



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

2021 / том 18 / № 3

Online версия журнала
www.pedpharma.ru



2021

В будущее без аллергии!



ЧАСТИЧНО
РАСЩЕПЛЕННЫЙ
БЕЛОК

УНИКАЛЬНЫЙ
КОМПЛЕКС
ПРЕБИОТИКОВ

С РОЖДЕНИЯ



Снижает риск возникновения аллергии на БКМ* и способствует формированию пищевой толерантности.

Это позволит ребенку употреблять молочные продукты в будущем.

* Белки коровьего молока. Грудное молоко – лучшее питание для детей раннего возраста. Информация только для сотрудников здравоохранения.

Педиатрическая фармакология



Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2003 г.

Выходит один раз в два месяца

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

www.pedpharma.ru

Учредитель

Общероссийская общественная организация «Союз педиатров России»

Главный редактор

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

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

Научные редакторы

Макинтош Д. (Лондон,

Великобритания), проф.;

Петтоэлло-Мантовани М. (Фоджия, 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

Сухачева Е.Л., 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 (916) 650-03-48

Адрес редакции

117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 81,

корп. 1, этаж 2, помещ. № XLIX, офис 2–8

Тел.: +7 (499) 132-02-07,

+7 (916) 650-07-42

E-mail: pedpharm@spr-journal.ru

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

Редакционный совет

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

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

Бакулев А.Л. (Саратов), д.м.н., проф.

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

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

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

Богомилский М.Р. (Москва), д.м.н., проф., чл.-корр. РАН

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

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

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

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

Вурал М. (Стамбул, Турция), проф.

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

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

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

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

Ковтун О.П. (Екатеринбург), д.м.н., проф., чл.-корр. РАН

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

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

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

Круглова Л.С. (Москва), д.м.н., доцент

Лобзин Ю.В. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф., акад. РАН

Макарова С.Г. (Москва), д.м.н.

Маслова О.И. (Москва), д.м.н., проф.

Местрович Ю. (Сплит, Хорватия), проф.

Мурашкин Н.Н. (Москва), д.м.н., доцент

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

Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Пашков А.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Поп Т. (Клуж-Напока, Румыния), проф.

Рахманина Н. (Вашингтон, США), проф.

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

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

Саввина Н.В. (Якутск), д.м.н., проф.

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

Сомех Э. (Холон, Израиль), проф.

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

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

Турти Т.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

Уварова Е.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

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

Хой Х. (Дублин, Ирландия), проф.

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

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

Издатель

Издательство «ПедиатрЪ»

117335, г. Москва,

ул. Вавилова, д. 81, корп. 1,

этаж 2, помещ. № XLIX, офис 2–8

www.spr-journal.ru

Тел.: +7 (499) 132-02-07,

+7 (916) 650-07-42



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

Отпечатано ООО «Буки Веди».
117246, г. Москва, проезд Научный, д. 19,
этаж 2, ком. 6Д, офис. 202; тел.: (495) 926-63-96,
www.bukivedi.com, info@bukivedi.com

Знаком информационной продукции не маркируется.

Дата выхода в свет 30.04.2021

Тираж 3000 экземпляров.

Подписной индекс в каталоге «Почта России» — П4902. Свободная цена.



ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ТОМ 18/ № 3/ 2021

СОДЕРЖАНИЕ

ОБРАЩЕНИЕ К ЧИТАТЕЛЯМ

- 213 Л.С. Намазова-Баранова

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 214 П.С. Аримова, Л.С. Намазова-Баранова, Ю.Г. Левина, В.Г. Калугина, Е.А. Вишневая, Е.Ю. Харитонова
**МОБИЛЬНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ДОСТИЖЕНИИ И ПОДДЕРЖАНИИ КОНТРОЛЯ АСТМЫ У ДЕТЕЙ:
ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ ЧАТ-БОТА MEDQUIZBOT**

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- 221 В.Ю. Альбицкий, С.А. Шер
БОРЬБА С ОСТРЫМИ КИШЕЧНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ СРЕДИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ СССР (1930–1940 ГГ.)

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- 227 Ю.С. Коркина, Т.Т. Валиев
L-АСПАРАГИНАЗА: НОВОЕ ОБ ИЗВЕСТНОМ ПРЕПАРАТЕ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- 233 Л.С. Намазова-Баранова, Е.А. Вишнёва, Д.С. Чемакина, Г.А. Новик, М.А. Ткаченко,
Л.Р. Селимзянова, А.А. Алексеева, Ю.Г. Левина, К.Е. Эфендиева, В.Г. Калугина, Е.А. Добрынина
**СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИЕТОТЕРАПИИ АЛЛЕРГИИ К БЕЛКАМ КОРОВЬЕГО МОЛОКА
У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА**
- 239 Т.Е. Привалова, О.В. Суровцева, Д.В. Андриянов
**ПРЕИМУЩЕСТВА ГЕНДЕРНО-НЕЙТРАЛЬНОЙ СТРАТЕГИИ ВАКЦИНАЦИИ
ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ИСКОРЕНЕНИЯ ВПЧ-ИНФЕКЦИИ В ЦЕЛОМ.
АКТУАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ВПЧ В МИРЕ**

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- 245 А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, Р.М. Хаитов, Н.И. Ильина, О.М. Курбачева, О.П. Ковтун,
Г.А. Новик, С.Г. Макарова, Е.А. Вишнёва, Л.Р. Селимзянова, Д.С. Чемакина,
А.А. Алексеева, Ю.Г. Левина, К.Е. Эфендиева, Е.А. Добрынина, Т.Е. Привалова, М.А. Сновская
СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ С ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

- 264 **ЕЖЕГОДНЫЙ КОНГРЕСС АМЕРИКАНСКОЙ АКАДЕМИИ НЕВРОЛОГИИ (AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY)**
- 270 **ЭСКИЗЫ ДЕТСКОГО ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА: ЧАСТЫЕ ПРИЧИНЫ АБДОМИНАЛЬНОЙ БОЛИ У ДЕТЕЙ**
- 272 **ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ И ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ**

НОВОСТИ

- 275 **ПРАВИТЕЛЬСТВО УТВЕРДИЛО ПОРЯДОК ПОМОЩИ ДЕТЯМ ЗА СЧЕТ СРЕДСТВ ФОНДА «КРУГ ДОБРА»**
- 275 **ЕМА РЕКОМЕНДУЕТ РАЗРЕШИТЬ ГЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ТЕРАПИИ РЕДКОГО НАСЛЕДСТВЕННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ**
- 276 **МИНЗДРАВ РФ ОДОБРИЛ ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА СЕКУКИНУМАБ ДЛЯ ДЕТЕЙ С ПСОРИАЗОМ**
- 277 **НОВЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ОТ 6 ЛЕТ И СТАРШЕ**

ПАМЯТИ КОЛЛЕГИ

- 278 **ПАМЯТИ ГАЛИНЫ ВЛАДИМИРОВНЫ РИМАРЧУК**

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

Saygitov 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

Sukhacheva E.L.,
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 (916) 650-03-48

Correspondence address

Office 2–8, Unit № XLIX, 81-1
Vavilova Street, 2nd floor, 117335,
Moscow, Russian Federation
Phone: +7 (499) 132-02-07,
+7 (916) 650-07-42
pedpharm@spr-journal.ru

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

Editorial board

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

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

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

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

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

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

Bogomilsky M.R. (Moscow), PhD, professor,
corresponding member of RAS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lobzin Yu.V. (St. Petersburg), PhD, professor,
academician of RAS

Makarova S.G. (Moscow), PhD, assistant professor

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Savvina N.V. (Yakutsk), PhD, professor

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

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

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

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

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,
assistant professor

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

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

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

Publishing group

«Paediatrician» Publishers LLC
Office 2–8, Unit № XLIX,
81-1 Vavilova Street, 2nd floor,
117335, Moscow, Russian Federation
www.spr-journal.ru
Phone: +7 (499) 132-02-07,
+7 (916) 650-07-42



Mass media registration certificate dated
December 15 2005.

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

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

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

Printed at Buki Vedi Printing House,
19 Nauchny proezd, Moscow, Russia, 117246;
tel.: +7 (495) 926-63-96,
www.bukivedi.com, info@bukivedi.com.

Signed for printing 30.04.2021

Circulation 3000 copies.

Subscription indices are in catalogue «Pochta
Rossii» П4902. Free price.



EDITOR'S NOTE

- 213 Leyla S. Namazova-Baranova

ORIGINAL ARTICLES

- 214 Polina S. Arimova, Leyla S. Namazova-Baranova, Julia G. Levina, Vera G. Kalugina, Elena A. Vishneva, Ekaterina Yu. Kharitonova
MOBILE TECHNOLOGIES IN ACHIEVING AND MAINTAINING ASTHMA CONTROL IN CHILDREN: FIRST RESULTS OF MEDQUIZBOT CHAT BOT

HEALTHCARE MANAGEMENT

- 221 Valery Yu. Albitskiy, Stella A. Sher
THE STRUGGLE AGAINST ACUTE ENTERIC INFECTIONS AMONG CHILDREN IN SOVIET RUSSIA (1930–1940)

CLINICAL CASE

- 227 Yuliya S. Korkina, Timur T. Valiev
L-ASPARAGINASE: NEW ABOUT WELL-KNOWN DRUG

REVIEW

- 233 Leyla S. Namazova-Baranova, Elena A. Vishneva, Daria S. Chemakina, Gennady A. Novik, Mikhail A. Tkachenko, Lilia R. Selimzyanova, Anna A. Alexeeva, Yuliya G. Levina, Kamilla E. Efendieva, Vera G. Kalugina, Elena A. Dobrynina
CURRENT METHODS OF DIETOTHERAPY OF COW'S MILK PROTEIN ALLERGY IN INFANTS
- 239 Tatiana E. Privalova, Olga V. Surovtseva, Dmitry V. Andriyanov
BENEFITS OF GENDER-NEUTRAL VACCINATION STRATEGY FOR THE PREVENTION OF HPV-ASSOCIATED DISEASES AND THE ERADICATION OF HPV INFECTION IN GENERAL. CURRENT STATE OF HPV VACCINATION IN THE WORLD

REVIEW CLINICAL RECOMMENDATIONS

- 245 Alexander A. Baranov, Leyla S. Namazova-Baranova, Rakhim M. Khaitov5, Natalia I. Il'ina, Oksana M. Kurbacheva, Olga P. Kovtun, Gennady A. Novik, Svetlana G. Makarova, Elena A. Vishneva, Lilia R. Selimzyanova, Daria S. Chemakina, Anna A. Alexeeva, Yuliya G. Levina, Kamilla E. Efendieva, Elena A. Dobrynina, Tatyana E. Privalova, Marina A. Snovskaya
MODERN PRINCIPLES OF MANAGING CHILDREN WITH FOOD ALLERGIES

SHORT REPORTS

- 264 **ANNUAL CONGRESS OF AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY**
- 270 **SKETCHES OF PEDIATRIC GASTROENTEROLOGIST: COMMON CAUSES OF ABDOMINAL PAIN IN CHILDREN**
- 272 **FEATURES OF CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS AND FOOD ALLERGIES MANAGEMENT**

NEWS

- 275 **THE GOVERNMENT CONFIRMED THE PROCEDURE OF MEDICAL HELP FOR CHILDREN AT THE EXPENSE OF THE "CIRCLE OF GOOD" FUND**
- 275 **EMA RECOMMENDS ENABLING GENE THERAPY FOR TREATMENT OF RARE HEREDITARY DISEASE**
- 276 **MINISTRY OF HEALTH OF THE RUSSIAN FEDERATION HAS APPROVED SECUKINUMAB ADMINISTRATION FOR CHILDREN WITH PSORIASIS**
- 277 **NEW DRUG FOR TREATMENT OF HIV IN CHILDREN AGED FROM 6 AND OLDER**

IN MEMORY OF

- 278 **IN MEMORY OF GALINA VLADIMIROVNA RIMARCHUK**

ОБЩИЕ УСИЛИЯ

ОБЩИЙ УСПЕХ

Дупиксент® – таргетный биологический препарат для терапии неконтролируемого атопического дерматита среднетяжелого и тяжелого течения¹

Одобен к применению у детей со среднетяжелым и тяжелым атопическим дерматитом с 6 лет¹

Дупиксент® – биологический препарат, ингибирующий функции одновременно двух ключевых **цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-13**, играющих роль в **патогенезе астмы**^{1,2}

T2-АСТМА³

Дупиксент® 
(дупилумаб)

ПУТЬ К ДОЛГОСРОЧНОМУ КОНТРОЛЮ АСТМЫ⁴

В качестве дополнительной поддерживающей терапии для пациентов **старше 12 лет со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой¹**

СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ
ТЯЖЕЛЫХ ОБОСТРЕНИЙ

 **до 81%**

у пациентов с исходным уровнем **ЭОЗ>300 кл/мл**, получавших **дупилумаб в дозе 300 мг к2н** в сочетании с базисной терапией^{*2}

ПОЛНАЯ ОТМЕНА
ПГКС

 **у 48%**

пациентов, получавших **дупилумаб в дозе 300 мг к2н** в сочетании с базисной терапией^{*5}

УЛУЧШЕНИЕ ОФВ₁

 **до 480 мл**

к **52 неделе** по сравнению с исходным уровнем у пациентов, с **ЭОЗ>300 кл/мл**, получавших **дупилумаб в дозе 300 мг к2н** в сочетании с базисной терапией^{*4}

ЭОЗ – эозинофилы; **кл/мл** – клеток в микролитре; **к2н** – каждые 2 недели; **ПГКС** – пероральные глюкокортикостероиды; **ОФВ₁** – объем форсированного выдоха за первую секунду

* Базисная терапия включала в себя применение средних или высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов в сочетании с бета-2 агонистами и ПГКС у пациентов с гормонозависимой астмой

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® PY № ЛП-005440 от 04.04.2019 с изменениями от 16.04.2021 г. 2. Wenzel S, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. Lancet. 2016; 388: 31–44. 3. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020 GINA update Main Report, [Электронный ресурс] https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final_-_wms.pdf Дата доступа 17.02.2021. 4. Castro M, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. N Engl J Med. 2018; 378: 2486–2496. 5. Rabe KF, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. N Engl J Med. 2018; 378: 2475–2485.

Материал для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупилумаб). Регистрационный номер: ЛП-005440 от 04.04.2019 г. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Фармакологические свойства: дупилумаб – рекомбинантное человеческое моноклональное антитело (подтип IgG4) к α -субъединице рецептора интерлейкина-4. Фармакофармацевтическая группа: ингибиторы интерлейкина. Код АТХ: D11AH05. Показания к применению: атопический дерматит среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов от 6 лет и старше при недостаточном ответе на терапию топическими лекарственными препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению. Препарат Дупиксент® может применяться в монотерапии или одновременно с топическими лекарственными препаратами; в качестве дополнительной поддерживающей терапии бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов 12 лет и старше с эозинофильным фенотипом или у пациентов с гормонозависимой бронхиальной астмой, получающих пероральные глюкокортикостероиды. В качестве дополнительной поддерживающей терапии взрослых пациентов с плохо контролируемым тяжелым хроническим полипозным риносинуситом. Противопоказания: повышенная чувствительность к дупилумабу или любому из вспомогательных веществ препарата; детский возраст до 6 лет у пациентов с атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения, детский возраст до 12 лет для пациентов с бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения в связи с неустановленными эффективностью и безопасностью применения. С осторожностью: при беременности (только если ожидаемая польза превышает потенциальный риск для плода). Способ применения и дозы: препарат Дупиксент® вводится подкожно. Атопический дерматит: рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у взрослых пациентов состоит из начальной дозы 600 мг (2 инъекции по 300 мг) и введения далее 300 мг каждые две недели; в зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг еженедельно. Рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у пациентов с атопическим дерматитом в возрасте 6–17 лет: для пациентов с массой тела от 15 до 30 кг начальная доза – 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее по 300 мг каждые 4 недели, для пациентов с массой тела от 30 до 60 кг начальная доза – 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее по 200 мг каждые 2 недели; для пациентов с массой тела 60 кг и более начальная доза – 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее по 300 мг каждые 2 недели. Бронхиальная астма: рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у взрослых пациентов и детей (12 лет и старше): начальная доза – 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее по 200 мг каждые 2 недели, в зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг каждые 2 недели или начальная доза – 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее по 300 мг каждые 2 недели для пациентов с глюкокортикостероидозависимой бронхиальной астмой или с сопутствующим среднетяжелым или тяжелым атопическим дерматитом, при котором показано применение препарата Дупиксент®. Хронический полипозный риносинусит: начальная рекомендуемая доза для взрослых пациентов – 300 мг, далее 300 мг каждые 2 недели. В случае пропуска дозы пациент должен получить инъекцию как можно скорее и затем продолжить лечение в соответствии с назначенным ему режимом введения препарата. Побочное действие: наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с атопическим дерматитом, были конъюнктивит, бактериальный конъюнктивит, аллергический конъюнктивит, реакции в месте инъекции, герпес ротовой полости, эозинофилия, простой герпес, блефарит, зуд в глазах, синдром сухого глаза; наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с бронхиальной астмой, были эритема, отек и зуд в месте инъекции. Профиль нежелательных реакций у пациентов в возрасте 6 лет и старше со среднетяжелым и тяжелым атопическим дерматитом и у пациентов 12 лет и старше с бронхиальной астмой был сопоставим с таковым у взрослых. Частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом, были конъюнктивит, реакции и отек в месте инъекции.

SANOFI GENZYME 

Для работников здравоохранения.
Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция)
125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru
MAT-RU-2100577-1.1-06/2021

Дупиксент® 
(дупилумаб)



- Большой выбор медицинской литературы
- Низкие цены
- Удобная форма регистрации
- Разные варианты доставки
- Оперативная обратная связь
- Актуальные новости от Союза педиатров России

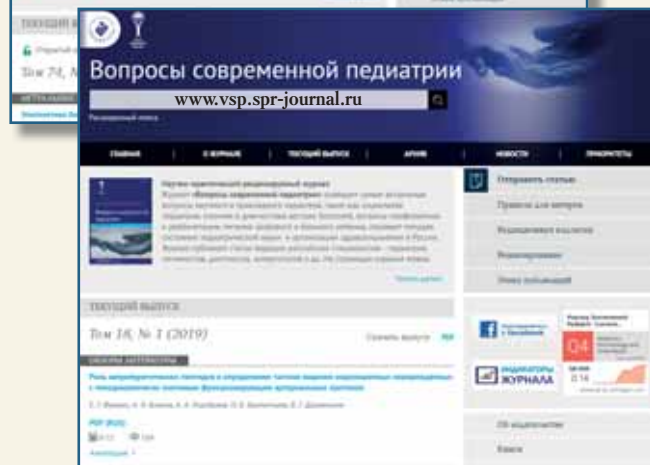
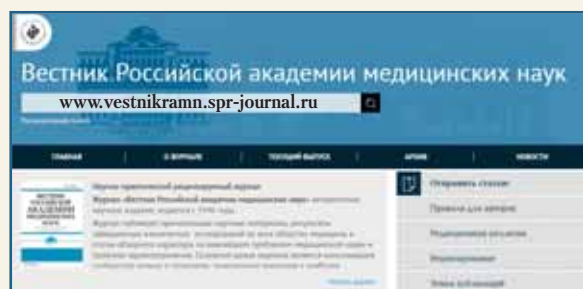
Электронная библиотека журналов издательства Союза педиатров России «ПедиатрЪ»

Приглашаем вас посетить новые сайты журналов издательства и оценить их преимущества.

- Электронные версии журналов в открытом доступе, за исключением последнего года выпуска журнала «Вестник российской академии медицинских наук»
- Возможность разместить статью на сайте с помощью электронной редакции
- Подписка на журналы последнего года выпуска (на статью, номер, год) — по ценам редакции

Преимущества для авторов журналов:

- полное соответствие сайтов журналов Издательства требованиям зарубежных реферативных баз данных (Scopus, Web of Science, PubMed и др.);
- присутствие журналов в различных базах данных, таких как РИНЦ, OCLC, WorldCat, Open Archives, iNeicon, Research Bible, Akademik Keys, Ciberleninka, VINITI RAN Referativnyi Zhurnal, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar и др.;
- размещение по желанию автора дополнительных материалов к статье (видео, презентации);
- все журналы входят в Перечень ВАК



+7 (499) 132-02-07
+7 (916) 650-01-27



sales@spr-journal.ru



www.spr-journal.ru



Уважаемые коллеги, дорогие друзья!

Вот и лето долгожданное наступило, природа расцвела, погода наладилась, люди стали немного чаще улыбаться. Эти чудесные летние месяцы мы с вами традиционно привыкли проводить с пользой — отдохнуть, сил физических поднабраться, да и самообразование подтянуть, от рутины немного отвлечься, изучить давно отложенные «на потом» новые педиатрические книжицы, прослушать что-то из прошедших ранее вебинаров по самым актуальным темам детского здравоохранения, изучить новые интересные клинические случаи, да и просто пообщаться в спокойной обстановке с коллегами и друзьями.

На этот случай в свежем номере нашего журнала мы приготовили новые материалы по правилам ведения детей с пищевой аллергией, в том числе к БКМ, про использование инновационных мобильных технологий в педиатрии и давно известного препарата в детской онкогематологии, а также исторический очерк и дайджест последних новостей из разных частей света.

Но этим летом полностью расслабиться — увы! — не получится, ведь пандемия COVID-19 продолжает бить все мыслимые и немыслимые антирекорды. И это означает, что надо вновь засучить рукава, продолжая активно внедрять то, что для нас, педиатров, привычнее всего — наши традиционные профилактические технологии, имя которым — вакцинация.

Да, новая коронавирусная инфекция как будто специально была послана человечеству, чтобы напомнить про ценность вакцинации. Вот первая волна пандемии с господствовавшим тогда «уханьским» типом SARS-CoV-2 подготовила почву, чтобы при появлении вакцин люди начали прививаться, но не тут-то было. С момента, когда вакцины стали доступны для защиты людей в разных странах мира, резко возросло число тех, кто вакцинироваться не захотел. За первой волной пришла вторая, вызванная более заразными и более тяжелыми в плане клинических проявлений типами вируса, но коллективный иммунитет был достигнут в очень небольшом числе стран. Сейчас нас накрыла третья волна, с вновь изменившимися типами вируса, с еще более тяжелым течением болезни и резким «омоложением» болеющих. Может, хоть сейчас люди одумаются и начнут активно прививаться?! Посмотрим, как говорится, время покажет!

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 ЦКБ РАН,
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

213

Dear colleagues and friends!

Finally, the long-awaited summer has come, the nature has blossomed, the weather has improved, people have started to smile a little bit more often. We usually use these wonderful summer months to relax, to recover strength, for self-education, and to distract from the routine, to study postponed new pediatric books, to listen something from previous webinars on the most relevant topics of children's health, to study new interesting clinical cases, and just to communicate in relaxed atmosphere with our colleagues and friends.

In this case, we prepared new materials on the management of children with food allergies, including cow's milk protein allergy, on the use of innovative mobile technologies in pediatrics and long-known drug in pediatric oncohematology, as well as historical essay and digest of recent news from different parts of the world in the latest issue of our journal.

But actually, we could not completely relax this summer due to the COVID-19 pandemic that continues to break all possible and impossible anti-records. It means that it is necessary to roll up our sleeves again and continue to actively implement what is most familiar for us as pediatricians – preventive technologies such as vaccination.

The new coronavirus infection seemed to have been specifically sent to humanity to remind us of the value of vaccination. The first wave of pandemic with the dominant “Wuhan” type of SARS-CoV-2 set the stage so people could start vaccination as soon as vaccines appeared, but it did not work. Antivaxers numbers are growing exponentially since vaccines became available to protect people around the world. Then the second wave came, it was caused by more contagious and more severe virus types (in terms of clinical manifestations), however, collective immunity was achieved in the very small number of countries. Now there is the third wave with new virus types, with even more severe disease course and with younger patients. Maybe at least now people change their minds and start to vaccinate actively?! Well, we'll see!

