).]
2. Устинова Н.В., Намазова-Баранова Л.С. Роль педиатра в раннем определении риска развития, диагностике и медицинском сопровождении детей с расстройствами аутистического спектра // *Вопросы современной педиатрии*. — 2021. — Т. 20. — № 2. — С. 116–121. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i2.2255> [Ustinova NV, Namazova-Baranova LS. Role of Pediatrician in Early Risk Evaluation, Diagnosis and Management of Children with Autism Spectrum Disorders. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(2):116–121. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i2.2255>]
3. Баранов А, Намазова-Баранова Л, Албитский В, et al. The Russian Child Health Care System. *J Pediatr*. 2016;177S:S148–S155. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.04.052>
4. ВОЗ. Аутизм: информационный бюллетень. 15.11.2023 // *Всемирная организация здравоохранения: официальный сайт*. [WHO. Autism: Fact sheets. November 15, 2023. In: *World Health Organization: Official website*. (In Russ).] Доступно по: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>. Ссылка активна на 25.10.2024.