Sincerely,
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 Research Institute of pediatrics and children's health in Central Clinical Hospital
of the Russian Academy of Sciences, 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

П.С. Аримова¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, Ю.Г. Левина^{1, 2}, В.Г. Калугина¹,
Е.А. Вишнева^{1, 2}, Е.Ю. Харитоновна²

¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
Москва, Российская Федерация

³ Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
Белгород, Российская Федерация

Мобильные технологии в достижении и поддержании контроля астмы у детей: первые результаты работы чат-бота MedQuizBot

Автор, ответственный за переписку:

Аримова Полина Сергеевна, врач аллерголог-иммунолог консультативного отделения НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН

Адрес: 117593, Москва, Фотиевой д. 10, с. 1, тел.: +7 (499) 400-47-33 e-mail: polinaarimova@gmail.com

Обоснование. Для достижения и поддержания контроля над бронхиальной астмой (БА) применяются противовоспалительная терапия, а также мониторинг показателей дыхательной функции. Для этой цели могут использоваться телемедицинские технологии, которые стали особенно востребованы в период пандемии COVID-19. **Цель исследования** — проанализировать эффективность работы мобильной технологии мониторинга БА MedQuizBot, оценить приверженность пациентов использованию инструментов самоконтроля с помощью бота и без него, удовлетворенность работой бота. **Методы.** Проведено 6-месячное проспективное наблюдательное сравнительное исследование у пациентов с БА от 4 до 17 лет, разделенных на две группы: пациенты, использовавшие MedQuizBot, и пациенты, применявшие средства самостоятельного мониторинга в другой удобной для них форме. Пациенты должны были ежедневно вносить данные пикфлоуметрии, ежемесячно проходить тесты по контролю над астмой. С помощью чат-бота пациенты имели возможность дистанционно общаться с врачом. **Основные показатели исследования:** определение эффективности использования MedQuizBot у пациентов с БА посредством оценки приверженности инструментам самоконтроля при применении бота. **Дополнительные показатели исследования:** оценка удовлетворенности пациентов работой MedQuizBot и определение уровня контроля БА по результатам полученных данных. **Результаты.** MedQuizBot использовал 41 пациент, в группе контроля оказалось 27 человек. Пациенты, использовавшие бот, чаще отвечали на вопросы теста по контролю над астмой. Пациенты > 12 лет заполняли тест по контролю над астмой реже детей младшего возраста: АСТ в среднем был заполнен 1,5 раза, САСТ — 1,8 раз. С помощью новой технологии данные пикфлоуметрии вносили 51% пациентов, пациенты из группы контроля так и не начали вести дневник пикфлоуметрии. Пациенты < 12 лет, заполнявшие тест с родителями, вносили показания пикфлоуметрии в 7 раз чаще подростков. У 70% пациентов астма контролировалась. В период самоизоляции на фоне пандемии COVID-19, а также в сезон цветения деревьев данные вносились в систему в 2,5 раза чаще, чем в другие периоды 2020 г. Пациенты отметили удобство MedQuizBot и согласились бы использовать его снова. **Заключение.** MedQuizBot эффективен в достижении контроля над БА преимущественно в период потребности в нем — при недостаточном контроле над болезнью (воздействия пыльцевых аллергенов, острых респираторных инфекций, во время ограничения доступности медицинской помощи).

Ключевые слова: бронхиальная астма, телемедицина, мобильные технологии, контроль бронхиальной астмы, АСТ, САСТ, пикфлоуметрия

Выражение признательности: выражается благодарность Аримову Сергею Гурьевичу за техническую помощь в создании чат-бота «Medquizbot».

Для цитирования: Аримова П.С., Намазова-Баранова Л.С., Левина Ю.Г., Калугина В.Г., Вишнева Е.А., Харитоновна Е.Ю. Мобильные технологии в достижении и поддержании контроля астмы у детей: первые результаты работы чат-бота MedQuizBot. *Педиатрическая фармакология*. 2021;18(3):214–220. doi: 10.15690/pf.v18i3.2279

ОБОСНОВАНИЕ

Согласно отчету Глобальной сети Астмы (The Global Asthma Network), в настоящее время около 350 млн человек в мире страдают бронхиальной астмой (БА), 14 % из них — дети [1, 2]. Во всем мире отмечается рост числа аллергических заболеваний: Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) к 2025 г. прогнозирует, что до 400 млн человек будут страдать БА [3]. В 2018 г., по данным Центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control

and Prevention, CDC, США) от БА страдало 5,5 млн детей в возрасте до 18 лет (7,5%) в США [4]. По данным официальной статистики Министерства здравоохранения Российской Федерации, общий уровень заболеваемости БА в России в возрастных периодах 0–14 и 15–17 лет в 2017 г. составил 1028,6 и 2095,2 на 100 тыс. детского населения (1 и 2%) соответственно [5].

Основной целью лечения пациентов с БА является достижение контроля над болезнью [1, 2]. Концепция контроля занимает центральное место во всех руковод-

ствах по астме, и уровень контроля определяется как степень выраженности симптомов болезни, отмечающихся у пациента, на фоне проводимой базисной терапии [1, 5]. Для достижения этой цели применяются поддерживающая противовоспалительная фармакотерапия, а также постоянный мониторинг астмы. Последний включает в себя контрольные оценки симптомов и факторов риска, основанные на субъективных показателях (например, дневные и ночные симптомы) и более объективных, таких как пикфлоуметрия, функция внешнего дыхания, определение оксида азота в выдыхаемом воздухе и тестирование с помощью специально разработанных опросников: АСТ (asthma control test) — тест по контролю над астмой и САСТ (children asthma control test) — тест по контролю над астмой у детей [6]. Важную роль играет поддержание самоконтроля пациентов с помощью тех же инструментов.

Несмотря на широкое распространение рекомендаций, более чем у 50% пациентов детского возраста астма контролируется недостаточно [7]. При этом самостоятельный мониторинг симптомов редко используется пациентами, которые наблюдаются педиатрами в поликлиниках по месту жительства.

Методы телемедицинских технологий в здравоохранении могут решить ряд задач длительного и регулярного мониторинга БА, способствуя достижению контроля над заболеванием и улучшению качества жизни [8]. Сегодня имеются мобильные приложения, сайты для пациентов, способные оценивать факторы окружающей среды, включая уровень аллергенов, симптомы заболевания, качество жизни пациентов, показатели функции внешнего дыхания. Также существуют регистры

пациентов с тяжелой астмой. Активное внедрение перечисленных технологий в практику уже демонстрирует их клиническую и экономическую эффективность [9, 10]. В ранее опубликованном исследовании по применению телемедицинских технологий с использованием регистра у детей с БА тяжелого течения на фоне базисной терапии омализумабом отмечалось улучшение качества жизни и контроля над астмой у пациентов [11]. С другой стороны, существуют и противоположные данные. В Кокрейновском обзоре 2011 г. не было выявлено значимого улучшения качества жизни пациентов или сокращения количества посещений отделений неотложной помощи при использовании телемедицинских технологий, однако отмечалось снижение числа госпитализаций по поводу обострений БА у пациентов с тяжелой формой заболевания [12]. Вместе с тем, телемедицинские технологии в педиатрической практике способствуют улучшению качества и скорости оказания медицинских услуг, а также уменьшению посещений врача и госпитализаций, «сокращают расстояние» между больным и врачом [13].

Наиболее актуальным на сегодняшний день представляется решение задачи проектирования, разработки и внедрения отечественных мобильных телемедицинских систем для контроля над астмой у детей. Особенно необходимой данная технология оказалась в связи со вспышкой пандемии COVID-19 (COrona Virus Disease 2019, новая коронавирусная инфекция) в мире в 2020 г., которая привела к ограничению количества визитов пациентов в клиники. Период пандемии, самоизоляция, переход на дистанционное обучение и удаленную работу привели к стремительному росту потребности

Polina S. Arimova¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, Julia G. Levina^{1, 2}, Vera G. Kalugina¹, Elena A. Vishneva^{1, 2}, Ekaterina Yu. Kharitonova²

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation

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

³ Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

Mobile Technologies in Achieving and Maintaining Asthma Control in Children: First Results of MedQuizBot Chat Bot

Background. Anti-inflammatory therapy is used to achieve and maintain asthma control, as well as respiratory function indicators monitoring. Telemedicine technologies can be used for this purpose, and it became particularly essential during the COVID-19 pandemic. **Objective. The aim of the study** is to analyze efficacy of the mobile technology MedQuizBot for asthma monitoring, to estimate patient compliance to use such instruments of self-control via the bot and without it, and bot's functioning satisfaction.

Methods. 6-month prospective observational comparative study in patients with asthma from 4 to 17 years old was conducted. All patients were divided into two groups: patients who have used MedQuizBot and patients who have used any other self-control tools. Patients had to enter peakflowmetry data daily and undergo asthma control tests monthly. Patients were able to communicate with their doctor remotely via the chat bot. **Main study indicators:** determining the efficacy of MedQuizBot in patients with asthma by estimating the compliance to self-control tools at using the bot. **Secondary study indicators:** estimation of patients satisfaction on using the MedQuizBot and determination of level of asthma control due to the obtained data results. **Results.** 41 patients have used MedQuizBot, 27 patients were in the control group. Patients who used the bot more often answered asthma control test questions. Patients over 12 years old have completed the asthma control test less often than young children: ACT was filled on average in 1.5 times, CACT — 1.8 times. 51% of patients filled in data on peakflowmetry via the new technology, patients from control group did not start the peakflowmetry diary. Patients under 12 years old, who filled up the test with their parents, has entered peakflowmetry data 7 times more often than adolescents. The asthma was under control in 70% of patients. The data was entered into the system 2.5 times more often during the lockdown period due to COVID-19 pandemic and during the tree flowering season in comparison to other periods of 2020. Patients noted the usability of the MedQuizBot and agreed to use it in future. **Conclusion.** MedQuizBot is effective in achieving asthma control mainly during the period of need — in case of insufficient control over the disease itself (exposure to pollen allergens, acute respiratory diseases), during the limitations in medical care availability.

Keywords: asthma, telemedicine, mobile technologies, asthma control, ACT, CACT, peakflowmetry

For citation: Arimova Polina S., Namazova-Baranova Leyla S., Levina Julia G., Kalugina Vera G., Vishneva Elena A., Kharitonova Ekaterina Yu. Mobile Technologies in Achieving and Maintaining Asthma Control in Children: First Results of MedQuizBot Chat Bot. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2021;18(3):214–220. doi: 10.15690/pf.v18i3.2279

в телемедицинских технологиях для осуществления удаленных консультаций и дистанционного наблюдения за состоянием здоровья пациентов. Кроме того, в период пандемии COVID-19 для усовершенствования процесса применения телемедицинских технологий появилась необходимость дополнительно провести анализ удовлетворенности их использованием и оценку приверженности к ним пациентов. Первый случай заболевания COVID-19 в Москве был зарегистрирован 2 марта. С 29 марта по 9 июня 2020 г. в столице действовал режим самоизоляции, что способствовало ограничению доступности плановых визитов пациентов с БА в клинику.

Цель исследования

Разработать и проанализировать эффективность работы мобильной технологии мониторинга БА, оценить приверженность пациентов ее использованию, а также удовлетворенность больных БА и их родителей работой данной системы.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное наблюдательное сравнительное исследование двух групп пациентов детского возраста от 4 до 17 лет с установленным диагнозом «бронхиальная астма», наблюдающихся в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН. Группы сформированы в результате отказа части пациентов использовать чат-бот. Таким образом, 41 пациент, применявший мобильную технологию, составил основную группу, 27 человек — контрольную группу.

Тяжесть течения астмы и соответствующую ей ступень терапии (контроля) определяли согласно критериям Глобальной стратегии по достижению контроля над астмой GINA (Global Initiative for Asthma) 2020 г.

В НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН была разработана технология телемониторинга — создан бот MedQuizBot. Для осуществления дистанционного наблюдения за состоянием здоровья всем пациентам старше 12 лет или их родителям/опекунам (в случае возраста пациента < 12 лет) при очередном плановом визите к врачу аллергологу-иммунологу было предложено подключиться к чат-боту MedQuizBot через мессенджер Telegram.

С 23 марта по 26 сентября 2020 г. бот ежедневно общался с пациентами, накапливая данные по пикфлоуметрии (техника отработана на приеме у врача), дневным и ночным симптомам астмы, потребности в препаратах «скорой помощи», напоминал о необходимости приема базисной терапии. Пациенты получали сообщения 2 раза в день, в утреннее и вечернее время. Каждые 4 нед бот проводил тест по контролю над астмой среди пациентов (CACT — для детей с 4 до 11 лет, ACT — для детей 12 лет и старше). При получении результата 19 баллов и ниже у всех пациентов и их родителей дополнительно уточняли сведения о наличии и характере симптомов, о препаратах для ежедневного применения, проводилась оценка правильности техники ингаляций и соблюдения режима лечения. Все полученные данные регулярно автоматически передавались лечащему врачу по электронной почте в виде графиков пикфлоуметрии, таблиц с результатами теста и сообщениями от пациентов с вопросами о приеме препаратов «скорой помощи» и симптомах заболевания.

Пациентам, отказавшимся от применения бота, было рекомендовано ежедневно вести дневник пикфлоуметрии и заполнять опросник ACT/CACT каждые 4 нед в любой удобной для них форме.

Анализ эффективности технологии проводился по результатам сравнения данных о приверженности инструментам самоконтроля (ACT/CACT и ежедневной пикфлоуметрии) пациентов разных групп

Для оценки удовлетворенности пациентов и их родителей технологией MedQuizBot было проведено итоговое анкетирование с помощью специально составленного опросника.

Условия проведения исследования

Исследование проводилось на базе консультативного отделения консультативно-диагностического центра НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН (Москва) в период с марта по сентябрь 2020 г. Все пациенты, участвовавшие в исследовании, ранее были обследованы в клинике и регулярно наблюдались у врача аллерголога-иммунолога. Подключение к чат-боту происходило через собственные смартфоны пациентов и/или их родителей/опекунов с помощью ссылки из мессенджера Telegram. Чат-бот доступен для смартфонов (различных платформ). Сведения от пациентов автоматически передавались на электронную почту лечащего врача, где хранились в обезличенном виде.

Критерии соответствия

Критерии включения: пациенты от 4 до 17 лет включительно с установленным диагнозом «бронхиальная астма» различной степени тяжести и контроля.

Критерии исключения: хронические заболевания дыхательных путей, которые могли бы ухудшать течение БА (например, врожденные пороки развития, муковисцидоз, бронхоэктазы, первичный иммунодефицит).

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Определить эффективность использования технологии MedQuizBot у пациентов с БА разной степени тяжести, оценив приверженность инструментам самоконтроля при ее применении.

Дополнительные показатели исследования

Оценить удовлетворенность пациентов работой мобильной технологии MedQuizBot, определить уровень контроля БА по результатам данных, полученных с помощью этой технологии.

Статистические процедуры

Статистические методы

База данных, полученных в ходе исследования, была сформирована в Microsoft Excel, в рамках статистического пакета которого проводилась статистическая обработка результатов. При описании количественных показателей использовались среднее арифметическое (M (min ; max)), медиана (Me (25-й; 75-й перцентили)). Для выборок с бинарными значениями приводились численные значения и проценты. Для сравнения групп по качественным показателям использовался точный критерий Фишера. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Тема научно-исследовательской работы была одобрена локальным этическим комитетом в рамках утверждения плана научных работ научно-техническим советом ЦКБ РАН. Протокол заседания ЛЭК № 131 от 01.02.2019.

При формировании базы исследования данные участвовавших пациентов были деперсонализированы. Безопасность персональных данных при использовании

чат-бота обеспечивалась персональными секретным логином и паролем, необходимыми для связи с ботом.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика участников исследования

Из 68 пациентов, получивших рекомендацию использовать чат-бот для дистанционного контроля болезни, 41 пациент согласился принять участие (основная группа). Остальные 27 человек составили группу контроля, отказавшись от использования бота по разным причинам: не смогли установить приложение Telegram на телефон, родственники ребенка в силу возраста плохо владеют современными смартфонами, отсутствие желания. В обеих группах большинство пациентов имели отягощенную наследственность по аллергическим болезням, половина описывали проявления атопии в виде пищевой аллергии или атопического дерматита на первом году жизни. В основной группе у большинства пациентов была диагностирована БА легкого персистирующего течения, в контрольной группе — легкая интермиттирующая (сезонная) астма (см. таблицу). Среди пациентов, использовавших бот, 12 получали лечение, соответствующее 1-й ступени терапии, 21 — 2-й ступени, 3 — 3-й ступени, 1 — 4-й ступени и 4 человека получали максимальный объем терапии, соответствующий 5-й ступени, включая генно-инженерный биологический препарат омализумаб.

Основные результаты исследования

За период наблюдения в среднем каждый пациент продолжал получать сообщения от бота в течение 26 нед. Тест по контролю над астмой прошли все участники, подключившиеся к боту, хотя бы 1 раз: САСТ — 26 человек (63%), АСТ — 15 человек (37%). Каждый пациент в среднем за все время ответил на АСТ/САСТ-тест 1,7 раз (*min* 1; *max* 6). С помощью мобильной технологии больше одного раза тест заполнили 19 человек (46%). Это достоверно выше, чем в группе контроля, в которой все участники заполнили тест однократно после первой рекомендации ($p = 0,0001$). Результаты свидетельствуют о недостаточной приверженности пациентов самомониторингу.

В основной группе два пациента с бронхиальной астмой легкого течения заполняли САСТ все 6 раз, т.е. каждый месяц; 3 — по 4 раза, 3 — по 3 раза, 3 — по 2 раза, остальные 15 человек заполнили тест только 1 раз. Всего САСТ был заполнен 49 раз.

Пациентами основной группы АСТ был заполнен 22 раза. 6 пациентов заполнили АСТ по 2 раза, остальные 9 — только по одному разу. Ни один человек не заполнил все 6 тестов.

Данные пикфлоуметрии вносил 21 пациент (51%), включенный в удаленный мониторинг, при этом дневник пикфлоуметрии, рекомендованный к ведению в любой другой форме, не вел ни один пациент из группы контроля.

При анализе частоты ответов по возрастам за все время наблюдения было выявлено, что пациенты младше 12 лет совместно с родителями вносили показания пикфлоуметрии в 7 раз чаще, чем подростки: 648 раз в группе до 12 лет, 89 раз в группе старше 12 лет. У 6 пациентов (29%) были зафиксированы показатели пиковой скорости выдоха (ПСВ) ниже должных значений хотя бы 1 раз за все время мониторинга, в среднем 110 ± 21 л/мин. Один пациент этой группы имел астму тяжелого течения, 5 — астму легкого течения. При оценке ПСВ в конце исследования у всех пациентов значения сохранялись на уровне 80% от должного и выше, несколько увеличившись по сравнению с первым месяцем исследования (120 ± 19 л/мин).

За все время использования бота 5 человек (12%) отправляли врачу вопросы об изменении состояния здоровья (появление кашля, приступа затрудненного дыхания, заложенности носа или ринореи), на которые получили ответы в тот же день. Данные проявления отмечались у пациентов на фоне острой респираторной инфекции, а также на фоне пика цветения деревьев и сопровождались незначительным снижением показателей пикфлоуметрии у 3 человек из 5. У 4 человек из этой группы наблюдалась астма легкого течения, у 1 — тяжелого. Показатель АСТ менее 19 баллов в период снижения ПСВ отмечался только у одного пациента с тяжелой астмой. После коррекции терапии проявления у пациентов купировались, показатели ПСВ улучшились и составляли более 80% от должного, показатели АСТ составляли более 19 баллов.

Таблица. Клиническая характеристика пациентов

Table. Clinical characteristics of patients

Показатели	Основная группа <i>n</i> = 41	Контрольная группа <i>n</i> = 27
Пол (муж.), абс. (%)	31 (73)	3 (11)
Возраст, годы, М (<i>min</i> ; <i>max</i>)	10,7 (7,9; 14,1)	10,7 (4,1; 15,3)
Количество пациентов с отягощенной наследственностью по аллергическим болезням, абс. (%)	33 (80)	22 (81)
Количество пациентов с проявлениями пищевой аллергии или атопического дерматита на первом году жизни, абс. (%)	26 (63)	8 (29)
Количество пациентов с астмой легкого интермиттирующего течения (сезонной), абс. (%)	12 (30)	14 (51)
Количество пациентов с астмой легкого персистирующего течения, абс. (%)	22 (53)	8 (29)
Количество пациентов с астмой среднетяжелого персистирующего течения, абс. (%)	3 (7)	3 (11)
Количество пациентов с астмой тяжелого персистирующего течения, абс. (%)	4 (10)	3 (11)
Сопутствующие аллергические болезни, абс. (%):		
• аллергический ринит	36 (88)	14 (52)
• пищевая аллергия	19 (46)	6 (22)
• атопический дерматит	8 (19)	4 (14)

Следует отметить, что наибольшее количество заполненных опросников и лучшая приверженность проведению пикфлоуметрии зафиксированы весной 2020 г. — в период самоизоляции на фоне пандемии коронавирусной инфекции в Российской Федерации, а также в сезон цветения деревьев. При сравнении количества всех взаимодействий пациентов с системой MedQuizBot выявлено, что в апреле-мае данные вносились в систему практически в 2,5 раза чаще, чем в июне-июле 2020 г. (609 и 263 взаимодействия соответственно).

Дополнительные результаты исследования

На завершающем этапе дистанционного наблюдения был проведен анализ удовлетворенности использованием технологии удаленного мониторинга MedQuizBot путем дистанционного опроса среди включенных в исследование пациентов (рис. 1а, 1б, 1в). Из 41 пациента на вопросы ответили 26 (63%). Из них 24 человека (92%) отметили удобство использования бота. Большинство пациентов, участвовавших в опросе, отметили эффективность работы с ботом и согласились бы использовать данную технологию в дальнейшем.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Применять инструменты самомониторинга с использованием чат-бота согласились 60% пациентов с БА и за время наблюдения пользовались ими значительно чаще пациентов контрольной группы. Пациенты старше 12 лет заполняли АСТ реже, чем пациенты младшего возраста, которые заполняли САСТ совместно с родителями: за 6 мес наблюдения АСТ в среднем был заполнен 1,5 раза, САСТ — 1,8 раз. Данные пикфлоуметрии вносили половина пациентов, использовавших мобильную технологию. Альтернативные способы ведения дневника пикфлоуметрии, предложенные группе контроля, не нашли применения. Пациенты младше 12 лет вносили показания пикфлоуметрии в 7 раз чаще пациентов старшего возраста. Большинство пациентов, ответивших на вопросы об удовлетворенности использованием технологии MedQuizBot, отметили удобство при работе с ней, ее эффективность в достижении контроля над астмой и согласились бы использовать данную технологию в дальнейшем. В период самоизоляции в связи с пандемией COVID-19 весной 2020 г., который совпал с периодом цветения деревьев, отмечалась наилучшая приверженность и наивысшая активность при работе с ботом — данные вносились в систему практически в 2,5 раза чаще, чем в летние месяцы 2020 г.

Ограничения исследования

Отсутствие возможности или желания пациентов установить приложение Telegram на телефон, использовать разработанную технологию MedQuizBot.

Интерпретация результатов исследования

Ведение астмы должно корректироваться в непрерывном цикле с постоянной оценкой контроля над заболеванием, чтобы пациенты могли вести жизнь без ограничений или нарушений в состоянии здоровья либо с минимальными нарушениями. Следовательно, постоянный мониторинг необходим для детей с астмой и в идеале обеспечивает оптимальный контроль над болезнью с применением минимальной дозировки базисной терапии, что минимизирует затраты и умень-

Рис. 1а. Анализ удовлетворенности пациентов использованием технологии удаленного мониторинга MedQuizBot

Fig. 1a. Analysis of patient satisfaction on using remote monitoring technology MedQuizBot

«Согласились бы вы далее/снова использовать MedQuizBot для оценки и улучшения контроля над астмой у вас/у вашего ребенка?» (n = 26)

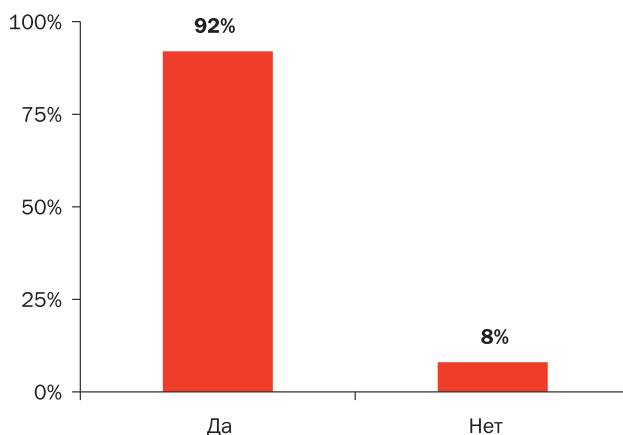


Рис. 1б. Анализ удовлетворенности пациентов использованием технологии удаленного мониторинга MedQuizBot

Fig. 1b. Analysis of patient satisfaction on using remote monitoring technology MedQuizBot

«Помог ли MedQuizBot лучше контролировать астму у ребенка?» (n = 26)

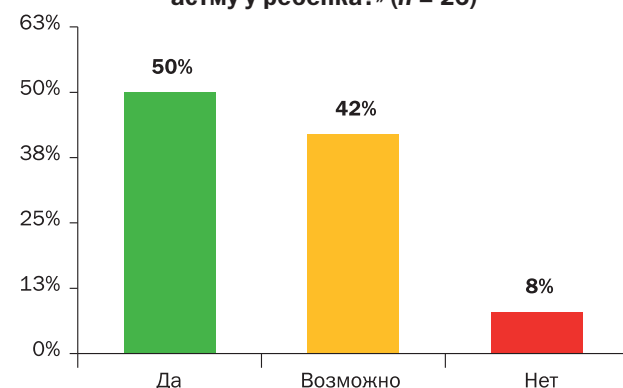
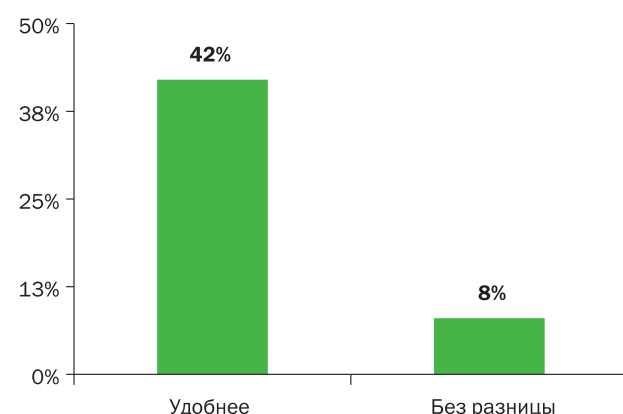


Рис. 1в. Анализ удовлетворенности пациентов использованием технологии удаленного мониторинга MedQuizBot

Fig. 1c. Analysis of patient satisfaction on using remote monitoring technology MedQuizBot

«Насколько удобнее было использовать MedQuizBot в сравнении с другими вариантами (при наличии опыта использования)?» (n = 26)



шает побочные эффекты лекарств [1, 2]. Большинство пациентов / родителей пациентов с БА в нашем исследовании были готовы ежедневно проводить манипуляции для оценки контроля над астмой и вносить данные в систему. При этом вовлеченность родителей в процесс оказалась решающей: дети младшего возраста, заполнявшие опросник совместно с ними, чаще отвечали на ежемесячные вопросы теста по контролю над астмой и вносили данные пикфлоуметрии, чем пациенты старшего возраста или их родители. Возможно, возраст участников подобных исследований дистанционного контроля астмы имеет большое значение. Известно, что подростки из-за особенностей психоэмоциональной сферы значительно менее привержены лечению астмы, а дополнительные ежедневные манипуляции для оценки контроля болезни могут вызывать у них еще более негативное отношение [14]. В подростковом возрасте наиболее частыми факторами, влияющими на приверженность, являются отрицание заболевания и непонимание цели лекарственной терапии; восприятие астмы как эпизодического состояния, а не как хронического заболевания; повышенная занятость / высокая учебная нагрузка [14]. Значима также степень тяжести астмы. Возможно, ежедневная пикфлоуметрия с ведением дневника самоконтроля больше необходима пациентам со среднетяжелым и тяжелым течением астмы, так как чем выше степень тяжести, тем труднее поддержание контроля болезни. В нашем наблюдении большинство детей имели БА легкого течения, что, вероятно, имело влияние на приверженность использованию технологии. Возможностью дистанционно задавать врачу вопросы воспользовались только 5 человек, большинство с легкой астмой, что также свидетельствует о высокой степени контроля в группе в целом.

Лучшая приверженность использованию технологии дистанционного мониторинга в нашем исследовании отмечалась весной 2020 г., когда в Москве были введены жесткие ограничительные меры свободного передвижения по городу в связи с COVID-19, а также начался сезон цветения деревьев, связанный с воздействием одного из основных пыльцевых аллергенов. При сравнении: в летние месяцы, когда режим самоизоляции был снят и закончилось пыление деревьев, пациенты в 2,5 раза реже проводили пикфлоуметрию, отвечали на вопросы тестов и вносили данные в систему. Большинство пациентов, включенных в исследование, имели сенсibilизацию к пыльце деревьев.

Учитывая наличие и доступность инструментов дистанционного наблюдения с разным уровнем интеллектуальных возможностей, возникает необходимость проведения их сравнительного анализа. Основными минусами полноценных приложений являются затратность на их разработку и внедрение, а также необходимость вводить персональные данные для пациента. Более простые инструменты удаленного мониторинга, например онлайн-опросники (гугл-формы и др.), при наличии преимуществ в скорости сбора данных имеют существенные недостатки — отсутствие напоминаний для проведения тех или иных манипуляций/измерений, а главное — отсутствие возможности взаимодействия с врачом. Преимущество же разработанной мобильной технологии MedQuizBot заключается в простоте использования, в наличии ежедневных напоминаний (о необходимости приема препарата базисной терапии и проведения пикфлоуметрии), наличии автоматического алгоритма действий при изменении показателей измерений и результатов теста,

а также в возможности связаться с лечащим врачом, быстро получить ответ, что в конечном счете приводит к повышению уровня контроля над астмой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о пользе и удобстве использования разработанной технологии удаленного наблюдения MedQuizBot в достижении и поддержании контроля над астмой. Однако приверженность телемедицинским технологиям у пациента сохраняется преимущественно на период потребности в них — при недостаточном контроле над болезнью (в период ограниченной доступности медицинской помощи, во время самоизоляции в период пандемии, в сезон воздействия аллергенов пыльцы растений, во время острых респираторных инфекций). Доказано, что при стабильном выраженном улучшении состояния пациента, а также при устранении ограничительных факторов доступности медицинской помощи использование инструментов удаленного наблюдения снижается. Необходимо проведение дальнейших исследований данной технологии у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением астмы.

ВКЛАД АВТОРОВ

П.С. Аримова участвовала в создании технологии телемониторинга чат-бот «Medquizbot», в планировании исследования, занималась клинической работой по набору и ведению пациентов, сбору и анализу данных.

Л.С. Намазова-Баранова принимала участие в редактировании рукописи и утверждении окончательного варианта статьи для публикации.

Ю.Г. Левина, Е.А. Вишнева, В.Г. Калугина участвовали в планировании исследования, занималась клинической работой по набору и ведению пациентов, сбору и анализу данных, проводили поисково-аналитическую работу информации для написания статьи.

Е.Ю. Харитонова участвовала в сборе, анализе, статистической обработке данных.

AUTHORS' CONTRIBUTION

P.S. Arimova — creation of Medquizbot telemonitoring technology, study planning, clinical work on patient enrollment and management, data collection and analysis.

L.S. Namazova-Baranova — manuscript editing, final approval of the manuscript text.

Yu.G. Levina, E.A. Vishneva, V.G. Kalugina — study planning, clinical work on patient enrollment and management, data collection and analysis, searching and analytical work on data for the article.

E.Yu. Kharitonova — data collection, analysis, and statistical processing.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

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

DISCLOSURE OF INTEREST

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

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

ORCID

П.С. Аримова

<http://orcid.org/0000-0003-0867-7342>

Л.С. Намазова-Баранова

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

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>

Е.Ю. Харитонова

<http://orcid.org/0000-0003-0263-9214>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention Updated 2019*. Global Initiative on Asthma; 2019. Available online: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>. Accessed on July 9, 2021.
2. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention Updated 2020* [Internet]. Global Initiative on Asthma; 2020. Available online from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report-final-wms.pdf>. Accessed on July 9, 2021.
3. Pawankar R. Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action. *The World Allergy Organization Journal*. 2014;7(1):12. doi:10.1186/1939-4551-7-12
4. Age-adjusted percentages (with standard errors) of ever having asthma and still having asthma for children under age 18 years, by selected characteristics: United States, 2018. Summary Health Statistics: National Health Interview Survey; 2018. Table C-1a. Available online: https://ftp.cdc.gov/pub/Health_Statistics/NCHS/NHIS/SHS/2018_SHS_Table_C-1.pdf. Accessed on July 9, 2021.
5. Статистический сборник 2017 год. [Statistical collection 2017. (In Russ.).] [Доступно по: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskii-sbornik-2017-godminzdrav.gov.ru>]. Ссылка активна на 09.07.2021.
6. Аллергология и иммунология / Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой, А.А. Баранова, Р.М. Хаитова; Союз педиатров России [и др.]. — М.: изд-во «ПедиатрЪ»; 2020. — 512 с. — (Практические рекомендации для педиатров). [Allergologiya i immunologiya. Namazova-Baranova LS, Baranov AA, Khaitov RM; Union of Pediatrician of Russia. Moscow: Peditr; 2020. 512 p. (Prakticheskie rekomendatsii dlya peditrov). (In Russ.).]
7. Pijnenburg M.W., Baraldi E., Brand P.L.P., et al. Monitoring asthma in children. *Eur Respir J*. 2015;45(4):906–925. doi: 10.1183/09031936.00088814
8. Farzandipour M, Nabovati E, Sharif R, al. Patient Self-Management of Asthma Using Mobile Health Applications: A

- Systematic Review of the Functionalities and Effects. *Appl Clin Inform*. 2017;8(4):1068–1081. doi: 10.4338/ACI-2017-07-R-0116
9. Nkoy Flory L, Nkoy, Fassl Bernhard A, Fassl, Wilkins Victoria L, Wilkins, et al. Ambulatory Management of Childhood Asthma Using a Novel Self-management Application. *Pediatrics*. Jun 2019; 143 (6): e20181711.; doi: 10.1542/peds.2018-1711
 10. Whitehead L, Seaton P. The effectiveness of self-management mobile phone and tablet apps in long-term condition management: a systematic review. *J Med Internet Res*. 2016;18 (5):e97. doi: org/10.2196/jmir.4883
 11. Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Добрынина Е.А., и др. Первые результаты длительного динамического мониторинга детей с бронхиальной астмой тяжелого персистирующего неконтролируемого течения. // *Педиатрическая фармакология*. — 2016. — Т. 13. — № 6 — С. 554–559. [Namazova-Baranova LS, Vishneva EA, et al. Primary Results of Long-Term Dynamic Monitoring of Children with Bronchial Asthma of Uncontrolled Severe Persistent Course. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016;13(6):554–559. (In Russ.).] doi: org/10.15690/pf.v13i6.1668
 12. McLean S, Chandler D, Nurmatov U, et al. Telehealthcare for asthma: a Cochrane review. *CMAJ*. 2011 Aug 9;183(11):E733–E742. doi: 10.1503/cmaj.101146. Epub 2011 Jul 11. PMID: 21746825; PMCID: PMC3153544.
 13. Баранов А.А., Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С. Телемедицина — перспективы и трудности перед новым этапом развития. // *Педиатрическая фармакология*. — 2013. — Т. 10. — № 3 — С. 6–11. [Baranov AA, Vishneva EA, Namazova-Baranova LS. Telemedicine — Prospects and Difficulties before a New Development Stage. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2013;10(3):6–11. (In Russ.).]
 14. Klok T, Kaptein AA, Brand PLP. Non-adherence in children with asthma reviewed: The need for improvement of asthma care and medical education. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(3):197–205. doi: 10.1111/pai.12362

Статья поступила: 01.04.2021, принята к печати: 18.06.2021
The article was submitted 01.04..2021, accepted for publication 18.06.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Аримова Полина Сергеевна [Polina S. Arimova, MD]; адрес: Россия, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10 Fotievoy street, 119333 Moscow, Russia] **eLibrary SPIN:** 1691-5591; **e-mail:** polinaarimova@gmail.com

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, д.м.н., профессор, академик Российской академии наук [Leyla S. Namazova-Baranova, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **адрес:** Россия, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10 Fotievoy street, 119333 Moscow, Russia]; **телефон:** 8 (499) 400-47-33; **eLibrary SPIN:** 1312-2147

Левина Юлия Григорьевна, к.м.н. [Julia G. Levina, MD, PhD]; **адрес:** Россия, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10 Fotievoy street, 119333 Moscow, Russia]; **телефон:** 8 (499) 400-47-33; **eLibrary SPIN:** 4626-2800

Калугина Вера Геннадьевна [Vera G. Kalugina, MD]; адрес: Россия, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10 Fotievoy street, 119333 Moscow, Russia]; **телефон:** 8 (499) 400-47-33; **eLibrary SPIN:** 7168-3817

Вишнева Елена Александровна, д.м.н. [Elena A. Vishneva, MD, PhD]; **адрес:** Россия, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10 Fotievoy street, 119333 Moscow, Russia]; **телефон:** 8 (499) 400-47-33; **eLibrary SPIN:** 1109-2810

В.Ю. Альбицкий, С.А. Шер

НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

Борьба с острыми кишечными инфекциями среди детского населения СССР (1930–1940 гг.)

Автор, ответственный за переписку:

Шер Стелла Абелевна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела социальной педиатрии и мультидисциплинарного сопровождения детей НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН

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

В статье представлены результаты историко-медицинского исследования, отражающие вопросы борьбы с дизентерией и другими острыми кишечными инфекциями среди детского населения в СССР в период с 1930 по 1940 г. Анализ медицинских отчетов, приказов, циркуляров Наркомата здравоохранения СССР и других документов из опубликованных и неопубликованных архивных материалов, научных трудов советских ученых свидетельствует о том, что в 1930-е гг. ситуация с дизентерией и другими острыми кишечными инфекциями среди детей, особенно раннего возраста, была сложной и характеризовалась значительной распространенностью. Исследование показало, что благодаря проведению широких санитарно-гигиенических и противоэпидемических мероприятий на государственном уровне, введению продуктов лечебного питания и новых методов терапии (сульфаниламиды, дизентерийный бактериофаг, противодизентерийная сыворотка) в Москве и регионах (на примере Горьковской и Кировской областей) удалось добиться снижения детской заболеваемости и смертности. Опыт организации борьбы педиатров, эпидемиологов, организаторов здравоохранения с острыми кишечными инфекциями у детей в 1930-е гг. можно использовать в настоящее время в ряде стран и регионов, где острые диарейные болезни являются наиболее распространенной причиной детской смертности.

Ключевые слова: дизентерия, острые кишечные инфекции у детей в СССР (1930–1940 гг.), детская заболеваемость и смертность

Для цитирования: Альбицкий В.Ю., Шер С.А. Борьба с острыми кишечными инфекциями среди детского населения СССР (1930–1940 гг.). Педиатрическая фармакология. 2021;18(3):221–226. doi: 10.15690/pf.v18i3.2278

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, острые диарейные болезни (кишечные инфекции) являются наиболее распространенной причиной детской смертности в ряде стран мира. Вот поче-

му важно знать безопасные, эффективные и недорогие решения данной проблемы в области терапии, профилактики и санитарно-эпидемиологического контроля [1]. В связи с указанной ситуацией значительный интерес представляют результаты исследования опыта борьбы

Valery Yu. Albitskiy, Stella A. Sher

Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation

The Struggle Against Acute Enteric Infections Among Children in Soviet Russia (1930–1940)

ABSTRACT

The results of a historical and medical study reflecting the issues of combating dysentery and other acute enteric infections among the children in Soviet Russia during the 1930–1940 period are presented in this article. Analysis of medical reports, orders, circular letters of the People's Commissariat of Health Care of the USSR and other documents from published and unpublished archival materials, and scientific publications of Soviet scientists indicate that the situation with dysentery and other acute intestinal infections among children (especially of early age) was complicated and characterized by significant prevalence of this pathology in the 1930s. This study has shown that it was possible to reduce children morbidity and mortality due to the implementation of extensive sanitary, hygienic and anti-epidemic measures on the government level, the implementation of specialized dietary products for kids and new methods of therapy (sulfanilamides, dysenteric bacteriophage, antidisenteric serum) in Moscow and other regions (for example in Gorky and Kirov regions). The experience of organizing the pediatricians, epidemiologists, health care organizers work against acute enteric infections among children in Soviet Russia in the 1930s can currently be used in various countries and regions where acute diarrheal diseases are significant cause of children mortality.

Keywords: Dysentery, acute enteric infections in children in Soviet Russia (1930–1940), children morbidity and mortality

For citation: Albitskiy Valery Yu, Sher Stella A. The struggle against acute enteric infections among the children of Soviet Russia (1930–1940). *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2021;18(3):221–226. doi: 10.15690/pf.v18i3.2278

с острыми кишечными инфекциями среди детского населения в СССР в 1930-е гг., когда были достигнуты значительные успехи в снижении заболеваемости и смертности от данной патологии.

Цель работы

На основе проведенного медико-исторического исследования проанализировать ситуацию, связанную с организацией борьбы с острыми кишечными инфекциями среди детского населения СССР в 1930–1940 гг.

ИСТОЧНИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для освещения вопроса были изучены медицинские отчеты, приказы, циркуляры Наркомата здравоохранения и другие документы из опубликованных и неопубликованных архивных материалов Государственного архива Российской Федерации, а также статьи из научных сборников, журналов, главы монографий и другие публикации советских ученых-педиатров и организаторов детского здравоохранения.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Несмотря на заметные успехи, достигнутые в 1920-е гг. в борьбе с детскими инфекциями, включая острые кишечные заболевания, проблема оставалась актуальной и в 1930-е гг., ибо последние являлись ведущей причиной смертности детского населения [2]. Вот почему 9 апреля 1931 г. Наркомздрав издал циркуляр № 67 «Об участии организаций охраны здоровья детей в деле борьбы с острыми детскими инфекциями», в котором были определены основные задачи врачей: а) выявление источников и путей заноса инфекции в детучреждение; б) принятие мер по предупреждению заноса инфекционных заболеваний в детучреждения среди детей, а также обслуживающего персонала. В данном циркуляре было введено разграничение функций врача охраны здоровья детей (ОЗД), обслуживавшего детское учреждение, врача помощи на дому (педиатра) и санитарного врача (эпидемиолога) [3].

Большую опасность для детей, особенно раннего возраста, представляли острые кишечные заболевания, а среди них — дизентерия. По наблюдениям ряда авторов, дизентерия в грудном возрасте составляла около 50% всех случаев детских поносов, а до 30–40% токсических диспепсий имели дизентерийное происхождение [4].

Нередко врачи были беспомощны у постели маленьких пациентов в борьбе с дизентерией в связи со сложностью лечения инфекционной интоксикации, с одной стороны, и расстройств пищеварения, глубокого нарушения обмена веществ — с другой. Поскольку дизентерия у детей раннего возраста часто протекала как тяжелая инфекция с резким токсикозом, который мог в течение нескольких дней привести к летальному исходу, требовалась их немедленная госпитализация, при этом важнейшими лечебными факторами считались диетотерапия и правильный уход [5].

В 1930-е гг., когда не было антибиотиков, а сульфаниламидные препараты начали применять только со второй половины этого периода в центральных детских лечебно-профилактических учреждениях, в частности в Центральном научном институте охраны материнства и младенчества (ЦНИОММ), в большинстве лечебных учреждений терапия детей раннего возраста сводилась к регидратации в связи с обезвоживанием организма, гемотерапии для стимуляции защитной реакции пациентов, применению дизентерийного бактериофага — иммунобиологического препарата, вызывающего спе-

цифический лизис возбудителей дизентерии — шигелл Флекснера и Зонне [6]. В 1930-е гг. наибольший терапевтический эффект давал одномоментный комбинированный курс серотерапии и фаготерапии, т.е. использование специфической антитоксической сыворотки и специфического бактерицидно-действующего средства. Однако эффект от лечения специфической сывороткой дизентерии у детей раннего возраста наблюдался сомнительный, в отличие от детей старшего возраста и взрослых, когда отмечалось достаточно эффективное устранение токсикоза. Бактерицидным средством при дизентерии являлся не только бактериофаг, но и лизоцим или их комбинация — фаголизозим, оказывавший *in vitro* значительное воздействие на бактерии посредством разрушения их или прекращения их роста. По мнению одного из ведущих ученых-педиатров страны профессора Г.Н. Сперанского, в период вспышки дизентерии следовало проводить профилактику дизентерийным бактериофагом, применяя препарат каждые 3–4 дня с учетом его выведения из кишечника в этот промежуток времени [6].

Несмотря на то, что для лечения дизентерии сывороточная терапия имела весьма ограниченное применение, тем не менее, использовали сыворотки двух видов: моновалентные (антитоксические) и поливалентные смешанного действия (антитоксические и антибактериальные). Противодизентерийные сыворотки назначали во всех без исключения случаях дизентерии с выраженным токсическим симптомокомплексом [7].

Особенно тяжелая ситуация складывалась в летнее время в детских коллективах. Удельный вес дизентерии среди «летних детских поносов» был настолько большим, что при каждом остро начавшемся колите в яслях медработникам немедленно следовало проводить неотложные мероприятия [8].

Наркомздрав СССР издал несколько специальных приказов по борьбе с «летними детскими поносами» и выпустил по данному вопросу ряд инструкций, охватывавших все стороны этой серьезной проблемы. На заседании Отдела лечебно-профилактической помощи детям Наркомздрава 27 мая 1937 г. была создана специальная комиссия, перед которой была поставлена задача недопущения развития эпидемии дизентерии и других желудочно-кишечных инфекций. Для осуществления указанной задачи комиссия утвердила план мероприятий: 1) строительство системы фильтров и боксов во всех детских внебольничных учреждениях; 2) соблюдение всех санитарно-эпидемических условий для исключения внутриамбулаторной инфекции; 3) расширение врачебного и сестринского патронажа на дому; 4) тщательное проведение сигнального учета и взаимная сигнализация об инфекционных заболеваниях между школой, детсадом, с одной стороны, и поликлиникой — с другой [9].

Согласно приказам и инструкциям Наркомздрава, ребенка с острым колитом в яслях изолировали независимо от наличия или отсутствия в стуле крови, а при выявлении типичных симптомов дизентерии ясельный врач госпитализировал такого пациента [9]. В случае обнаружения дизентерийного больного в какой-либо группе детей проводился ряд мероприятий: влажная дезинфекция помещения, горшков, пеленок, одежды заболевшего, смена постельного и нательного белья, санитарная обработка всей группы. Сложнее складывалась ситуация в сельских яслях, где не было изоляторов и боксов, не всегда была возможна госпитализация больного. В таком случае пациента оставляли дома под наблюдение медсестры и врача, а мать инструктировали о правилах питания и ухода за больным ребенком,

мерах личной гигиены и профилактики. Анализ летальных исходов, зарегистрированных как в детских консультациях, стационарах, так и в яслях, показал, что у детей, умерших от неидентифицированного «летнего поноса», часто в анамнезе отмечали рахит, гипотрофию, аллергию, недоношенность, ранний переход на искусственное вскармливание, неправильный уход. Однако летальные исходы встречались и среди здоровых детей [8].

При выписке больного из стационара ему проводили обследование на дизентерийное носительство. Если у ребенка обнаруживали носительство дизентерийных палочек, его не допускали в ясельную группу и направляли в изолятор, подвергая специальному лечению. В борьбе с бациллоносительством применяли фаготерапию по Д'Эррелю и *Coli-простокваши* (мутафлер) — ацидофильное молоко, заквашенное штаммом кишечной палочки мутафлер-7. Также использовали обычную простоквашу, бактерии молочнокислого брожения которой создавали неблагоприятные условия для роста дизентерийных палочек в кишечнике. Работники яслей, являвшиеся бациллоносителями, подлежали переводу на работу, не связанную с обслуживанием детского учреждения [7].

В Москве в 1937–1938 гг. в борьбе с острыми кишечными инфекциями у детей раннего возраста была проведена большая работа, включавшая:

- 100% охват детей профилактическими наблюдениями в детских консультациях;
- пропаганду грудного вскармливания, снабжение детей на искусственном и смешанном вскармливании доброкачественным молоком из молочных кухонь;
- своевременную госпитализацию в постоянные и временные больницы, а также дневные стационары при детских консультациях;
- повышение квалификации медперсонала лечебно-профилактических учреждений.

В результате (по сравнению с 1936 г.) в 1937 г. наблюдалось значительное снижение заболеваемости и смертности от острых кишечных заболеваний. Так, заболеваемость токсической диспепсией снизилась на 7,2%, дизентерией и острыми колитами неясного генеза — на 32,7%, а смертность от острых кишечных заболеваний у детей до 3 лет — на 20% [10].

Ситуация с «летними детскими поносами» в стране была настолько серьезной, что Наркомздрав РСФСР принял решение направлять бригады врачей в помощь из центра в наиболее неблагополучные регионы [11]. Так, в 1937 г. в Кировскую область из ЦНИОММ отправилась бригада врачей во главе с Г.Н. Сперанским и Н.В. Мананниковой. Для одновременного и быстрого развертывания деятельности московских врачей и в городе, и на селе в работу были вовлечены, помимо облздрави, руководители районных здравотделов, санитарная служба и другие медицинские работники. Под руководством Г.Н. Сперанского бригада ЦНИОММ подготовила курсы повышения квалификации для педиатров г. Кирова и Кировской области. Во всех яслях организовали фильтры во время утренних приемов детей, открыли бездействовавшие изоляторы, завели учет заболеваемости, наладили работу молочных кухонь, снизили на 40% стоимость лечебных смесей, что позволило сделать питание детей более рациональным. Кроме того, расширили консультационную помощь: открыли 14 новых детских консультаций, 4 временные консультации на летний период, две выездные консультации еженедельно направлялись в районы, создали 10 школ матерей для обучения уходу за детьми

по специальной программе. На летнее время по области развернули 380 детских коек для госпитализации тяжелых больных (на 180 больше утвержденного плана). Проведенные мероприятия по борьбе с «детскими летними поносами» не могли не отразиться на улучшении показателей заболеваемости за 1937 г. по сравнению с 1936 г. Однако анализ работы по борьбе с «летними детскими поносами» указал на большие дефекты в ее организации местными органами здравоохранения. Было отмечено, что меры борьбы с кишечными инфекциями в Кировской области начали принимать слишком поздно, отсутствовал учет ослабленных детей, не проводились патронаж новорожденных и оказание помощи больным на дому, недостаточно внимания уделялось повышению качества работы летних сельских яслей, развертывание коек для госпитализации детей во многих случаях шло с большим опозданием [11].

О путях борьбы с детскими желудочно-кишечными заболеваниями и их эффективности в регионах страны также свидетельствуют материалы Горьковской области. По данным начальника Управления охраны материнства и младенчества (ОММ) Горьковского облздрави (областного отдела здравоохранения), первое место в структуре детской смертности в возрасте до 1 года в области занимали желудочно-кишечные заболевания, главным образом «детские летние поносы», составлявшие 35–36% всех причин детской смертности [12].

Горьковский областной институт ОММ разработал «Методическое письмо о работе яслей в летний период», в составе которого была опубликована «Инструкция по борьбе с летними поносами в яслях». В соответствии с данной инструкцией медперсонал яслей был обязан завести историю болезни каждого случая желудочно-кишечного заболевания. Детей с простой диспепсией оставляли в яслях при условии изоляции, обеспечения ухода, диетического питания и лечения. Детей с токсической диспепсией или геморрагическим колитом в ясли не принимали и по возможности госпитализировали. Матерей ясельных детей убеждали в важности «сцеживания излишков грудного молока за определенную плату для обеспечения в летнее время грудным молоком заболевших детей или угрожаемых по поносам» [13].

С целью борьбы с высоким удельным весом смертности от «летних детских поносов» Горьковский облздрав в мае 1937 г. созвал два областных совещания педиатров, акушеров, эпидемиологов и санинструкторов для разработки единого плана действий. Кроме того, было проведено 10 межрайонных научных конференций врачей, медсестер, организаторов здравоохранения из 48 районов области, курсы-декадни для врачей. Для реализации намеченных планов в районы области направили 17 врачей городских учреждений, областного института ОММ, работников облздрави, аспирантов и ассистентов кафедр, а также студентов 5-го курса педиатрического факультета медицинского института [12].

В соответствии с разработанным планом облздрав открыл 20 новых консультаций, в которых увеличили количество врачебных приемов, 13 молочных кухонь, 10 баз грудного молока и 5 раздаточных молочных пунктов в Горьком, Автозаводе и Дзержинске. В виде опыта новой работы были развернуты сестринские пункты на периферии сельскохозяйственных районов области, куда направили 46 прошедших специализацию медсестер из Горького. В детские консультации города и области распределили выпускников и учащихся 2-го курса медучилища при ЦНИОММ, подготовили местные кадры

для молочных кухонь. Командированные врачи в течение 1,5–3,5 месяцев вели в районах приемы детей в консультациях, выезжали на сестринские пункты, посещали ясли, консультировали детей в стационарах [12].

Горьковский облздрав в течение мая-июня 1937 г. выделил дополнительный коечный фонд, составивший в городе 855 детских коек, в сельской местности районные и участковые больницы предоставили дополнительно 10% всех коек для госпитализации детей с токсической диспепсией и острыми колитами. В результате проведенной работы Горьковская область достигла в 1937 г. снижения детской смертности на 6,1%, что имело особое значение с учетом того, что рождаемость за тот же период повысилась на 20% [12].

Анализ детской заболеваемости за 1939 г. показал, что хотя ситуация с острыми желудочно-кишечными инфекциями несколько улучшилась, однако данная патология продолжала оставаться одной из основных причин детской смертности, в связи с чем 1 февраля 1940 г. Наркомздрав СССР издал приказ № 62 «О борьбе с детскими желудочно-кишечными заболеваниями». Согласно данному приказу, органам здравоохранения предлагалось сосредоточить внимание на таких задачах, как проведение широкой санитарно-гигиенической, противоэпидемической и санитарно-просветительной работы среди населения; подготовка медперсонала, в том числе патронажных медсестер; организация бесперебойного медицинского обслуживания детского населения; обеспечение неорганизованных детей раннего возраста и посещавших детские лечебно-профилактические учреждения доброкачественными молочными продуктами детского питания [14, Л. 3–4].

Исходя из поставленных задач в борьбе с желудочно-кишечными заболеваниями, нарком здравоохранения СССР Г.А. Митерев подписал также приказ № 03-15/189 наркомата здравоохранения союзных республик, а также руководителям различных подразделений Наркомата здравоохранения СССР. В частности, заведующей Отделом лечпрофпомощи детям Н.В. Мананниковой было поручено организовать проверку мероприятий по борьбе с желудочно-кишечными заболеваниями через Наркомздравы союзных республик и оказать практическую помощь путем направления работников в регионы с наиболее высокой заболеваемостью с привлечением к указанной работе сотрудников научных институтов и медицинских вузов. Кроме того, Н.В. Мананниковой надлежало «организовать контроль за мероприятиями по снижению заболеваемости и смертности по всем республикам СССР», «выезды на места работников НКЗ СССР», проведение совещаний, обсуждение докладов [14, Л. 7].

В обширном плане мероприятий по борьбе с желудочно-кишечными заболеваниями, утвержденном Совнаркомом союзных республик, следует отметить наиболее важные:

- провести ремонт детских консультаций, молочных кухонь к 1 мая 1940 г.;
- проверить готовность детских лечебно-профилактических учреждений к обслуживанию детей в летний период;
- продолжить перестройку работы сети детских консультаций по принципу участкового обслуживания, категорически не допуская совместных приемов здоровых и больных детей;
- на период повышенной заболеваемости детскими желудочно-кишечными заболеваниями организовать дополнительные врачебные приемы и филиалы консультаций;

- обеспечить на участках с повышенной заболеваемостью полное патронажное обслуживание всех здоровых детей до 1 года;
- при отсутствии на сельских участках кадров патронажных сестер возложить ответственность за патронаж на средний медперсонал сельского врачебного участка, заведующих фельдшерско-акушерскими пунктами (ФАП);
- развернуть дополнительную сеть раздаточных пунктов детского питания за счет средств, направленных на борьбу с желудочно-кишечными заболеваниями;
- контролировать постоянный санитарный надзор за молочными кухнями в соответствии с требованиями санитарных правил, утвержденных НКЗ СССР 14 апреля 1939 г.;
- представить на утверждение Совнаркома СССР план снабжения детских учреждений доброкачественным молоком и продуктами диетического питания (рис, манная крупа, картофельная мука и пр.) не позднее 15 февраля 1940 г.;
- развернуть сеть школ матерей при детских лечебно-профилактических учреждениях, женских консультациях;
- для обеспечения 100% госпитализации детей с токсической диспепсией и дизентерией выделить на месяцы наибольшего распространения этих заболеваний в больницах для взрослых от 5 до 15% от общего коечного фонда, а также развернуть дополнительные временные эпидемические койки в городах и на селе [14, Л. 7-9].

Большой вклад в исследование значительной распространенности дизентерии среди детей раннего возраста внесла клиника острых детских инфекций ЦНИОММ под руководством А.И. Доброхотовой, открывшей в 1936 г. дизентерийное отделение. Разностороннее изучение данной патологии, ее этиологии, патогенеза, дифференциально-диагностических критериев простой и токсической форм дизентерии, поиск эффективной терапии и методов профилактики позволили снизить летальность в отделениях с 1937 по 1940 г. до использования в лечении сульфаниламидных препаратов в два раза, после их применения — в 10 раз [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ архивных документов и научных трудов советских ученых свидетельствует о том, что с 1930 по 1940 г. ситуация с дизентерией и другими острыми кишечными инфекциями среди детского населения была сложной и характеризовалась значительной распространенностью. Исследование показало, что в Москве и регионах (на примере Горьковской и Кировской областей) отмечалась тенденция к снижению детской заболеваемости и смертности благодаря проведению широких санитарно-гигиенических и противоэпидемических мероприятий на государственном уровне, введению продуктов лечебного питания и новым методам терапии (сульфаниламиды, дизентерийный бактериофаг, противодизентерийная сыворотка). Тем не менее, уровень заболеваемости от дизентерии в предвоенный период требовал дальнейших научных изысканий в плане изучения этиологических факторов, патогенетических механизмов, совершенствования диагностики, терапии и превентивных мероприятий.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

В.Ю. Альбицкий — концепция и дизайн статьи, редактирование.

С.А. Шер — поиск источников литературы, их анализ, обработка исходного материала, написание текста.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Valery Yu. Albitskiy — article concept and design, editing.

Stella A. Sher — literature sources review, its analysis, processing of the material, writing.

ORCID

В.Ю. Альбицкий

<https://orcid.org/0000-0003-4314-8366>

С.А. Шер

<http://orcid.org/0000-0003-4364-2604>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Ghimire M., Pradhan YV, Maskey MK. Community-based interventions for diarrhoeal diseases and acute respiratory infections in Nepal. *Bull World Health Organ*. 2010;88(3):216–221. doi: 10.2471/BLT.09.065649
- Баранов А.А., Альбицкий В.Ю. *Смертность детского населения России (тенденции, причины и пути снижения)*. — М.: Союз педиатров России, 2009. — С. 61. — (Социальная педиатрия; вып. 9). [Baranov AA, Albitskiy VYu. *Smertnost' detskogo naseleniya Rossii (tendentsii, prichiny i puti snizheniya)*. Moscow: the Union of Pediatricians of Russia; 2009. p. 61. (Sotsial'naya pediatriya; Issue 9). (In Russ).]
- Охрана здоровья детей / под ред. Я.А. Перель. — М.-Л.: Наркомпрос РСФСР; 1932. — С. 98–100. — (Охрана детства и детское право; вып. 12). [Okhrana zdorov'ya detei. Perel YaA, ed. Moscow-Leningrad: People's Commissariat of Education of the RSFSR; 1932. pp. 98–100. (Okhrana detstva i detskoe pravo; Issue 12). (In Russ).]
- Каплан Э.М. *Бациллярная дизентерия в детском возрасте // Острые желудочно-кишечные заболевания в детском возрасте / под ред. С.О. Дулицкого*. — М.-Л.: Изд-во Медгиз; Наркомздрав СССР; 1940. — С. 37–52. [Kaplan EM. Batsillyarnaya dizenteriya v detskom vozraste. In: *Ostrye zheludochno-kishechnye zabolevaniya v detskom vozraste*. Dulitskii OS, ed. Moscow-Leningrad: Publishing House Medgiz; People's Commissariat of Public Health of the USSR; 1940. pp. 37–52. (In Russ).]
- Коссюра-Шайн М.Б. *Дизентерия и ее лечение в раннем детском возрасте // Вопросы материнства и младенчества*. — М.: Наркомздрав СССР; 1938. — № 6. — С. 8–13. [Kossyura-Shain MB. Dizenteriya i ee lechenie v ranнем detskom vozraste. *Voprosy materinstva i mladenchestva*. Moscow: People's Commissariat of Public Health of the USSR; 1938. N 6. pp. 8–13. (In Russ).]
- Сперанский Г.Н. *Некоторые вопросы из области острых расстройств питания и пищеварения // Острые желудочно-кишечные заболевания в детском возрасте / под ред. С.О. Дулицкого*. — М.-Л.: Изд-во Медгиз; Наркомздрав СССР; 1940. — С. 5–9. [Speranskii GN. Nekotorye voprosy iz oblasti ostrykh rasstroistv pitaniya i pishchevareniya. In: *Ostrye zheludochno-kishechnye zabolevaniya v detskom vozraste*. Dulitskii OS, ed. Moscow-Leningrad: Publ. Medgiz; People's Commissariat of Public Health of the USSR; 1940. pp. 5–9. (In Russ).]
- Ионин И.Д. *Дизентерия у детей раннего возраста*. — М.: ЦНИИОММ; 1935. — С. 28–40. [Ionin ID. *Dizenteriya u detei rannego vozrasta*. Moscow: Central Research Institute for the Protection of Mothers and Infants; 1935. pp. 28–40 (In Russ).]
- Работа детской консультации (содержание, организация, формы) / под ред. Г.Н. Сперанского, Ф.И. Зборовской, С.А. Бахмутской, Н.Ф. Альтгаузена. — М.-Л.: Медгиз; 1941. — 199 с. [Rabota detskoi konsul'tatsii (soderzhanie, organizatsiya, formy). Speranskii GN, Zborovskaya FI, Bakhmutskaia SA, Al'tgauzen NF, eds. Moscow-Leningrad: Medgiz; 1941. 199 p. (In Russ).]

- ГАРФ. Фонд 8009. Народный Комиссариат здравоохранения СССР. Отдел лечебно-профилактической помощи детям. *Опись 21. Дело 1. Стенограмма заседания комиссии Отдела лечебно-профилактической помощи детям по развитию поликлинической сети в III пятилетке (27 мая – 29 октября 1937 г.)*. — Л. 41. [SARF. Fund 8009. People's Commissariat of Public Health of the USSR. Department of Medical and Preventive Care for Children. *Inventory 21. Case 1. Transcript of the meeting of the Commission of the Department of Therapeutic and Preventive Children Care on the Development of the Polyclinic Network in the III Five-Year Plan (May 27 – October 29, 1937)*. L. 41. (In Russ).]
- Васич Е.А. *Мероприятия по борьбе с острыми кишечными заболеваниями детей раннего возраста в 1937–1938 гг. в Москве // Вопросы материнства и младенчества*. — М.: Медгиз; Наркомздрав СССР; 1938. — № 6. — С. 8–13. [Vasich EA. Meropriyatiya po bor'be s ostrymi kishechnymi zabolevaniyami detei rannego vozrasta v 1937–1938 gg. v Moskve. *Voprosy materinstva i mladenchestva*. Moscow: Medgiz; People's Commissariat of Public Health of the USSR; 1938. N 6. pp. 8–13. (In Russ).]
- Мананникова Н.В. *Опыт работы по борьбе с летними детскими поносами в Кировской области в 1937 г. // Вопросы материнства и младенчества*. — М.: НКЗ СССР; Биомедгиз, 1938. — № 5. — С. 20–24. [Manannikova NV. Opyt raboty po bor'be s letnimi detskimi ponosami v Kirovskoi oblasti v 1937 g. *Voprosy materinstva i mladenchestva*. Moscow: People's Commissariat of Public Health of the USSR; Biomedgiz; 1938. N 5. pp. 20–24. (In Russ).]
- Сосновская М. *Итоги работы по борьбе с детскими летними поносами в Горьковской области за 1937 г. // Вопросы материнства и младенчества*. — М.: НКЗ СССР; Биомедгиз, 1938. — № 5. — С. 14–19. [Sosnovskaya M. Itogi raboty po bor'be s detskimi letnimi ponosami v Gor'kovskoi oblasti za 1937 g. *Voprosy materinstva i mladenchestva*. Moscow: People's Commissariat of Public Health of the USSR; Biomedgiz; 1938. N 5. pp. 14–19. (In Russ).]
- Методическое письмо о работе яслей в летний период / сост. Р.Я. Сандлер, Л.В. Полежаева, Б. Гольденберг. — Горький; 1936. — 16 с. [Methodological letter about the activity of nurseries in the summer time. Sandler RYa, Polezhaeva LV, Gol'denberg B, compilers. Gor'kiy; 1936. 16 p.]
- ГАРФ. Фонд 8009. Наркомздрав СССР. *Опись 1. Дело 334. Приказы по НКЗ СССР (61–107). Февраль 1940*. — Микрофильмы. — Л. 3–7. [SARF. Fund 8009. People's Commissariat of Public Health of the USSR. *Inventory 1. Case 334. Orders under the People's Commissariat of Public Health of the USSR (61–107). February 1940*. Microfilms. L. 3–7. (In Russ).]
- Доброхотова А.И. *Острые инфекционные заболевания // Юбилейный сборник «XXV лет Института педиатрии (1922–1947)»*. — М.: Издательство АМН СССР, 1947. — С. 66. [Dobrokhotova AI. Ostrye infektsionnye zabolevaniya. *Jubilee collection "XXV years of the Institute of Pediatrics (1922–1947)"*. Moscow: Publishing House of the Academy of Medical Sciences of the USSR; 1947. p. 66. (In Russ).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Альбицкий Валерий Юрьевич, д.м.н., профессор [**Valeriy Yu. Albitskiy**, MD, PhD, Professor]; главный научный сотрудник отдела социальной педиатрии и мультидисциплинарного сопровождения детей [Head Research Worker of the Department of Social Pediatrics and multidisciplinary support] НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, **адрес:** 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1 [**address:** 10 Fotievoy street, 119333, Moscow, Russia]; **телефон:** 8 (499) 400-47-33

Шер Стелла Абельевна, д.м.н. [**Stella A. Sher**, MD, PhD]; главный научный сотрудник отдела социальной педиатрии и мультидисциплинарного сопровождения детей [Head Research Worker of the Department of Social Pediatrics and multidisciplinary support] НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, **адрес:** 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1 [**address:** 10 Fotievoy street, 119333, Moscow, Russia]; **телефон:** 8 (499) 400-47-33

ОСНОВЫ СОЦИАЛЬНОЙ ПЕДИАТРИИ. РУКОВОДСТВО. ВЫПУСК 23

Под общей редакцией В.Ю. Альбицкого
М.: ПедиатрЪ, 2021. — 416 с.

Книга содержит информацию о становлении и развитии социальной педиатрии в качестве важной составляющей педиатрической науки и практики. Подробно описаны этико-правовые основы охраны здоровья матери и ребенка. Основные разделы посвящены методам изучения, ведущим тенденциям и закономерностям в состоянии здоровья детского населения, влияющим на него социальным детерминантам, проблемам и путям совершенствования организации медико-социальной помощи детям.



Ю.С. Коркина¹, Т.Т. Валиев²¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Российская Федерация² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, Российская Федерация

L-аспарагиназа: новое об известном препарате

Автор, ответственный за переписку:

Валиев Тимур Теймуразович, доктор медицинских наук, заведующий детским отделением химиотерапии гемобластозов НИИ ДООГ им. Н.Н. Блохина ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, **тел.:** +7 (905) 797-70-06, **e-mail:** timurvaliev@mail.ru

История клинического применения аспарагиназы неразрывно связана с совершенствованием программ лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). Благодаря противоопухолевому действию на лимфоидные лейкозные клетки, в 1960–1970-е гг. аспарагиназа, полученная от *E. coli*, стала неотъемлемой частью протоколов лечения ОЛЛ у детей и взрослых. По мере эволюции терапевтических подходов для ОЛЛ происходило изменение используемых химиопрепаратов, режима их введения и доз, но аспарагиназа всегда оставалась одним из основных терапевтических агентов при ОЛЛ. С годами расширялись представления о механизмах действия аспарагиназы, происходило накопление данных о неблагоприятных и побочных эффектах препарата (аллергические реакции, тромботические осложнения, панкреатиты, печеночные дисфункции и др.), для снижения частоты которых предпринимаются попытки использования аспарагиназы, полученной от *Erwinia chrysanthemi*, и пэгилированных форм препарата. В настоящем литературном обзоре приведены современные концепции по механизму действия лекарственных форм L-аспарагиназы, охарактеризованы побочные эффекты, ассоциированные с препаратом. Представлен собственный клинический пример по использованию L-аспарагиназы, полученной от *Erwinia chrysanthemi*, у больного ОЛЛ с развившейся аллергической реакцией на препарат пэгилированной L-аспарагиназы.

Ключевые слова: аспарагиназа, ПЭГ-аспарагиназа, эрвиназа, острый лимфобластный лейкоз, лечение**Для цитирования:** Коркина Ю.С., Валиев Т.Т. L-аспарагиназа: новое об известном препарате. *Педиатрическая фармакология*. 2021;18(3):227–232. doi: 10.15690/pf.v18i3.2282

227

ВВЕДЕНИЕ

L-аспарагиназа — первый терапевтический фермент с противоопухолевыми свойствами, который был открыт в 1904 г. Многие ученые более полувека активно искали и подтверждали наличие L-аспарагиназы у животных (крупного рогатого скота, свиней, морских свинок, микроорганизмов), и только в 1964 г. выяснилось, что L-аспарагиназа *E. coli* обладает противо-

опухолевой активностью на животных моделях, тогда как L-аспарагиназа других организмов проявляет менее выраженные противоопухолевые свойства.

Наибольший интерес к ферменту возник в 1965 г., когда при изучении влияния экзогенного L-аспарагина на опухолевые клетки лимфосаркомы у крыс была выявлена прямая зависимость между регрессией опухоли и концентрацией аспарагина в крови [1–3].

Yuliya S. Korkina¹, Timur T. Valiev²¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation² National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, Moscow, Russian Federation

L-asparaginase: New about Well-Known Drug

The history of asparaginase clinical use is inextricably linked to the improvement of treatment programs for acute lymphoblastic leukaemia (ALL). Asparaginase, obtained from *E. coli*, has become the crucial part in the protocols for the treatment of ALL in children and adults since the 1960s–1970s due to its antitumor effect on lymphoid leukemia cells. Despite the evolution of therapeutic approaches in ALL management, changes in used chemotherapeutic agents, their administration regimens and doses, the asparaginase remains one of the leading therapeutic agents in ALL patients. With time ideas about the asparaginase mechanisms have expanded, new data have been accumulated on adverse effects (allergic reactions, thrombotic complications, pancreatitis, hepatic dysfunction, etc.). The asparaginase obtained from *Erwinia chrysanthemi* and PEGylated forms of the drug were used to reduce the frequency of any of such adverse effects. This literature review provides current concepts on the mechanism of L-asparaginase dosage forms action, describes side effects associated with the use of this medication. We also present our own clinical case of L-asparaginase (obtained from *Erwinia chrysanthemi*) administration in ALL patient with allergic reaction to PEG-L-asparaginase.

Keywords: asparaginase, PEG-asparaginase, erwinase, acute lymphoblastic leukaemia, treatment**For citation:** Korkina Yuliya S., Valiev Timur T. L-аспарагиназа: новое об известном препарате. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2021;18(3):227–232. doi: 10.15690/pf.v18i3.2282

По мере накопления клинического опыта использования L-аспарагиназы оказалось, что препарат высокоэффективен в лечении острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), и в настоящее время практически невозможно представить ни один современный протокол терапии ОЛЛ без препаратов L-аспарагиназы.

Механизм действия препаратов L-аспарагиназы

В ходе изучения клеточного метаболизма было показано, что нормальные и лейкозные клетки нуждаются в аминокислоте L-аспарагине. В отличие от опухолевых клеток, нормальные клетки человека могут синтезировать L-аспарагин с помощью трансаминаз из оксалоацетата, а также путем превращения аспартата в аспарагин. Неопластически измененные клетки не способны синтезировать аспарагин из-за отсутствия фермента синтетазы, следовательно, они зависят от экзогенного поступления аспарагина. После введения препаратов L-аспарагиназы происходит истощение циркулирующего пула аспарагина, что приводит к «голоданию» опухолевых клеток и апоптозу. Однако L-аспарагиназа обладает свойством не только избирательного воздействия на аминокислоту аспарагин, но и частично вызывает гидролиз L-глутамина, который является транспортным субстратом аминного азота для биохимических процессов в организме человека. После введения препаратов L-аспарагиназы и опосредованного снижения концентрации L-глутамина происходит длительное нарушение процессов, протекающих преимущественно в гепатоцитах, что и обуславливает в дальнейшем широкий спектр побочных реакций, связанных с биосинтетической, метаболической и барьерной функциями печени [1, 4–6].

Несколько лет назад российскими учеными из лаборатории медицинской биотехнологии Института биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича и лаборатории комбинированной терапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России был выявлен альтернативный механизм действия L-аспарагиназы на опухолевые клетки. Помимо расщепления аспарагина, L-аспарагиназа способна ингибировать теломеразу — фермент, который отвечает за длину теломер ДНК (концевые фрагменты), определяющих возможное число митозов клетки. При блокировании теломеразы (подавление активности каталитической субъединицы фермента) опухолевых клеток возможность их дальнейшего деления становится ограниченной. При проведении исследования влияния L-аспарагиназы на теломеразу использовалась L-аспарагиназа от *Rhodospirillum rubrum*, в которую были внесены точечные аминокислотные замены. Активность теломеразы в клетках, подверженных воздействию модифицированной L-аспарагиназы, не превышала $29,63 \pm 12,3\%$ от контрольных клеток [7]. Следовательно, являясь ферментом «бессмертия» злокачественных опухолевых клеток, теломераза достраивает концевые фрагменты ДНК клетки и препятствует апоптозу. Подавление активности теломеразы в 2/3 контрольных клеток свидетельствует о возможном использовании аспарагиназы в качестве ингибитора каталитической активности теломеразы.

Особенности производства препаратов L-аспарагиназы

Наличие фермента L-аспарагиназы отмечено у животных, растений и микроорганизмов (бактерии, грибы, водоросли, дрожжи, актиномицеты), однако данный фермент отсутствует у человека, что обуславливает высокую эффективность лекарственных средств

на основе L-аспарагиназы. В связи с технологическими сложностями производства лекарственного препарата (обработка больших объемов фракций аспарагиназы на начальных этапах очистки, многостадийность данного процесса, небольшой выход окончательного очищенного лекарственного вещества, длительное время получения и, как результат, высокая стоимость препарата) в настоящее время разрабатываются и совершенствуются процессы экстракции L-аспарагиназы преимущественно из бактерий и грибов [8]. Если рассматривать возможность получения аспарагиназы из *Basidiomycete Flammulina velutipes*, то можно смело говорить о явных преимуществах данного субстрата: удобство культивирования, минимальные требования к среде питания, полученный фермент имеет высокую активность и устойчивость к воздействию термических факторов. Однако получение аспарагиназы из грибов в настоящее время больше рассматривается для дальнейшего использования в области пищевой промышленности, а не в медицине.

Клиническое применение препаратов L-аспарагиназы

Первые попытки включения L-аспарагиназы в протоколы лечения ОЛЛ позволили повысить многолетнюю выживаемость больных до 70%, а современные программы терапии ОЛЛ с включением L-аспарагиназы у детей приводят к становлению полной ремиссии у 90–95% больных и многолетней бессобытийной выживаемости (БСВ) у 87,3% пациентов с первичным ОЛЛ [9, 10]. Одними из наиболее эффективных оказались немецкие протоколы группы BFM (Berlin-Frankfurt-Munster), которые используются в настоящее время и позволяют получить 10-летнюю общую и бессобытийную выживаемость в $90,4 \pm 2,6$ и $82,5 \pm 3,4\%$ соответственно [11]. Менее токсичные программы терапии (ALL-MB-2002) оказались и менее эффективными — БСВ составила 78,3% [11, 12].

С учетом разработки и активного использования высокоэффективных программ при ОЛЛ дальнейшее совершенствование терапевтических подходов направлено на уменьшение как непосредственных, так и отдаленных побочных эффектов. Из-за накопления данных о токсических эффектах L-аспарагиназы (тромбоз, панкреатит, гепатотоксичность, гипергликемия и др.) в научном и клиническом мире возникает выраженная настороженность в применении данных препаратов. Возможная устойчивость опухолевых клеток к бактериальной L-аспарагиназе — еще одна причина, которая диктует необходимость проведения исследований по поиску альтернативных источников L-аспарагиназы, включая растения и грибы, что, вероятно, позволит преодолеть рефрактерность к бактериальной L-аспарагиназе и уменьшить частоту и степень выраженности побочных эффектов. Рекомбинантные формы L-аспарагиназы, полученные из *Erwinia carotovora*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Helicobacter pylori* и *Rhodospirillum rubrum*, по физико-химическим, кинетическим и структурным свойствам, а также по эффективности цитотоксического действия на лейкозные клетки человека не уступают лекарственным препаратам, полученным от *Escherichia coli* [4, 5].

Появление частых и выраженных побочных эффектов при использовании различных форм L-аспарагиназы остается одной из самых главных причин ограничения возможности применения данного препарата у детей и преждевременной отмены. Аллергическая реакция, как один из самых значимых и частых побочных эффектов на введение всех видов препаратов L-аспарагиназы,

полученной из *E. coli*, встречается у 30–70% пациентов [13]. Развитие аллергической реакции является прямым противопоказанием для дальнейшего использования нативной формы L-аспарагиназы и заставляет переходить на альтернативные формы препарата.

Не менее грозным осложнением, отмеченным при использовании L-аспарагиназы, является развитие тромбозов, которые встречаются у 1,8–36% детей, получающих лечение по поводу ОЛЛ. В основе тромбообразования при использовании L-аспарагиназы лежит снижение синтеза прокоагулянтных факторов свертывания: плазминогена, протеинов С и S (из-за снижения белково-синтетической функции печени), антитромбина III, а также наличие центрального венозного доступа. Для данного осложнения основную роль играет не столько форма L-аспарагиназы (нативная или ПЭГ), сколько вид гормональной терапии, проводимой параллельно с введениями L-аспарагиназы (в сочетании с дексаметазоном тромбозы встречаются в 1,4% случаев, а в комбинации с преднизолоном — в 10,4%). С целью снижения вероятности развития выраженных коагулопатий рекомендован контроль уровня фибриногена и антитромбина III на 3-й день после каждого введения препарата, затем — 1 раз в неделю в течение 3 нед [14–16].

Попытки снижения частоты побочных реакций при использовании нативной L-аспарагиназы привели к созданию пэгилированной формы препарата (ПЭГ-аспарагиназа). Новая лекарственная форма оказалась более защищенной от клеток ретикулоэндотелиальной системы и с более длительным периодом полувыведения — $5,73 \pm 3,24$ дня (у нативной L-аспарагиназы период полувыведения составляет $1,24 \pm 0,17$ дня), что позволило вводить ПЭГ-аспарагиназу в 4 раза реже, чем нативную L-аспарагиназу. Тем не менее, и при введении ПЭГ-аспарагиназы развиваются нежелательные явления, которые трудно интерпретировать, поскольку они представляют собой сочетание гиперчувствительности, инактивирующей лекарственный препарат, и неинактивирующих реакций (лихорадка, локальные реакции в месте введения, такие как боль, воспаление, гиперемия). Попытки предотвратить выраженную гиперчувствительность к ПЭГ-аспарагиназе путем премедикации глюкокортикостероидами и антигистаминными препаратами привели к снижению частоты аллергических реакций 3-й и 4-й степени до 3,7% по сравнению с данными о 5,2% вероятности развития выраженной аллергии без премедикации [17].

При развитии гиперчувствительности к L-аспарагиназе и ПЭГ-аспарагиназе рекомендована аспарагиназа *Erwinia chrysanthemi* (Эрвиназа), поскольку антитела, выработанные к аспарагиназе *E. coli*, не вступают в перекрестные реакции с аспарагиназой *Erwinia chrysanthemi*. Период полувыведения аспарагиназы *Erwinia chrysanthemi* наиболее короткий и составляет $0,65 \pm 0,13$ дня, что требует более частого введения препарата [18].

Серьезную терапевтическую проблему вызывает появление нейтрализующих антител и связанное с этим снижение активности аспарагиназы. Максимальные титры антител отмечены на 36–42-й день от начала программной терапии ОЛЛ с использованием аспарагиназы. У 30% больных происходит развитие скрытой инактивации (с образованием нейтрализующих антител и снижением активности аспарагиназы при отсутствии клинически очевидной аллергической реакции). Клинические реакции гиперчувствительности и скрытая инактивация из-за антител против L-аспарагиназы *E. coli* приводят к инактивации L-аспарагиназы *E. coli* почти в 60% случа-

ев [13, 19]. Клинически выраженная и скрытая инактивация ПЭГ-аспарагиназы может развиваться после введения второй и последующих доз ПЭГ-аспарагиназы путем формирования антител против непосредственно субстрата, ПЭГ-части и/или сукцинатного линкера (участка, соединяющего активное вещество и пэгилированную часть). Риск развития инактивации зависит от нескольких факторов, включая лекарственную форму препарата, способ и режим введения, линию терапии (т.е. протоколы лечения первичного ОЛЛ или рецидива) и одновременного применения других химиотерапевтических средств, включая кортикостероиды [13, 20]. Формирование нейтрализующих антител коррелирует с быстрым снижением концентрации препарата в сыворотке крови и, соответственно, ведет к тому, что продолжение терапии с тем же препаратом аспарагиназы будет клинически опасным, терапевтически неэффективным и в конечном итоге повлечет за собой ухудшение результатов лечения [17, 21]. В исследовании 18 пациентов детского возраста с ОЛЛ, получавших лечение по протоколу DCOG ALL-11, с выраженной реакцией гиперчувствительности немедленного типа на введение ПЭГ-аспарагиназы антитела против участка ПЭГ были обнаружены у всех больных (IgG — 100%; IgM — 67%). Антитела против линкера выявлялись преимущественно во время фазы индукции ремиссии (IgG — 50%; IgM — 42%), в то время как антитела против субстрата аспарагиназы определялись только у 11% пациентов на этапе индукции ремиссии и у 94% — во время интенсификации [22].

Также в протоколе DCOG ALL-11 предполагается индивидуальное дозирование ПЭГ-аспарагиназы и аспарагиназы *Erwinia chrysanthemi* с помощью терапевтического лекарственного мониторинга. Пациенты получали 3 фиксированных внутривенных введения, а дальнейшее количество и доза вводимых препаратов аспарагиназы зависели от группы риска заболевания и концентрации препарата в сыворотке крови. Только у 10% пациентов развилась реакция инактивации с клиническими явлениями гиперчувствительности. Гипертриглицеридемия возникала в меньшей степени по сравнению с данными протокола DCOG ALL-10 (37 против 47%) [23].

Неоднозначные результаты получены в исследовании зависимости сывороточной концентрации и антительной активности к ПЭГ-аспарагиназе у пациентов детского и подросткового возраста, получавших лечение ОЛЛ по протоколу NOPHO ALL2008 (Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology). При внутримышечном введении ПЭГ-аспарагиназы в дозировке 1000 ME/m^2 с 2-недельными или 6-недельными интервалами и общим 30-недельным курсом терапии фармакологическая цель лечения (активность аспарагиназы выше 100 ME/l) была достигнута в 94% случаев. У 26% пациентов появился антительный ответ на ПЭГ-аспарагиназу, но корреляции между антителами против ПЭГ-аспарагиназы и низкими уровнями активности аспарагиназы не отмечалось [24].

При развитии гиперчувствительности к нативным и пэгилированным формам L-аспарагиназы, полученным от *Escherichia coli*, предпринимается попытка введения аспарагиназы *Erwinia chrysanthemi* [6]. Также была разработана ПЭГ-кризантаспаза — рекомбинантный препарат пэгилированной аспарагиназы *Erwinia chrysanthemi* с улучшенной фармакокинетикой для пациентов с гиперчувствительностью к ПЭГ-аспарагиназе. В исследовании детской онкологической группы AALL1421 (Jazz 13-011) 4 пациента с ОЛЛ и лимфобластной лимфомой получали ПЭГ-кризантаспазу внутривенно в связи с развитием нежелательных побочных реакций после введения ПЭГ-

аспарагиназы. У 3 из 4 пролеченных пациентов наблюдалась гиперчувствительность к ПЭГ-кризантаспазе, проявляющаяся клинически или в виде быстрого снижения концентрации препарата в сыворотке крови. При лабораторном исследовании отмечено присутствие антител к ПЭГ-кризантаспазе у всех трех пациентов с гиперчувствительностью. Несмотря на то что данное исследование основано на серии клинических случаев, возникает серьезный вопрос целесообразности пэгилирования аспарагиназы *Erwinia chrysanthemi* для оптимизации ее использования в клинической практике [21].

Гипертриглицеридемия, приводящая к острому панкреатиту, является гораздо более редким осложнением при введении препаратов аспарагиназы [25]. Следует упомянуть, что данное явление более характерно для взрослых пациентов, страдающих ожирением или диабетом, но и у детей данный побочный эффект может быть выявлен как после первого введения препарата, так и после повторных [26]. Существуют данные о том, что для развития этого осложнения у детей важна не только доза препарата, но и скорость введения. Так, у 5-летнего пациента из Турции, получавшего лечение по программе ALL-REZ BFM 2002 в связи с рецидивом ОЛЛ из В-линейных предшественников, при введении ПЭГ-аспарагиназы на блоке R1 отмечалось повышение уровня триглицеридов, в десятки раз превышающее нормальное значение. Это произошло в связи со струйным введением ПЭГ-аспарагиназы (1000 Ед/м²), а не капельным. Необходимо отметить, что предыдущие введения ПЭГ-аспарагиназы (2500 Ед/м²) при первичном лечении ОЛЛ пациент переносил удовлетворительно, без признаков выраженной гипертриглицеридемии [27].

Для решения вопросов нежелательных побочных явлений в настоящее время ведутся разработки GRASPA — инкапсулированной в эритроциты L-аспарагиназы. Эритроциты в качестве биосовместимых и биоразлагаемых носителей способствуют снижению иммуноаллергических побочных реакций, увеличению периода полураспада препарата до 7–21 дня. Плазматический аспарагин, активно проникающий через мембрану эритроцитов во внутриклеточное пространство, расщепляется под действием инкапсулированного лекарственного средства до аспартата и аммиака. Такой механизм взаимодействия двух веществ приводит к уменьшению частоты и выраженности системных реакций [28].

С целью снижения иммуногенности L-аспарагиназы, а также для преодоления нестабильности фермента, термолабильности, короткого периода полувыведения предпринимаются попытки конъюгирования аспарагиназы с наноматериалами, такими как наночастицы оксида алюминия и оксида титана. Максимальная цитотоксичность (61%) была отмечена при использовании наноконъюгата алюминий-аспарагиназы. При оценке термодинамических свойств биоконъюгаты продемонстрировали сохранную остаточную 40%-ную активность после 23 дней хранения при 37 °C [29, 30]. Данный метод позволит улучшить свойства препарата — как термические, эксплуатационные, так и фармакодинамические и кинетические.

В Российской Федерации аспарагиназа *Erwinia chrysanthemi* и ряд альтернативных форм L-аспарагиназы являются незарегистрированными. Но назначение их возможно при условии клинического обоснования в рамках медицинского консилиума, проведения врачебной комиссии и оформления медицинской документации для ввоза препарата из-за рубежа. Клинический опыт применения аспарагиназы *Erwinia chrysanthemi*

(Эрвиназы) в России практически отсутствует, в связи с чем результаты терапии ОЛЛ с включением данного препарата важны с научно-практических позиций.

Клиническое наблюдение

Больной Ф., 3 лет, с диагнозом «Острый лимфобластный лейкоз, вариант L2, иммунологический подвариант ВII с коэкспрессией CD13, статус ЦНС — 1. Высокая группа риска. Получал лечение по протоколу ALL-IC BFM 2009. После второго введения ПЭГ-аспарагиназы развилась острая аллергическая реакция в виде синдрома бронхообструкции, отека Квинке, в связи с чем вводились глюкокортикостероиды. Развившееся осложнение терапии является прямым противопоказанием для продолжения лечения с использованием ПЭГ-аспарагиназы. Однако в связи с установленной высокой группой риска ОЛЛ отказ от одного из наиболее эффективных препаратов в лечении ОЛЛ был крайне нежелательным.

На врачебном консилиуме было принято решение о продолжении терапии аспарагиназой *Erwinia chrysanthemi* (доза 10 000 Ед/м² эквивалентна 2500 Ед/м² ПЭГ-аспарагиназы). Было выполнено 24 введения препарата, на фоне которых нежелательных реакций не отмечалось. Однако остро стоял вопрос о способе введения данного препарата, поскольку единого мнения о длительности сохранения противоопухолевой активности аспарагиназы *Erwinia chrysanthemi* при внутривенном капельном введении нет. Согласно международным рекомендациям, препарат следует вводить внутримышечно для длительного поддержания терапевтической концентрации в сыворотке крови (более 0,4 МЕ/мл) [31, 32], в то время как описано и внутривенное капельное введение [33]. После внутривенного введения аспарагиназы *Erwinia chrysanthemi* наблюдается большая вариабельность концентраций препарата в сыворотке [34]. В связи с крайне высокой вероятностью развития выраженной аллергической реакции у пациента было принято решение о проведении первых двух введений внутривенно по причине возможности более быстрого прерывания инфузии препарата при появлении первых признаков гиперчувствительности немедленного типа. Внутривенные введения аспарагиназы *Erwinia chrysanthemi* пациент перенес удовлетворительно, и последующие 22 введения проводились внутримышечно (также без признаков нежелательных и побочных явлений). На фоне терапии осуществлялся контроль триглицеридов, печеночных ферментов, глюкозы, показатели которых оставались в пределах референсных значений. При проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства отмечались диффузные клинически незначимые изменения поджелудочной железы. После завершения полного программного лечения пациент выписан на поддерживающую терапию по месту жительства в клинко-гематологической и иммунологической ремиссии ОЛЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лекарственные препараты аспарагиназы широко используются в химиотерапевтических схемах лечения ОЛЛ, способствуя достижению длительной выживаемости и выздоровлению подавляющего числа больных. Основной противоопухолевый эффект аспарагиназы обусловлен расщеплением аминокислоты аспарагина, необходимой для синтетических процессов в лейкозной клетке. Относительно недавно отечественными учеными было установлено, что аспарагиназа блокирует

теломеразу в лейкозных клетках, в результате чего происходит блок деления опухолевой клетки. Обратной стороной выраженных противолейкозных свойств аспарагиназы являются ее побочные эффекты (гепатотоксичность, панкреатотоксичность, развитие коагулопатий и тромбозов). Одним из наиболее грозных осложнений, заставляющим отказаться от дальнейшего использования препарата, является развитие аллергической реакции. С целью снижения частоты аллергических реакций предпринимаются попытки использования аспарагиназы, полученной от *Erwinia chrysanthemi*, а также пэгиллированных и конъюгированных с оксидами алюминия и титана форм аспарагиназы. Применение менее иммуногенных форм аспарагиназы позволяет проводить высокоэффективное лечение ОЛЛ с меньшим числом побочных эффектов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Коркина Ю.С. — сбор данных, обзор научных публикаций по теме статьи, проведение анализа данных, разработка дизайна статьи, написание текста рукописи, окончательное одобрение текста рукописи.

Валиев Т.Т. — анализ данных, разработка дизайна статьи, написание текста рукописи, научное редактирование статьи, окончательное одобрение статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

1. Batool T, Makky E, Jalal M, Yusoff M. A Comprehensive Review on L-Asparaginase and Its Applications. *Appl Biochem Biotechnol*. 2016;178(5):900–923. doi: 10.1007/s12010-015-1917-3
2. Cachumba J, Antunes F, Peres G, et al. Current applications and different approaches for microbial l-asparaginase production. *Braz J Microbiol*. 2016;47 (Suppl 1):77–85. doi: 10.1016/j.bjm.2016.10.004
3. Nguyen T, Do T, Nguyen T, Quen T. Expression, purification and evaluation of recombinant L-asparaginase in methylothrophic yeast *Pichia pastoris*. *Journal of Vietnamese environment*. 2014; 6(3):288–292. doi: 10.13141/jve.vol6.no3.pp288-292
4. Shrivastava A, Khan A, Khurshid M, et al. Recent developments in L-asparaginase discovery and its potential as anti-cancer agent. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;100:1–10. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.01.002
5. Соколов Н.Н., Эльдаров М.А., Покровская М.В. и др. Бактериальные рекомбинантные L-аспарагиназы: свойства, строение и антипролиферативная активность // *Биомедицинская химия*. — 2015. — Т. 61. — № 3. — С. 312–324. [Sokolov NN, Eldarov MA, Pokrovskaya MV, et al. Bacterial recombinant L-asparaginases: properties, structure and anti-proliferative activity. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2015;61(3):312–324. (In Russ).] doi: 10.18097/PBMC20156103312
6. Баранова О.Ю. Онкаспар в лечении острого лимфобластного лейкоза // *Клиническая онкогематология*. — 2008. — Т. 1. — № 3. — С. 227–232. [Baranova OYu. Oncaspar for the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Clinical oncohematology*. 2018;1(3):227–232. (In Russ).]
7. Zhdanov D, Pokrovsky V, Pokrovskaya M, et al. Rhodospirillum rubrum l-asparaginase targets tumor growth by a dual mechanism involving telomerase inhibition. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;492(2):282–288. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.08.078
8. Патент № 2441914 Российская Федерация, МПК C12N 9/82 (2006.01). Способ получения субстанции рекомбинантной L-аспарагиназы *Erwinia carotovora*: № 2010140842/10: заявл. 2010.10.06: опубл. 2012.02.10 / Карасев В.С., Бочкова О.П., Чуగుнов А.М. и др. — 8 с. [Patent N 2441914 Russian Federation, IPC C12N 9/82 (2006.01). Method for producing a substance of the recombinant L-asparaginase from *Erwinia carotovora*: N 2010140842/10: declare. 2010.10.06: publ. 2012.02.10. Karasev VS, Bochkova OP, Chugunov AM, et al. 8 p. (In Russ).]
9. Алексеев Н.А. Гематология детского возраста. — СПб.: Гиппократ; 1998. — С. 468–469. [Alekseev NA. *Gematologiya detskogo vozrasta*. St. Petersburg: Gippocrat; 1998. pp. 468–469. (In Russ).]

AUTHORS' CONTRIBUTION

Yuliya S. Korkina — data collection, overview of scientific publications on the article topic, data analysis, development of article design, writing the manuscript, final approval of the manuscript text.

Timur T. Valiev — data analysis, development of article design, writing the manuscript, scientific editing, final approval of the article.

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

Ю.С. Коркина

<https://orcid.org/0000-0002-8482-1863>

Т.Т. Валиев

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

10. Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т. Совершенствование программ терапии острого лимфобластного лейкоза у детей: акцент на минимальную остаточную болезнь // *Онкогематология*. — 2020. — Т. 15. — № 3. — С. 12–26. [Shervashidze M.A., Valiev T.T. Pediatric acute lymphoblastic leukemia treatment protocols improvement: emphasis on minimal residual disease. *Oncogematologia = Oncohematology*. 2020;15(3):12–26. (In Russ).] doi: 10.17650/1818-8346-2020-15-3-12-26
11. Алескерова Г.А. Лечение детей с острым лимфобластным лейкозом по программе ALL IC-BFM 2002: дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2018. [Aleskeroval GA. Lechenie detei s ostrym limfoblastnym leikozom po programme ALL IC-BFM 2002. [dissertation]. Moscow; 2018. (In Russ).]
12. Румянцев А.Г. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей: эмпирические, биологические и организационные аспекты // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. — 2015. — Т. 14. — № 1. — С. 5–15. [Rumyantsev AG. Evolution of therapy for acute lymphoblastic leukemia in children: empirical, biological, and organizational aspects. *Questions of hematology/oncology and immunopathology*. 2015;14(1):5–15. (In Russ).]
13. Van der Sluis I, Vrooman L, Pieters R, et al. Consensus expert recommendations for identification and management of asparaginase hypersensitivity and silent inactivation. *Haematologica*. 2016;101(3):279–285. doi: 10.3324/haematol.2015.137380
14. Галстян Г.М., Полеводова О.А., Баженов А.В. и др. Тромбогеморрагические осложнения при лечении больных острым лимфобластным лейкозом L-аспарагиназой // *Клиническая онкогематология*. — 2018. — Т. 11. — № 1. — С. 89–99. [Galstyan GM, Polevodova OA, Bazhenov AV, et al. Thrombotic and Hemorrhagic Complications in the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia with L-Asparaginase. *Clinical oncohematology*. 2018;11(1):89–99. (In Russ).] doi: 10.21320/2500-2139-2018-11-1-89-99
15. Кольцова Е.М., Баландина А.Н., Серегина Е.А. и др. Современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии нарушений гемостаза у детей с острыми лейкозами // *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. — 2018. — Т. 5. — № 4. — С. 74–85. [Koltsova E.M., Balandina A.N., Seregina E.A. et al. Modern aspects of the pathogenesis, diagnosis and therapy of hemostasis disorders in children with acute leukemias. *The Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2018;5(4):74–85. (In Russ).] doi: 10.17650/2311-1267-2018-5-4-74-85
16. Дмитриев В.В., Липай Н.В., Мигаль Н.В. и др. Тромбозы у детей с острым лимфобластным лейкозом // *Гематология*.

Трансфузиология. Восточная Европа. — 2017. — Т. 3. — № 3. — С. 365–375. [Dmitriev V, Lipay N, Migal N, et al. Thrombocytes in children with acute lymphoblastic leukemia. *Haematology. Transfusiology. Eastern Medicine*. 2017;3(3):365–375. (In Russ).]

17. Losasso M, Bostrom B, Messinger Y. Retrospective cohort study monitoring PEG-asparaginase activity in acute lymphoblastic leukemia patients with and without premedication. *F1000Res*. 2019;8:1007. doi: 10.12688/f1000research.19298.2

18. Cooper S, Young D, Bowen C, et al. Universal premedication and therapeutic drug monitoring for asparaginase-based therapy prevents infusion-associated acute adverse events and drug substitutions. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(8):e27797. doi: 10.1002/pbc.27797

19. Pieters R, Hunger S, Boos J, et al. L-asparaginase treatment in acute lymphoblastic leukemia: a focus on Erwinia asparaginase. *Cancer*. 2011;117(2):238–249. doi: 10.1002/cncr.25489

20. Salzer W, Bostrom B, Messinger Y, et al. Asparaginase activity levels and monitoring in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(8):1797–1806. doi: 10.1080/10428194.2017.1386305

21. Rau R, Dreyer Z, Choi M, et al. Outcome of pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma with hypersensitivity to pegaspargase treated with PEGylated Erwinia asparaginase, pegcrisantaspase: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(3):e26873. doi: 10.1002/pbc.26873

22. Kloos R, van der Sluis I, Mastrobattista E, et al. Acute lymphoblastic leukaemia patients treated with PEGasparaginase develop antibodies to PEG and the succinate linker. *Br J Haematol*. 2020;189(3):442–451. doi: 10.1111/bjh.16254

23. Kloos R, Pieters R, Jumelet F, et al. Individualized Asparaginase Dosing in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2020;38(7):715–724. doi: 10.1200/JCO.19.02292

24. Tram Henriksen L, Gottschalk Højfeldt S, Schmiegelow K, et al. Prolonged first-line PEG-asparaginase treatment in pediatric

acute lymphoblastic leukemia in the NOPHO ALL2008 protocol: Pharmacokinetics and antibody formation. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(12):e26686. doi: 10.1002/pbc.26686

25. Lau KM, Saunders IM, Goodman A. Pegaspargase-induced hypertriglyceridemia in a patient with acute lymphoblastic leukemia. *J Oncol Pharm Pract*. 2020;26(1):193–199. doi: 10.1177/1078155219833438

26. Galindo R, Yoon J, Devoe C, Myers A. PEG-asparaginase induced severe hypertriglyceridemia. *Arch Endocrinol Metab*. 2016;60(2):173–177. doi: 10.1590/2359-3997000000068

27. Malbora B, Avci Z, Ozbek N. Treatment of severe hypertriglyceridemia associated with accidental pegylated asparaginase push in a child with relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Drug Chem Toxicol*. 2012;35(4):463–466. doi: 10.3109/01480545.2011.640684

28. Thomas X, Le Jeune C. Erythrocyte encapsulated L-asparaginase (GRASPA) in acute leukemia. *Int J Hematol Oncol*. 2016;5(1):11–25. doi: 10.2217/ijh-2016-0002

29. Agrawal S, Kango N. Development and catalytic characterization of L-asparaginase nano-bioconjugates. *Int J Biol Macromol*. 2019;135:1142–1150. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.05.154

30. Nunes JCF, Cristóvão RO, Freire MG, et al. Recent Strategies and Applications for L-Asparaginase Confinement. *Molecules*. 2020;25(24):5827. doi: 10.3390/molecules25245827

31. FDA. Highlights of prescribing information Erwinaze (asparaginase Erwinia chrysanthemi). 2011.

32. Panetta J, Liu Y, Swanson H, et al. Higher plasma asparaginase activity after intramuscular than intravenous Erwinia asparaginase. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(7):e28244. doi: 10.1002/pbc.28244

33. Jazz Pharmaceuticals UK. ERWINASE (Erwinia L-asparaginase), 10,000 Units/vial, Lyophilisate for solution for injection. 2020.

34. Sassen S, Mathôt R, Pieters R, et al. Population pharmacokinetics of intravenous Erwinia asparaginase in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients. *Haematologica*. 2017;102(3):552–561. doi: 10.3324/haematol.2016.149195

Статья поступила: 11.04.2021, принята к печати: 18.06.2021
The article was submitted 11.04.2021, accepted for publication 18.06.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Коркина Юлия Сергеевна [Yuliya S. Korkina] адрес: 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1 [address: 2/1, b.1 Barrikadnaya Street, 125993, Moscow, Russia] ; телефон: +7(916) 112-47-82

Валиев Тимур Теймуразович, д.м.н., [Timur T. Valiev, MD, PhD] адрес: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, [address: 24, Kashirskoe shosse, 115478, Moscow, Russia, Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation (N.N. Blokhin NMRCO)], телефон: +7 (905) 797-70-06

Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, Е.А. Вишнёва^{1, 2}, Д.С. Чемакина², Г.А. Новик⁴,
М.А. Ткаченко⁴, Л.Р. Селимзянова^{1, 2, 5}, А.А. Алексеева², Ю.Г. Левина^{1, 2}, К.Е. Эфендиева^{1, 2},
В.Г.Калугина², Е.А. Добрынина²

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

² НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования РФ, Москва, Российская Федерация

³ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация

⁴ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Современные методы диетотерапии аллергии к белкам коровьего молока у детей раннего возраста

Автор, ответственный за переписку:

Чемакина Дарья Сергеевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела стандартизации и изучения основ доказательной медицины Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, тел.: +7 (499) 400-47-33, e-mail: Daria06ch@gmail.com

В мире наблюдается прогрессивный рост числа больных аллергией. Установлено, что изменения состава микробиома в раннем возрасте коррелируют с частотой развития атопических заболеваний. В ходе различных клинических исследований было продемонстрировано, что множество факторов, начиная с момента внутриутробного развития, влияют на становление микробиоты. У детей с атопическими заболеваниями существуют определенные особенности формирования микробного пейзажа, которые нередко предшествуют дебюту болезни. Белок коровьего молока является одним из основных аллергенов на первом году жизни. Такой тип сенсibilизации может присутствовать у детей как на искусственном, так и на грудном вскармливании, однако не является показанием к его прерыванию. В случае, когда грудное вскармливание невозможно, у детей с аллергией к белкам коровьего молока необходимо использование специализированных лечебных смесей. Применение формулы «Nutrilon Аминокислоты Супео» эффективно устраняет симптомы аллергии и улучшает состав кишечной микробиоты у детей раннего возраста. Кроме того, ее использование дополнительно способствует снижению частоты инфекционных заболеваний и применения антибактериальных препаратов.

Ключевые слова: дети, аллергия, пищевая аллергия, аминокислотная смесь, микробиом

Для цитирования: Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Чемакина Д.С., Новик Г.А., Ткаченко М.А., Селимзянова Л.Р., Алексеева А.А., Левина Ю.Г., Эфендиева К.Е., Калугина В.Г., Добрынина Е.А. Современные методы диетотерапии аллергии к белкам коровьего молока у детей раннего возраста. *Педиатрическая фармакология*. 2021;18(3):233–238. doi: 10.15690/pf.v18i3.2283

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в мире наблюдается рост числа различных аллергических заболеваний [1]. По данным Всемирной организации аллергологии (The World Allergy Organization; WAO), симптомы пищевой аллергии (ПА) встречаются в среднем у 2,5% населения, тем не менее, данные в разных регионах варьируют от 1 до 10% [2].

Одним из самых значимых и распространенных аллергенов в мире является белок коровьего молока (БКМ) [3]. Аллергия к БКМ (АБКМ) может иметь различные по тяжести клинические проявления [4]. В группе белков коровьего молока наибольшую значимость имеют: β-лактоглобулин, α-лактальбумин, бычий сывороточный альбумин и γ-глобулин, а также α- и β-казеины. Проблема АБКМ является наиболее актуальной в раннем детском возрасте. Особое значение в инициации аллергии к протеинам коровьего

молока у детей имеет вскармливание адаптированными молочными смесями, что приводит к раннему чрезмерному поступлению чужеродного белка. На фоне незрелости кишечного барьера и особенностей иммунного ответа это приводит к сенсibilизации к БКМ. Тем не менее и на грудном вскармливании у предрасположенных детей также может развиваться клинически значимая АБКМ вследствие проникновения пищевых белков в грудное молоко [3]. В настоящее время существуют различные способы коррекции проявлений АБКМ у детей в раннем возрасте, в том числе с использованием современных методов диетотерапии.

ФОРМИРОВАНИЕ МИКРОБИОТЫ РЕБЕНКА И ЕЕ ВЗАИМОСВЯЗЬ С ФОРМИРОВАНИЕМ АТОПИИ

Микробиота, которая колонизирует слизистые оболочки сразу после рождения, играет важную роль в становлении врожденного и приобретенного иммуни-

тета ребенка [1]. Здоровая сбалансированная микробиота кишечника действует как барьер против колонизации и внедрения патогенов, тем самым защищая его от инфекций. В момент рождения слизистые оболочки новорожденного являются стерильными, в связи с этим их микробиом формируется и устанавливается с первых дней жизни. Самые первые «колонизаторы» вносят наиболее важный вклад в развитие экосистемы микроорганизмов. Они имеют основное влияние на состав и активность микробиоты в целом. Ее пейзаж во многом зависит от состояния здоровья хозяина и диеты. Однако множество других аспектов, которые различаются в зависимости от возраста человека, тоже могут оказывать свое влияние [5]. В настоящее время известно, что существует ряд факторов, которые стимулируют развитие микробиоты кишечника и иммунной системы у ребенка в раннем возрасте. Наиболее значимыми являются гестационный возраст, метод родоразрешения, тип вскармливания и последующий рацион и т.д.

Современные исследования демонстрируют все большую значимость взаимодействия микробиома человека с организмом хозяина. Наиболее вероятно, что комменсалы играют одну из ведущих ролей в формировании иммунной системы. Различные эксперименты, проведенные на мышах, подтверждают эту теорию. Существуют так называемые гнотобиотические, или «безмикробные», мыши. Их получают путем стерильного извлечения плода из матки и затем выращивают в специальных изоляторах. В эксперименте с гнотобиотическими мышами было установлено, что при задержке микробной колонизации кишечника нарушается развитие лимфоидной ткани, ассоциированной с кишечником. Это приводит к последующему изменению иммунного ответа в сторону преобладания типа Th2 [6]. Кроме того, данный процесс также работает по принципу «обратной связи»: иммунная система человека может влиять на состав микробиоты.

Определенный пейзаж микробиома в раннем возрасте коррелирует с развитием воспалительных, аутоиммунных и атопических заболеваний. Полученные в ходе различных исследований результаты демонстрируют взаимосвязь микробиоты с функционированием иммунной системы в течение всей жизни [7].

Развитие астмы и других аллергических заболеваний может быть ассоциировано с различными девиациями в микробиоме у детей раннего возраста [8]. Современные данные свидетельствуют о том, что проявления ПА могут быть связаны с изменениями в составе микробиоты. Более того, изменения микробного пейзажа обычно предшествуют дебюту заболевания, а также разрешению симптоматики [9]. Было установлено, что низкое разнообразие колонизирующих микроорганизмов у детей в возрасте 1 нед и 1 мес является предиктором последующего развития атопического дерматита (АтД) [10, 11]. Позднее эти данные были также подтверждены в исследовании М.В. Azad и соавт. Сниженное количество бактерий в фекалиях у детей в возрасте 3 мес было ассоциировано с последующей пищевой сенситизацией в возрасте 1 года [12]. В работе Z. Ling и соавт. также были изучены особенности микробиома детей в возрасте 2–11 мес с IgE-опосредованными и не-IgE-опосредованными проявлениями ПА. В группе пациентов с IgE-опосредованной ПА выявлено повышение количества *Clostridium sensu stricto* и *Anaerobacter*, а также снижение *Bacteroides* и *Clostridium* XVIII [13].

Кроме того, определенный состав микробиоты в раннем возрасте может быть ассоциирован не только с возникновением аллергии, но и с последующим развитием толерантности [14]. В Великобритании был организован масштабный проект под названием KOALA. Это проспективное исследование включало в себя наблюдение 957 младенцев с возраста 1 мес в течение 2 лет. В ходе проведения работы изучалась связь состава кишечной

Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, Elena A. Vishneva^{1, 2}, Daria S. Chemakina², Gennady A. Novik⁴, Mikhail A. Tkachenko⁴, Lilia R. Selimzyanova^{1, 2, 5}, Anna A. Alexeeva², Yuliya G. Levina^{1, 2}, Kamilla E. Efendieva^{1, 2}, Vera G. Kalugina², Elena A. Dobrynina²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation

³ Belgorod National Research University, Belgorod, Russian Federation

⁴ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁵ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Current Methods of Dietotherapy of Cow's Milk Protein Allergy in Infants

Nowadays there is progressive increase in the number of patients with allergy around the world. It was revealed that microbiome composition changes at early age correlate with the frequency of atopic diseases development. Various clinical studies have shown that variety of factors (even from prenatal development) influence microbiota composition. Children with atopic diseases have certain features of microflora development that can precede the disease debut. Cow's milk protein is one of the major allergens in the first year of life. Such sensitization may be present in children on both formula and breastfeeding, however it is not the indication for its interruption. In cases when breastfeeding is not possible, we should use specialized therapeutic formulas in children with cow's milk protein allergy. The use of the "Nutrilon Amino acids Syneo" formula effectively eliminates allergy symptoms and improves the gut microbiota composition in young children. Moreover, its use additionally reduce the frequency of infectious diseases and the use of antibacterial drugs.

Keywords: children, allergy, food allergy, amino acid formula, microbiome

For citation: Leyla S. Namazova-Baranova, Elena A. Vishneva, Daria S. Chemakina, Gennady A. Novik, Mikhail A. Tkachenko, Lilia R. Selimzyanova, Anna A. Alexeeva, Yuliya G. Levina, Kamilla E. Efendieva, Vera G. Kalugina, Elena A. Dobrynina. Current Methods of Dietotherapy of Cow's Milk Protein Allergy in Infants. *Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2021;18(3):233–238. doi: 10.15690/pf.v18i3.2283

микробиоты с развитием различных atopических заболеваний. Было установлено, что повышение количества *Escherichia coli* увеличивало риск развития АТД. Важно отметить, что чем выше было микробное число, тем выше — риск. Кроме того, колонизация кишечника новорожденного *Clostridioides difficile* повышала риск развития АТД, бронхообструктивного синдрома и различной сенсibilизации. Все изменения кишечной микробиоты предшествовали дебюту аллергических заболеваний [15]. Позднее различные исследования продемонстрировали, что низкое содержание *Bacteroides*, *Bifidobacteria* и *Enterococci*, а также высокое содержание *Clostridia* ассоциировано с последующим повышенным риском развития атопии [6]. Дальнейшие исследования подтвердили значимость не только родов и семейств различных бактерий, но и конкретных видов и штаммов [8].

В настоящее время из полученных в ходе различных исследований данных следует, что в целом для детей с atopическими заболеваниями характерно снижение разнообразия микробиоты. Нередко эти изменения предшествуют дебюту атопии. Кроме того, качественный состав микробиоты не соответствует фактическому возрасту, и нередко наблюдается преждевременное заселение микроорганизмами, характерными для более старшего возраста.

Таким образом, в настоящее время установлено, что изменения в составе кишечной микробиоты в раннем возрасте ассоциированы с риском развития различных atopических заболеваний у детей. В проведенных исследованиях продемонстрировано, что высокое разнообразие микроорганизмов является благоприятным предиктивным фактором в отношении риска развития аллергопатологии. Изменения микробиоты всегда предшествуют дебюту заболевания. Тем не менее, точный механизм взаимодействия с организмом хозяина в настоящее время изучен недостаточно.

ПИТАНИЕ РЕБЕНКА С АЛЛЕРГИЕЙ К БЕЛКАМ КОРОВЬЕГО МОЛОКА

Грудное вскармливание является «золотым стандартом» питания, которое обеспечивает ребенка большим числом биоактивных факторов. Кроме того, оно оказывает значительное влияние на пейзаж и функции микробиоты как желудочно-кишечного тракта, так и ротовой полости. Грудное молоко содержит живые бактерии, пребиотические олигосахариды и лактозу, которые стимулируют микробиоту кишечника и иммунную систему. При наличии АБКМ у ребенка на грудном вскармливании молочные продукты полностью исключаются из рациона матери [3].

В случае если ребенок, страдающий АБКМ, находится на искусственном вскармливании, ему необходимы специализированные лечебные смеси. Они включают в себя как формулы на основе высокогидролизованного белка (ВГС), так и аминокислотные (АКС). Низкая аллергенность любой смеси для диетотерапии должна подтверждаться в рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании. В рамках проведенной работы должно быть показано, что формула не вызывает реакции у 90% детей с подтвержденной АБКМ [16]. ВГС содержат короткоцепочечные пептиды, масса которых в большинстве случаев составляет менее 1500 Да [17]. В АКС белковый компонент представлен только свободными аминокислотами.

У большинства детей наблюдается разрешение симптомов при использовании смесей на основе ВГС. Однако в ряде случаев необходимо применение АКС.

Исследования показали, что в среднем у 10% детей с немедленными и IgE-опосредованными реакциями сохраняются симптомы аллергии на фоне применения ВГС [18–20]. Кроме того, данные смеси могут быть неэффективны примерно в 30% случаев у детей с не-IgE-опосредованными проявлениями АБКМ с поражением желудочно-кишечного тракта [21, 22]. При тяжелом течении заболевания этот показатель способен достигать 40% [23].

Правильный выбор смеси (ВГС или АКС) для ведения ребенка с АБКМ является сложной задачей в повседневной клинической практике. Корректное назначение АКС — это актуальная тема, так как их использование накладывает определенную финансовую нагрузку на родителей и/или систему здравоохранения. Однако более важными, нежели финансовые затраты, при применении лечебных смесей (ВГС и АКС) представляются развитие толерантности, безопасность, оптимальные показатели физического развития детей с АБКМ и качество их жизни. Несмотря на высокую эффективность ВГС, существует ряд ситуаций, когда их использование является неоправданным. В настоящее время показаниями для назначения АКС могут служить следующие [16]:

- диагностическая элиминационная диета;
- сохраняющиеся в течение 2–4 нед симптомы АБКМ на фоне использования ВГС;
- задержка физического развития;
- множественная пищевая аллергия;
- тяжелые гастроинтестинальные проявления аллергии;
- эозинофильный эзофагит;
- энтероколит, индуцированный пищевыми белками;
- тяжелый АТД;
- симптомы АБКМ у детей на грудном вскармливании.

Важно отметить, что ранее в составе АКС и ВГС отсутствовали компоненты, поддерживающие микробиоту кишечника. В настоящее время доказано, что дополнительное включение в эти смеси пре- и пробиотиков, а также их комбинации (синбиотиков) способствует как разрешению симптомов АБКМ, так и становлению нормальной микробиоты желудочно-кишечного тракта ребенка [24]. Тем не менее, обогащение заменителей грудного молока какими-либо компонентами — это строго регламентированный процесс, требующий обоснования эффективности и соответствующий высоким требованиям безопасности. В настоящее время существует ряд документов, которые определяют, какие компоненты могут быть включены в состав смеси. К ним относятся заключение EFSA (European Food Safety Authority, 2012, 2014), Codex Alimentarius, директива ЕС 2006/141/ЕС, «Технический регламент на молоко и молочную продукцию» ФЗ-88, «Технический регламент Таможенного союза на специальные продукты» ТР ТС 027/2012 и др. [25]. Синбиотическая смесь пре- и пробиотиков, имитирующая компоненты грудного молока, непосредственно влияет на состав микробиома кишечника. В целом пребиотик и пробиотик работают синергично [26].

Включение в состав питательной смеси таких пребиотических компонентов, как короткоцепочечные галактоолигосахариды (scGOS) и длинноцепочечные фруктоолигосахариды (lcFOS), способствует снижению частоты различных инфекционных заболеваний у детей раннего возраста, повышению уровня секреторного иммуноглобулина А, а также снижению pH кала и уменьшению числа *Clostridioides difficile* у новорожденных детей [27–30]. В настоящее время комбинация scGOS/lcFOS в пропорции 9:1 является наиболее изученным пребиотическим комплексом олигосахаридов, применяемым в питатель-

ных формулах [25]. Кроме того, включение пробиотических штаммов в состав заменителей грудного молока также имеет положительное влияние на состав микробиома у детей раннего возраста. Бифидобактерии являются основными микроорганизмами в составе микробиоты человека, тем не менее, их видовой состав варьирует в течение жизни. У взрослых людей доминируют такие штаммы, как *B. adolescentis* и *B. longum*. В кишечнике новорожденных детей, наоборот, преобладают *B. infantis* и *B. breve*. Тем не менее, род бифидобактерий включает в себя значительно большее число штаммов [31]. *Bifidobacterium breve* M-16V является одним из наиболее распространенных видов бифидобактерий в человеческом молоке и в кишечнике здоровых младенцев на грудном вскармливании [7, 31–33]. В клинических исследованиях было продемонстрировано, что дополнительное включение в рацион недоношенных детей *B. breve* способствует регуляции активности фактора роста бета 1, что впоследствии стимулирует мукозальный иммунитет [32]. Кроме того, употребление формулы, содержащей бифидобактерии, в течение 5 мес снижает тяжесть острого диарейного синдрома у здоровых детей в возрасте первого года жизни [32, 34].

Специализированный продукт детского диетического лечебного питания «Syneo» («Синео») под торговым знаком Nutrilon® представляет собой сухую смесь на основе аминокислот. Кроме того, в ее состав дополнительно включены бифидобактерии *B. breve* M-16V, пищевые волокна, а также scGOS и lcFOS в пропорции 9:1. Эта смесь может применяться для детей с рождения до года и используется при любых состояниях, когда рекомендована АКС.

В проведенных клинических исследованиях было подтверждено, что использование смеси «Nutrilon Аминокислоты Syneo» безопасно и имеет хорошую переносимость. Кормление ребенка данной формулой в качестве единственного источника питания обеспечивает нормальные показатели роста у здоровых доношенных детей [35]. Смесь соответствует всем требованиям, предъявляемым к лечебным смесям, применяемым при АБКМ [36]. Кроме того, она дополнительно улучшает состав кишечной микробиоты у детей на искусственном вскармливании, приближая содержание бифидобактерий, а также других штаммов к показателям здоровых младенцев, получающих грудное молоко [1, 37]. В ходе двойного слепого рандомизированного контролируемого многоцентрового исследования достоверно доказано, что данная смесь подходит для диетотерапии у детей с не-IgE-опосредованной АБКМ [24]. Однако она может быть использована в любых клинических ситуациях, требующих назначения АКС.

Применение данной формулы имеет значительные преимущества по сравнению с использованием стандартной формулы на основе аминокислот. В ходе проведенных клинических исследований было установлено снижение заболеваемости различными инфекционными болезнями среди детей первого года жизни с АБКМ [37]. Распространенность инфекций в группе детей, получавших «Nutrilon Аминокислоты Syneo», составила 13,6%, а в контрольной группе с использованием стандартной АКС — 27,8%. Это соответствует общему снижению заболеваемости более чем на 50% [38]. Помимо распространенности инфекционных болезней, также было проанализировано применение антибактериальных препаратов в данной возрастной группе [36]. Все проведенные исследования демонстрируют снижение частоты их использования у детей с АБКМ, получавших новую

аминокислотную смесь с синбиотиками. Проведенный метаанализ показал, что в среднем совокупная частота применения различных антибактериальных и противомикробных средств у детей первого года жизни, получавших данную смесь, составила 15%, что значительно реже по сравнению с получавшими питание стандартной АКС (33%). Это соответствует снижению на 55% [38].

Кроме того, состав микробиоты кишечника у детей, получавших «Nutrilon Аминокислоты Syneo», значительно ближе по своему пейзажу к таковому у детей, находящихся на грудном вскармливании, по сравнению с получающими стандартную АКС. Новая формула, обогащенная синбиотиками, способствует значительно большему процентному содержанию видов *Bifidobacterium* и более низкому — *Eubacterium rectale* и *Clostridium coccoides* [10, 12, 14]. Однако такие параметры, как качество, характер и частота стула у детей, получающих различные виды АКС, по данным клинических исследований, являются схожими [38].

Важными характеристиками состояния здоровья детей, находящихся на искусственном вскармливании, особенно при сопутствующей АБКМ, являются показатели роста и массы тела. Все проведенные исследования подтверждают, что данные параметры соответствуют ожидаемым диапазонам для возраста 8 и 16 нед на фоне применения «Nutrilon Аминокислоты Syneo» [38].

Таким образом, грудное вскармливание является «золотым стандартом» питания ребенка с аллергией к белкам коровьего молока. Однако в ситуациях, когда оно невозможно, необходимо использование специализированных лечебных формул на основе высокогидролизированных белков или аминокислот. ВГС высокоэффективны при АБКМ, тем не менее, в ряде клинических ситуаций их использование неоправданно и требует назначения АКС. «Nutrilon Аминокислоты Syneo» может быть рекомендована в качестве первого выбора, так дополнительно обогащена комплексом пре- и пробиотиков, что дополнительно улучшает состав микрофлоры кишечника у детей с аллергией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время в мире наблюдается рост числа аллергических заболеваний, в частности пищевой аллергии, у детей раннего возраста. Формирование иммунитета ребенка — это комплексный процесс, который начинается задолго до его рождения. Множество различных факторов могут повлиять на его становление.

В научном мире ведется активная работа по модуляции иммунной системы человека. В частности, исследуются различные возможности контроля Th1 и Th2 иммунного ответа. Одной из основных целей является лечение и профилактика atopических заболеваний. Помимо симптоматической терапии, рассматривается применение препаратов, модифицирующих течение болезней, например моноклональных антител.

Тем не менее, как было подтверждено ранее, микробиота имеет тесную взаимосвязь с функционированием иммунной системы ребенка, в том числе оказывает влияние на формирование аллергии и толерантности. На фоне различных хронических заболеваний наблюдаются изменения в составе микробиома. Его коррекция может способствовать более быстрому разрешению симптомов основного заболевания, а также поддержанию ремиссии. Таким образом, своевременное формирование нормального микробиома у детей с АБКМ также может способствовать модуляции иммунного ответа

в целом и профилактировать прогрессирование atopических заболеваний в будущем.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена при финансовой поддержке Nutricia.

FINANCING SOURCE

Research and analytics on the manuscript preparation was carried out with the financial support of Nutricia.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний «Пьер Фабр», Genzyme Europe B.V., ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc / ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С. А.» / «Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия), АО «Санофи-авентис груп», ООО «Бионорика», ООО «Нутриция». Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Leyla S. Namazova-Baranova — receiving research grants from pharmaceutical companies Pierre Fabre LLC, GenzymeEurope B.V., AstraZeneca PLC, Gilead / PRA “Peutical Research Associates CIS”, Teva Branded Pharmaceutical

products R&D, Inc / “PPD Development LLC (Smolensk)” LLC, “Stallerzhen S.A.” / “Quintiles GMBH” (Austria), Sanofi Aventis Group LLC, Bionorica LLC, Nutricia LLC. Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Л.С. Намазова-Баранова

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

Е.А. Вишнёва

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

Д.С. Чемакина

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

Г.А. Новик

<https://orcid.org/0000-0002-7571-5460>

Л.Р. Селимзянова

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

А.А. Алексеева

<https://orcid.org/0000-0002-8023-2543>

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>

Е.А. Добрынина

<https://orcid.org/0000-0002-3696-3293>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

1. Wopereis H, van Ampting MTJ, Cetinyurek-Yavuz A, et al. A specific synbiotic-containing amino acid-based formula restores gut microbiota in non-IgE mediated cow's milk allergic infants: a randomized controlled trial. *Clin Transl Allergy*. 2019;9:27. doi: 10.1186/s13601-019-0267-6
2. Fiocchi A, Fierro V. *Food Allergy*. World Allergy Organization; 2017. Available online: <https://www.worldallergy.org/education-and-programs/education/allergic-disease-resource-center/professionals/food-allergy>. Accessed on June 30, 2021.
3. Аллергия к белкам коровьего молока у детей: клинические рекомендации. — М.: Союз педиатров России; 2018. — 52 с. [*Allergiya k belkam korov'ego moloka u detei*: Clinical guidelines. Moscow: The Union of Pediatricians of Russia; 2018. 52 p. (In Russ).]
4. Fox A, Brown T, Walsh J, et al. An update to the Milk Allergy in Primary Care guideline. *Clin Transl Allergy*. 2019;9:40. doi: 10.1186/s13601-019-0281-8
5. Scholtens PAMJ, Oozeer R, Martin R, et al. The Early Settlers: Intestinal Microbiology in Early Life. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2012;3:425–447. doi: 10.1146/annurev-food-022811-101120
6. Prince BT, Mandel MJ, Nadeau K, Singh AM. Gut Microbiome and the Development of Food Allergy and Allergic Disease. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(6):1479–1492. doi: 10.1016/j.pcl.2015.07.007
7. Martin R, Nauta A, Ben Amor K, et al. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes*. 2010;1(4):367–382. doi: 10.3920/BM2010.0027
8. Ihekweazu FD, Versalovic J. Development of the Pediatric Gut Microbiome: Impact on Health and Disease. *Am J Med Sci*. 2018;356(5):413–423. doi: 10.1016/j.amjms.2018.08.005
9. Blázquez AB, Berin MC. Microbiome and food allergy. *Transl Res*. 2017;179:199–203. doi: 10.1016/j.trsl.2016.09.003
10. Wang M, Karlsson C, Olsson C, et al. Reduced diversity in the early fecal microbiota of infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(1):129–134. doi: 10.1016/j.jaci.2007.09.011
11. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, et al. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):434–440.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2011.10.025
12. Azad MB, Konya T, Guttman DS, et al. Infant gut microbiota and food sensitization: Associations in the first year of life. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(3):632–643. doi: 10.1111/cea.12487

13. Ling Z, Li Z, Liu X, et al. Altered fecal microbiota composition associated with food allergy in infants. *Appl Environ Microbiol*. 2014;80(8):2546–2554. doi: 10.1128/AEM.00003-14
14. Bunyavanich S, Shen N, Grishin A, et al. Early-life gut microbiome composition and milk allergy resolution. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(4):1122–1130. doi: 10.1016/j.jaci.2016.03.041
15. Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut*. 2007;56(5):661–667. doi: 10.1136/gut.2006.100164
16. Методическое руководство по применению аминокислотных смесей / под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. — 2-е изд. — М.: Педиатр; 2021. — 103 с. [*Methodological guidelines on amino acid formula use*. Namazova-Baranova LS, ed. 2nd ed. Moscow: Pediatr; 2021. 103 p. (In Russ).]
17. Høst A, Koletzko B, Dreborg S, et al. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Arch Dis Child*. 1999;81(1):80–84. doi: 10.1136/adc.81.1.80
18. Caffarelli C, Plebani A, Poiesi C, et al. Determination of allergenicity to three cow's milk hydrolysates and an amino acid-derived formula in children with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy*. 2002;32(1):74–79. doi: 10.1046/j.0022-0477.2001.01262.x
19. De Boissieu D, Matarazzo P, Dupont C. Allergy extensively hydrolyzed cow milk proteins in infants: Identification and treatment with an amino acid-based formula. *J Pediatr*. 1997;131(5):744–777. doi: 10.1016/S0022-3476(97)70104-5
20. Isolauri E, Sütas Y, Mäkinen-Kiljunen S, et al. Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino acid-derived formulas in infants with cow milk allergy. *J Pediatr*. 1995;127(4):550–557. doi: 10.1016/S0022-3476(95)70111-7
21. 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: 10.1016/S0022-3476(03)00193-8
22. 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: 10.1097/MPG.0000000000001374
23. Błazowski Ł, Kurzawa R. Alergia na białka mleka krowiego — teoria i praktyka. *Standardy Medyczne / Pediatria.* 2017;14(5):695–712.
24. Fox AT, Wopereis H, Van Ampting MTJ, et al. A specific synbiotic-containing amino acid-based formula in dietary management of cow's milk allergy: a randomized controlled trial. *Clin Transl Allergy.* 2019;9(1):5. doi: 10.1186/s13601-019-0241-3
25. Захарова И.Н., Лаврова Т.Е., Талызина М.Ф., Мачнева Е.Б. Новый взгляд на пребиотики: гипотезы, тенденции, доказательства // *Педиатрия (Приложение к журналу Consilium Medicum)*. — 2017. — № 3. — С. 26–33. [Zakharova IN, Lavrova TE, Talyzina MF, Machneva EB. A new look at prebiotics: hypotheses, trends, evidence. *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum)*. 2017;3:26–33. (In Russ).]
26. Schouten B, van Esch BCAM, Hofman GA, et al. Oligosaccharide-Induced Whey-Specific CD25+ Regulatory T-Cells Are Involved in the Suppression of Cow Milk Allergy in Mice. *J Nutr.* 2010;140(4):835–841. doi: 10.3945/jn.109.116061
27. Bruzzese E, Volpicelli M, Squeglia V, et al. A formula containing galacto- and fructo-oligosaccharides prevents intestinal and extra-intestinal infections: An observational study. *Clin Nutr.* 2009;28(2):156–161. doi: 10.1016/j.clnu.2009.01.008
28. Scholtens PAMJ, Alliet P, Raes M, et al. Fecal Secretory Immunoglobulin A Is Increased in Healthy Infants Who Receive a Formula with Short-Chain Galacto-Oligosaccharides and Long-Chain Fructo-Oligosaccharides. *J Nutr.* 2008;138(6):1141–1147. doi: 10.1093/jn/138.6.1141
29. Azagra-Boronat I, Massot-Cladera M, Knipping K, et al. Supplementation with 2'-FL and scGOS/lcFOS Ameliorates Rotavirus-Induced Diarrhea in Suckling Rats. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8:372. doi: 10.3389/fcimb.2018.00372
30. Huet F, Abrahamse-Berkeveld M, Tims S, et al. Partly Fermented Infant Formulae With Specific Oligosaccharides Support Adequate Infant Growth and Are Well-Tolerated. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63(4):e43–e53. doi: 10.1097/MPG.0000000000001360
31. Matsuki T, Watanabe K, Tanaka R, et al. Distribution of bifidobacterial species in human intestinal microflora examined with 16S rRNA-gene-targeted species-specific primers. *Appl Environ Microbiol.* 1999;65(10):4506–4512. doi: 10.1128/AEM.65.10.4506-4512.1999
32. Mikami K, Kimura M, Takahashi H. Influence of Maternal Bifidobacteria on the Development of Gut Bifidobacteria in Infants. *Pharmaceuticals.* 2012;5(6):629–642. doi: 10.3390/ph5060629
33. Soto A, Martín V, Jiménez E, et al. Lactobacilli and Bifidobacteria in Human Breast Milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(1):78–88. doi: 10.1097/MPG.0000000000000347
34. Thibault H, Aubert-Jacquín C, Goulet O. Effects of long-term consumption of a fermented infant formula (with Bifidobacterium breve c50 and Streptococcus thermophilus 065) on acute diarrhea in healthy infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39(2):147–152. doi: 10.1097/00005176-200408000-00004
35. Harvey BM, Langford JE, Harthoorn LF, et al. Effects on growth and tolerance and hypoallergenicity of an amino acid-based formula with synbiotics. *Pediatr Res.* 2014;75(2):343–351. doi: 10.1038/pr.2013.211
36. Burks AW, Harthoorn LF, Van Ampting MTJ, et al. Synbiotics supplemented amino acid based formula supports adequate growth in cow's milk allergic infants. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(4):316–322. doi: 10.1111/pai.12390
37. Candy DCA, Van Ampting MTJ, Oude Nijhuis MM, et al. A synbiotic-containing amino-acid-based formula improves gut microbiota in non-IgE-mediated allergic infants. *Pediatr Res.* 2018;83(3):677–686. doi: 10.1038/pr.2017.270
38. Sorensen K, Cawood AL, Gibson GR, et al. Amino Acid Formula Containing Synbiotics in Infants with Cow's Milk Protein Allergy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2021;13(3):935. doi: 10.3390/nu13030935

Статья поступила: 01.06.2021, принята к печати: 18.06.2021
The article was submitted 01.06.2021, accepted for publication 18.06.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, д.м.н., профессор, академик Российской академии наук [Leyla S. Namazova-Baranova, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **адрес:** Россия, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10 Fotievoy street, 119333 Moscow, Russia]; **телефон:** 8 (499) 400-47-33; **eLibrary SPIN:** 1312-2147

Вишнева Елена Александровна, д.м.н. [Elena A. Vishneva, MD, PhD]; **адрес:** Россия, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10 Fotievoy street, 119333, Moscow, Russia]; **телефон:** 8 (499) 400-47-33; **eLibrary SPIN:** 1109-2810

Новик Геннадий Айзекович, д.м.н., профессор [Gennady A. Novik, MD, PhD, Professor]; **адрес:** 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2 [address: 2 Litovskay street, 194100, Saint-Peterburg, Russia]; **eLibrary SPIN:** 6289-0209

Селимзянова Лилия Робертовна, к.м.н. [Lilia R. Selimzyanova, MD, PhD]; **адрес:** Россия, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10 Fotievoy street, 119333 Moscow, Russia]; **телефон:** 8 (499) 400-47-33; **eLibrary SPIN:** 5508-1689

Алексеева Анна Александровна, к.м.н. [Anna A. Alexeeva, MD, PhD] **адрес:** Россия, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10 Fotievoy street, 119333 Moscow, Russia]; **телефон:** 8 (499) 400-47-33; **eLibrary SPIN:** 7253-7970

Левина Юлия Григорьевна, к.м.н. [Julia G. Levina, MD, PhD]; **адрес:** Россия, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10 Fotievoy street, 119333, Moscow, Russia]; **телефон:** 8 (499) 400-47-33; **eLibrary SPIN:** 4626-2800

Эфендиева Камилла Евгеньевна, к.м.н. [Kamilla E. Efendieva, MD, PhD]; **адрес:** Россия, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10 Fotievoy street, 119333, Moscow, Russia]; **телефон:** 8 (499) 400-47-33; **eLibrary SPIN:** 5773-3901

Калугина Вера Геннадьевна [Vera G. Kalugina, MD]; **адрес:** Россия, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10 Fotievoy street, 119333, Moscow, Russia]; **телефон:** 8 (499) 400-47-33; **eLibrary SPIN:** 7168-3817

Добрынина Елена Андреевна [Elena A. Dobrynina]; **адрес:** Россия, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10 Fotievoy street, 119333, Moscow, Russia]; **телефон:** 8 (499) 400-47-33; **eLibrary SPIN:** 1598-5263

Т.Е. Привалова^{1, 2}, О.В. Суровцева¹, Д.В. Андриянов¹¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация² НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования РФ, Москва, Российская Федерация

Преимущества гендерно-нейтральной стратегии вакцинации для профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний и искоренения ВПЧ-инфекции в целом. Актуальное состояние вакцинации против ВПЧ в мире

Автор, ответственный за переписку:

Суровцева Ольга Викторовна, ординатор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, **e-mail:** dr.surovtseva@yandex.ru

Папилломавирусная инфекция (ВПЧ-инфекция) по распространенности занимает лидирующее место среди инфекций, передающихся половым путем. ВПЧ-инфекция и ассоциированные с ней заболевания, в том числе онкологические, остаются одной из глобальных проблем современности. В литературном обзоре представлены актуальные данные зарубежных исследований и отечественных работ о состоянии вакцинации против ВПЧ в мире, об эффективности применения современных вакцин для профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний, об используемых в настоящее время стратегиях вакцинации и их эффективности. Целью статьи является определение преимуществ гендерно-нейтральной стратегии вакцинации перед приоритетно используемой стратегией вакцинации только девочек при профилактике ВПЧ-ассоциированных заболеваний, в том числе онкологических, а также для искоренения инфекции ВПЧ в целом.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, ВПЧ-ассоциированные заболевания, вакцинация, стратегии вакцинации, гендерно-нейтральная вакцинация

Для цитирования: Привалова Т.Е., Суровцева О.В., Андриянов Д.В. Преимущества гендерно-нейтральной стратегии вакцинации для профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний и искоренения ВПЧ-инфекции в целом. Актуальное состояние вакцинации против ВПЧ в мире. *Педиатрическая фармакология*. 2021;18(3):239–244. doi: 10.15690/pf.v18i3.2285

ОБОСНОВАНИЕ

Вирус папилломы человека (ВПЧ, HPV — англ. human papillomavirus) — неинкапсулированный ДНК-вирус семейства *Papillomaviridae*, передающийся половым путем, обладающий тропизмом к клеткам плоского эпителия [1–3]. Вирус проникает в эпителий через повреждения кожи или слизистой оболочки, поражает базальные стволовые клетки и при помощи механизмов активного и пассивного уклонения от иммунной системы длительно персистирует в организме. Жизненный цикл ВПЧ полностью внутриэпителиальный, без виремии, лизиса клеток или воспаления, таким образом, вирус находится вне поля зрения как адаптивного, так и врожденного иммунного ответа [4–6]. Выявлено более 200 типов ВПЧ, которые группируются в пределах рода: альфа (α) — Alphapapillomavirus, бета (β) — Betapapillomavirus, гамма (γ) — Gammapapillomavirus, му (μ) — Mupapillomavirus и ну (ν) — Nupapillomavirus [3–9]. ВПЧ может вызывать стойкие субклинические инфекции, а также клиниче-

ски выраженные — как у иммунокомпрометированных, так и у иммунокомпетентных организмов [5, 10]. Вирусы рода альфа подразделяются на типы в зависимости от их онкогенного потенциала: ВПЧ высокого (hrHPV) и низкого риска (lrHPV). ВПЧ высокого онкогенного потенциала может привести к раку шейки матки (РШМ) и ВПЧ-ассоциированному раку других локализаций: вульвы, влагалища, головы и шеи у женщин, полового члена, ануса, головы и шеи — у мужчин. Предраковые и раковые поражения шейки матки, мужских и женских аногенитальных зон и ротоглотки чаще всего вызываются 16-м и 18-м подтипами ВПЧ, однако подтипы 31, 33, 35, 45, 52 и 58-й также относятся к группе ВПЧ высокого онкогенного риска [1, 3, 11–17]. ВПЧ низкого онкогенного потенциала (HPV 6-го и 11-го; 1, 2, 3, 4, 10, 27 и 57-го подтипов) вызывают широкий спектр других ВПЧ-ассоциированных заболеваний: аногенитальные кондиломы у мужчин и женщин, респираторный рецидивирующий папилломатоз — у детей раннего возраста. Они не считаются значимыми триггерами злокачествен-

ной трансформации. Однако в некоторых публикациях 6-й и 11-й подтипы относят к ВПЧ, обладающим хоть и низким, но онкогенным потенциалом [1–4, 8, 18].

Точные сведения о глобальной распространенности инфекции ВПЧ и ассоциированных заболеваний в открытых источниках отсутствуют, так как не во всех странах проводят учет и регистрацию клинических проявлений, а также расчет статистических показателей (в том числе в России). Наиболее актуальные и полные сведения по распространенности ВПЧ-ассоциированных раков, находящиеся в открытом доступе, представлены в статистическом отчете Национального института рака США. Во всем мире бремя рака, связанного с ВПЧ, велико. Около 5% всех онкологических заболеваний в мире связано с ВПЧ высокого риска [19]. По данным Международного агентства по изучению рака (МАИР, IARC), среди инфекционных агентов, связанных с раком различной локализации, ВПЧ занимает доминирующее место у женщин (35,9–75,9%) и варьирует в широком диапазоне значений у мужчин (1,3–17,8%) в зависимости от континента [20, 21]. Для снижения бремени ВПЧ-ассоциированных заболеваний, в том числе рака, разработана специфическая профилактика ВПЧ-инфекции, а именно вакцинация [22–33].

Цель работы

Изучить зарубежный опыт, показывающий преимущества гендерно-нейтральной стратегии вакцинации перед приоритетно-используемой стратегией вакцинации только девочек при профилактике ВПЧ-ассоциированных заболеваний, в том числе онкологических, а также для искоренения инфекции ВПЧ в целом.

АКТУАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ВПЧ В МИРЕ

В настоящее время в мире доступны три профилактических вакцины против ВПЧ: двухвалентная (против ВПЧ 16-го и 18-го типов), четырехвалентная (против ВПЧ 6, 11, 16 и 18-го типов) и девятивалентная (против ВПЧ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58-го типов). В России на данный момент зарегистрировано два препарата — двухва-

лентная и четырехвалентная вакцины. Данные вакцины субъединичные. В их составе рекомбинантные вирусоподобные частицы (VLP), не содержащие ДНК, полученные путем экзогенной экспрессии главного капсидного белка (L1) ВПЧ в дрожжах (четырёхвалентная) и в клетках насекомых (двухвалентная). Все вакцины прошли крупные рандомизированные контролируемые двойные слепые испытания III фазы (РКИ) с участием молодых женщин в возрасте 15–26 лет, где продемонстрировали эффективность > 90% против заболеваний, связанных с типом вакцины против ВПЧ у лиц, ранее не подвергавшихся вакцинации против ВПЧ. Введение вакцины осуществляется внутримышечно, двух- или трехкратно в течение 6-месячного периода. Поскольку ВПЧ в основном передается при половом контакте, рекомендовано проведение вакцинации в подростковом возрасте до начала половой жизни. Вакцины не влияют на уже существующую инфекцию ВПЧ [22–29]. После вакцинации отмечается сильный стабильный ответ антител продолжительностью более десяти лет [30]. Даже однократная доза эффективна для предотвращения развития инфекции и предраковой неоплазии [23]. Статистические данные последних лет из разных стран с разным уровнем охвата вакцинацией против ВПЧ и разными стратегиями внедрения показывают, что использование вакцин против ВПЧ эффективно для предотвращения инфекций и заболеваний, связанных с конкретными генотипами ВПЧ [31].

Принимая во внимание социальное и экономическое бремя ВПЧ-ассоциированных онкологических заболеваний, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует включить вакцинацию против ВПЧ в национальные программы иммунизации, так как вакцинопрофилактика является наиболее доступным, эффективным и безопасным способом первичной профилактики ВПЧ-ассоциированных раков и других ВПЧ-ассоциированных заболеваний у мужчин, женщин и детей раннего возраста, а также папилломавирусной инфекции (ПВИ) в целом [22, 32, 34]. Программы вакцинации против ВПЧ успешно внедрены во многих странах мира, причем их количество ежегодно растет. К концу 2019 г. рутинная вакцинация

Tatiana E. Privalova^{1, 2}, Olga V. Surovtseva¹, Dmitry V. Andriyanov¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation

Benefits of Gender-Neutral Vaccination Strategy for the Prevention of HPV-Associated Diseases and the Eradication of HPV Infection in General. Current State of HPV Vaccination in the World

Papillomavirus infection (HPV infection) is the leading sexually transmitted infection in prevalence. HPV infection and associated diseases, including cancer, remain one of the global problems of our time. This literature review presents relevant data from foreign studies and domestic works on the state of HPV vaccination in the world, the modern vaccines efficacy for the HPV-associated diseases prevention, current vaccination strategies and their efficacy as well. The aim of the article is to determine the advantages of using gender-neutral vaccination strategy over priority-used vaccination strategy for girls only in the prevention of HPV-associated diseases, including cancer, as well as for eradicating HPV infection in general.

Keywords: human papillomavirus, HPV-associated diseases, vaccination, vaccination strategies, gender-neutral vaccination

For citation: Privalova Tatiana E., Surovtseva Olga V., Andriyanov Dmitry V. Benefits of Gender-Neutral Vaccination Strategy for the Prevention of HPV-Associated Diseases and the Eradication of HPV Infection in General. Current State of HPV Vaccination in the World. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2021;18(3):239–244. doi: 10.15690/pf.v18i3.2285

против ВПЧ проводилась в 106 странах, к середине 2020 г. вакцинация против ВПЧ внедрена в национальные календари 131 страны, треть государств в их числе используют принцип гендерно-нейтральной вакцинации. [31–37]. В настоящее время вакцинация против ВПЧ не включена в национальный календарь профилактических прививок в России, однако внедрена в региональные программы иммунизации и осуществляется в виде пилотных проектов в некоторых субъектах (Московская область, Свердловская область, Санкт-Петербург, Ханты-Мансийский автономный округ, Якутск, Новосибирск, Смоленская область и др.) [32, 38–40].

На сегодняшний день вакцинация против ВПЧ является широко распространенной политикой здравоохранения во всем мире, однако глобальный показатель охвата последней дозой вакцины в настоящее время оценивается на уровне 15%. Это обусловлено тем, что она еще не введена в рутинный график вакцинации большого числа крупных стран (включая Российскую Федерацию), а во многих странах ею охвачена недостаточная доля населения, в том числе по причине применения стратегии вакцинации только девочек. Преимущественно охват вакцинацией против ВПЧ только девочек варьирует от низкого (20–50% во Франции и США) до умеренного (50–60% в Нидерландах, 70–80% — в Финляндии, Швеции, Великобритании) [35, 41–45]. Причем в связи с пандемией COVID-19 во многих странах мира кампании по вакцинации были приостановлены или произошло снижение охвата вакцинацией, в том числе против ВПЧ [34, 36, 37].

Защита от папилломавирусной инфекции (ПВИ) осуществляется при формировании иммунитета непосредственно среди вакцинированного населения, а также посредством формирования коллективного иммунитета первого и второго порядков. Для создания коллективной защиты значение имеют как тип HPV (несколько вакцинных штаммов) или индуцированная вакцинацией перекрестная защита (к штаммам, не содержащимся в вакцине), так и выбранная стратегия вакцинации [46–48]. Распространенность ВПЧ 16-го типа в популяциях повсеместно как минимум в два раза выше, чем распространенность ВПЧ 18, 31, 33, 45-го типов [49–51]. При наблюдении за программами и моделями вакцинации установлено, что снижение распространенности ВПЧ 16-го типа среди невакцинированного населения, основанное на эффекте коллективного иммунитета, требует очень высокого охвата вакцинацией [49–52]. В систематическом обзоре было показано значительное сокращение аногенитальных бородавок (вызываемых ВПЧ 6-го и 11-го типов) у молодых мужчин в первые 4 года после внедрения программ вакцинации только девочек четырехвалентной вакциной с высоким охватом ($\geq 50\%$), но при этом отсутствие признаков воздействия на популяцию в странах с низким охватом вакцинацией ($< 50\%$). Это говорит о том, что при условии достижения достаточного охвата вакцинацией (умеренного или высокого) против ВПЧ только девочек вирусы низкого онкогенного риска можно контролировать с помощью вакцинации, так как формируется коллективный иммунитет, что позволяет защитить также невакцинированных мужчин и/или женщин от ВПЧ 6-го и 11-го типов [49, 50, 53–56]. Например, страны, использующие четырехвалентную вакцину против ВПЧ, продемонстрировали снижение числа диагнозов генитальных бородавок в целевых когортах и в нецелевых когортах мужчин, что является свидетельством формирования протективного эффекта первого порядка [31]. Данные

эпиднадзора в Австралии указывают также на снижение заболеваемости рецидивирующим респираторным папилломатозом у подростков (заболевание обусловлено вертикальной передачей инфекции HPV 6-го и 11-го типов от инфицированной матери младенцу), вероятно, обусловленной низкой распространенностью HPV 6-го и 11-го типов у женщин после вакцинации в этой стране [57]. Недавно была описана перекрестная защита против ВПЧ 31-го и 33-го типов после вакцинации только девочек с высоким охватом или гендерно-нейтральной вакцинации с низким и средним охватом двухвалентной вакциной [56, 58]. Таким образом, даже при гендерно-нейтральной стратегии вакцинации ВПЧ 16-го типа было бы трудно контролировать с помощью охвата вакцинацией против ВПЧ 16-го и 18-го типов от низкого до среднего [49–51].

Из-за повышенных ожиданий относительно охвата вакцинацией только девочек и неполного учета общего бремени ВПЧ стратегия вакцинации только девочек доминировала. Вакцинация девочек против ВПЧ с очень высоким ($> 90\%$) охватом может привести к искоренению онкогенных ВПЧ посредством коллективной защиты, но такого высокого охвата добиться трудно. В Шотландии, где проводились программы вакцинации только девочек против ВПЧ с высоким охватом (90 и 70%), сообщили о значительных эффектах коллективной защиты против ВПЧ 6-го и 11-го типов, а также о коллективной защите против ВПЧ 16-го и 18-го типов женщин [50, 56]. Искоренение ВПЧ 16-го и 18-го типов с помощью вакцинации только девочек требует генерации сильного протективного эффекта второго порядка против данных типов ВПЧ среди невакцинированных девочек и невакцинированных мальчиков, что требует исключительно высокого ($> 90\%$) охвата вакцинацией [49]. В глобальном масштабе нынешний уровень охвата вакцинацией от низкого до среднего не обеспечивает коллективной защиты при программе вакцинации только девочек [35, 41, 42]. Ключевым вопросом для решения данной проблемы является внедрение расширенных программы с усилением охвата вакцинации девочек и молодых женщин (улучшение охвата и/или расширение целевых возрастных диапазонов) и/или распространение программы вакцинации против ВПЧ на мальчиков. Например, в США увеличение охвата вакцинацией против ВПЧ за 2017–2018 гг. было связано только с увеличением числа вакцинированных мужчин [44].

ПРЕИМУЩЕСТВА ГЕНДЕРНО-НЕЙТРАЛЬНОГО ПОДХОДА К ВАКЦИНАЦИИ

Недавние модели показали, что гендерно-нейтральный подход к вакцинации более эффективен там, где охват вакцинацией умеренный или низкий [51, 52]. При вакцинации только девочек мужчины получают косвенную пользу посредством коллективной защиты, но остаются в группе риска рака, связанного с ВПЧ. Даже при высоком уровне вакцинации девочек преимущества вакцинации мальчиков обусловлены профилактикой анальных карцином, что подчеркивает важность усилий по профилактике ВПЧ для мужчин, практикующих половые контакты с мужчинами. Проведенная работа по моделированию оценила прямую пользу вакцинации мужчин и предполагает, что вакцинация с учетом гендерного фактора является рентабельной [45]. Гендерно-нейтральная вакцинация не только обеспечивает защиту мальчиков, но и дает возможность усилить коллективный иммунитет [46]. Коллективный эффект, достигаемый с помощью гендерно-нейтральной стратегии вакцина-

ции, способен быстро заменить более низкую эффективность вакцины против типов ВПЧ с перекрестной защитой. При низком или умеренном охвате вакцинацией высокая эффективность двухвалентной вакцины против HPV 16, 18 и 45-го типов вместе с быстрым коллективным эффектом против HPV 18-го типа и HPV 31, 33 и 35-го типов обеспечивают сравнимую общую защитную эффективность против шести онкогенных типов HPV (16, 18, 31, 33, 35 и 45-го) при применении нейтральной в гендерном отношении стратегии вакцинации [48]. Несмотря на то, что гендерно-нейтральная стратегия повысила эффективность вакцинации против ВПЧ с перекрестно защищенными типами ВПЧ с низким и средним охватом, высокий охват среди мужчин, по-видимому, является ключом к обеспечению существенной пользы для общественного здравоохранения, а также для невакцинированных женщин (генерация протективного эффекта второго порядка). Гендерно-нейтральная вакцинация подростков препубертатного периода вызывает значительные эффекты коллективной защиты и усиливает общую защитную эффективность против ряда типов ВПЧ высокого риска, «покрытых» вакциной, когда применяется охват вакцинацией от низкого до среднего [58].

Конечные результаты нейтральной с гендерной точки зрения профилактической вакцинации против ВПЧ вполне реальны. Страновая ликвидация онкогенных типов ВПЧ и элиминация болезней, ассоциированных с ВПЧ, достижимы уже в обозримом будущем благодаря применению нейтральной в гендерном отношении стратегии вакцинации против ВПЧ — даже при лишь умеренном охвате. Кроме того, гендерно-нейтральная вакцинация лучше подходит для искоренения онкогенных ВПЧ [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение считаем необходимым сказать, что защита женщин от заболеваний, вызванных ВПЧ, не должна быть единственной целью общественного здравоохранения при принятии решения о проведении вакцинации против ВПЧ, поскольку мужчины также подвержены риску возникновения заболеваний (в том числе рака), которые можно предотвратить с помощью вакцинации. Если вакцинация только девочек не устранит инфекцию ВПЧ вакцинного типа среди населения, то мужчины останутся уязвимыми для предотвратимых с помощью вакцинации форм рака, особенно имеющие половые контакты с мужчинами, которые в большей степени страдают от рака, вызванного ВПЧ. В долгосрочной перспективе целью является ликвидация ВПЧ-

ассоциированных заболеваний и элиминации ВПЧ-инфекции в целом. При использовании вакцинации только девочек необходимо поддержание очень высокого (более 90%) уровня охвата вакцинацией, что трудно-достижимо. Однако при использовании гендерно-нейтральной стратегии (включение мальчиков в программы вакцинации девочек) достаточно поддержание умеренного охвата вакцинацией (70–80%).

ВКЛАД АВТОРОВ

Авторы данной статьи внесли равноценный вклад в концепцию и дизайн работы, написание текста и критический пересмотр его содержания, утверждение окончательного варианта статьи для публикации. В равной степени авторы несут ответственность за все аспекты работы, надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с достоверностью данных и целостностью всех частей статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

The authors of this article have performed equal contribution in the article concept and design, writing, recension, final approval of the article before publication. Equally, all authors are responsible for all aspects of the work, proper studying and resolving issues related to the data reliability and the article complexity.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Т.Е. Привалова — получение гонораров от компаний ООО «МСД Фармасьютикалс», ООО «Бионорика», ООО «Нутриция». Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о которых необходимо заявить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Tatiana E. Privalova — receiving fees from pharmaceutical companies “MSD Pharmaceuticals”, “Bionorica”, “Nutricia”.

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

ORCID

Т.Е. Привалова

<https://orcid.org/0000-0003-4680-2925>

О.В. Суворцева

<https://orcid.org/0000-0002-5774-6984>

Д.В. Андриянов

<https://orcid.org/0000-0003-3494-6614>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Harden ME, Munger K. Human papillomavirus molecular biology. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2017;772:3–12. doi: 10.1016/j.mrrev.2016.07.002
2. Bacaj P, Burch D. Human Papillomavirus Infection of the Skin. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142(6):700–705. doi: 10.5858/arpa.2017-0572-RA
3. Luria L, Cardoza-Favarato G. Human Papillomavirus. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; January 24, 2021. Available online: <https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/23034>. Accessed on July 6, 2021.
4. Steinbach A, Riemer AB. Immune evasion mechanisms of human papillomavirus: An update. *Int J Cancer*. 2018;142(2):224–229. doi: 10.1002/ijc.31027
5. Egawa N, Egawa K, Griffin H, Doorbar J. Human Papillomaviruses; Epithelial Tropisms, and the Development of Neoplasia. *Viruses*. 2015;7(7):3863–3890. doi: 10.3390/v7072802
6. Bravo IG, Félez-Sánchez M. Papillomaviruses: Viral evolution, cancer and evolutionary medicine. *Evol Med Public Health*. 2015;2015(1):32–51. doi: 10.1093/emph/eov003
7. Nunes EM, Talpe-Nunes V, Sichero L. Epidemiology and biology of cutaneous human papillomavirus. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018;73(Suppl 1):e489s. doi: 10.6061/clinics/2018/e489s
8. Egawa N, Doorbar J. The low-risk papillomaviruses. *Virus Res*. 2017;231:119–127. doi: 10.1016/j.virusres.2016.12.017
9. *Papillomavirus Episteme* (PaVE): A resource of the Bioinformatics and Computational Biosciences Branch at the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Office of Cyber Infrastructure and Computational Biology. Available online: <https://pave.niaid.nih.gov>. Accessed on March 30, 2021.
10. Bedell SL, Goldstein LS, Goldstein AR, Goldstein AT. Cervical Cancer Screening: Past, Present, and Future. *Sex Med Rev*. 2020;8(1):28–37. doi: 10.1016/j.sxmr.2019.09.005

11. Kobayashi K, Hisamatsu K, Suzui N, Hara A, Tomita H, Miyazaki T. A Review of HPV-Related Head and Neck Cancer. *J Clin Med*. 2018;7(9):241. doi: 10.3390/jcm7090241
12. Timbang MR, Sim MW, Bewley AF, Farwell DG, Mantravadi A, Moore MG. HPV-related oropharyngeal cancer: a review on burden of the disease and opportunities for prevention and early detection. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(7–8):1920–1928. doi: 10.1080/21645515.2019.1600985
13. Spence T, Bruce J, Yip KW, Liu FF. HPV Associated Head and Neck Cancer. *Cancers (Basel)*. 2016;8(8):75. doi: 10.3390/cancers8080075
14. Bratman SV, Bruce JP, O'Sullivan B, et al. Human Papillomavirus Genotype Association With Survival in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Oncol*. 2016;2(6):823–826. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.6587
15. Wittekindt C, Wagner S, Sharma SJ, et al. HPV — A different view on Head and Neck Cancer. *Laryngorhinootologie*. 2018;97(S 01):S48–S113. doi: 10.1055/s-0043-121596
16. Stratton KL, Culkin DJ. A Contemporary Review of HPV and Penile Cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2016;30(3):245–249.
17. Berman TA, Schiller JT. Human papillomavirus in cervical cancer and oropharyngeal cancer: One cause, two diseases. *Cancer*. 2017;123(12):2219–2229. doi: 10.1002/cncr.30588
18. Ilboudo M, Zohoncon TM, Traore IMA, et al. Implication of low risk human papillomaviruses, HPV6 and HPV11 in laryngeal papillomatosis in Burkina Faso. *Am J Otolaryngol*. 2019;40(3):368–371. doi: 10.1016/j.amjoto.2019.02.003
19. National Cancer Institute. *The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)*. Available online: <https://seer.cancer.gov/statistics>. Accessed on March 30, 2021.
20. World Health Organization International Agency for Research on Cancer. *Global Cancer Observatory*. Available online: <https://gco.iarc.fr>. Accessed on March 30, 2021.
21. Van Dyne EA, Henley SJ, Saraiya M, Thomas CC, Markowitz LE, Benard VB. Trends in Human Papillomavirus-Associated Cancers — United States, 1999–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(33):918–924. doi: 10.15585/mmwr.mm6733a2
22. World Health Organization. *Recommendations for routine immunization* (updated: September 2020) Available online: http://www.who.int/immunization/policy/immunization_routine_table1.pdf Accessed on February 20, 2021.
23. Chan CK, Aimagambetova G, Ukybassova T, Kongrtay K, Azizan A. Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer: Epidemiology, Screening, and Vaccination-Review of Current Perspectives. *J Oncol*. 2019;2019:3257939. doi: 10.1155/2019/3257939
24. Schiller J, Lowy D. Explanations for the high potency of HPV prophylactic vaccines. *Vaccine*. 2018;36(32 Pt A):4768–4773. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.12.079
25. Stanley M, Dull P. HPV single-dose vaccination: Impact potential, evidence base and further evaluation. *Vaccine*. 2018;36(32 Pt A):4759–4760. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.02.076
26. Schiller JT, Castellsagué X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5(0 5):F123–F138. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.04.108
27. Handler NS, Handler MZ, Majewski S, Schwartz RA. Human papillomavirus vaccine trials and tribulations: Vaccine efficacy. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(5):759–768. doi: 10.1016/j.jaad.2015.05.041
28. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med*. 2015;372(8):711–723. doi: 10.1056/NEJMoa1405044
29. Vesikari T, Brodski T, van Damme P, et al. A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of the Immunogenicity and Safety of a 9-Valent Human Papillomavirus L1 Virus-Like Particle Vaccine (V503) Versus Gardasil® in 9-15-Year-Old Girls. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(9):992–998. doi: 10.1097/INF.0000000000000773
30. Nygård M, Saah A, Munk C, et al. Evaluation of the Long-Term Anti-Human Papillomavirus 6 (HPV6), 11, 16, and 18 Immune Responses Generated by the Quadrivalent HPV Vaccine. *Clin Vaccine Immunol*. 2015;22(8):943–948. doi: 10.1128/CI.00133-15
31. Brotherton JML. Impact of HPV vaccination: Achievements and future challenges. *Papillomavirus Res*. 2019;7:138–140. doi: 10.1016/j.pvr.2019.04.004
32. Резолюция совета экспертов «Папилломавирусная инфекция: обзор накопленного опыта в решении мультидисциплинарной проблемы» // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. — 2018. — Т. 17. — № 6. — С. 109–113. [Expert Council Resolution “Human Papillomavirus Infection: a Review of Experience in Solving a Multidisciplinary Problem”. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018;17(6):109–113. (In Russ).]
33. Tanaka H, Shirasawa H, Shimizu D, et al. Preventive effect of human papillomavirus vaccination on the development of uterine cervical lesions in young Japanese women. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(10):1597–1601. doi: 10.1111/jog.13419
34. World Health Organization. *Progress and Challenges with Achieving Universal Immunization Coverage 2019* (data as July 2020). Available online: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/who-immuniz.pdf. Accessed on February 20, 2021.
35. Sheikh S, Biundo E, Courcier S, et al. A report on the status of vaccination in Europe [published correction appears in *Vaccine*. 2019 Feb 28;37(10):1374–1376]. *Vaccine*. 2018;36(33):4979–4992. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.06.044
36. Toh ZQ, Russell FM, Garland SM, Mulholland EK, Patton G, Licciardi PV. Human Papillomavirus Vaccination After COVID-19. *JNCI Cancer Spectr*. 2021;5(2):pkab011. doi: 10.1093/jncics/pkab011
37. Gavi. *Overview of COVID-19 Situation in GAVI-Supported Countries and GAVI's Response 30th June 2020*. Available online: <https://www.gavi.org/vaccineswork/30-june-2020-overview-covid-19-situation-gavi-supported-countries-gavi-response>. Accessed on March 30, 2021.
38. Девятилова А.Н. Возможности профилактики и ранней диагностики рака шейки матки на региональном уровне // *Смоленский медицинский альманах*. — 2019. — № 1. — С. 95–97. [Devyatilova AN. Possibilities of prevention and early diagnosis of cervical cancer at the regional level. *Smolensk medical almanac*. 2019;(1):95–97. (In Russ).]
39. Симаходский А.С., Ипполитова М.Ф. Опыт формирования и реализации региональной программы иммунизации детского населения Санкт-Петербурга против папилломавирусной инфекции // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. — 2019. — Т. 18. — № 3. — С. 65–70. [Simakhodsky AS, Ippolitova MF. Experience of Formation and Implementation of the Regional Program of Immunization of Children's Population of St. Petersburg against Papillomavirus Infection. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019;18(3):65–70. (In Russ).] doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-3-65-70
40. Филиппов О.В., Большакова Л.Н., Елагина Т.Н., Новикова Ю.Б., Шаповалова Р.Ф., Аристова А.М. Региональный календарь профилактических прививок в Москве: история, развитие, перспективы // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. — 2020. — Т. 19. — № 4. — С. 63–75. [Filippov OV, Bolshakova LN, Elagina TN, Novikova YuB., Shapovalova RF, Aristova AM. Regional Schedule of Vaccination in Moscow: History, Development, Prospects. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(4):63–75. (In Russ).] doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-4-63-75
41. Williams WW, Lu PJ, O'Halloran A, et al. Surveillance of Vaccination Coverage among Adult Populations — United States, 2015. *MMWR Surveill Summ*. 2017;66(11):1–28. doi: 10.15585/mmwr.ss6611a1
42. Skufca J, Ollgren J, Artama M, Ruokokoski E, Nohynek H, Palmu AA. The association of adverse events with bivalent human papilloma virus vaccination: A nationwide register-based cohort study in Finland. *Vaccine*. 2018;36(39):5926–5933. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.06.074
43. Public Health England. *Human papillomavirus (HPV) vaccination coverage in adolescent females in England: 2018/19*: Report for England. Available online: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/851797/HPV_annual_coverage_report_2018_to_2019.pdf. Accessed on March 30, 2021.
44. Walker TY, Elam-Evans LD, Yankey D, et al. National, Regional, State, and Selected Local Area Vaccination Coverage Among Adolescents Aged 13–17 Years — United States, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(33):718–723. doi: 10.15585/mmwr.mm6833a2
45. Bogaards JA, Wallinga J, Brakenhoff RH, Meijer CJ, Berkhof J. Direct benefit of vaccinating boys along with girls against oncogenic human papillomavirus: bayesian evidence synthesis. *BMJ*. 2015;350:h2016. doi: 10.1136/bmj.h2016
46. Vänskä S, Luostarinen T, Baussano I, et al. Vaccination With Moderate Coverage Eradicates Oncogenic Human Papillomaviruses If

- a Gender-Neutral Strategy Is Applied. *J Infect Dis.* 2020;222(6):948–956. doi: 10.1093/infdis/jiaa099
47. Faust H, Toft L, Sehr P, et al. Human Papillomavirus neutralizing and cross-reactive antibodies induced in HIV-positive subjects after vaccination with quadrivalent and bivalent HPV vaccines. *Vaccine.* 2016;34(13):1559–1565. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.02.019
48. Lehtinen M, Luostarinen T, Vänskä S, et al. Gender-neutral vaccination provides improved control of human papillomavirus types 18/31/33/35 through herd immunity: Results of a community randomized trial (III). *Int J Cancer.* 2018;143(9):2299–2310. doi: 10.1002/ijc.31618
49. Drolet M, Bénard É, Boily MC, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(5):565–580. doi: 10.1016/S1473-3099(14)71073-4
50. Cameron RL, Kavanagh K, Pan J, et al. Human Papillomavirus Prevalence and Herd Immunity after Introduction of Vaccination Program, Scotland, 2009–2013. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(1):56–64. doi: 10.3201/eid2201.150736
51. Brisson M, Bénard É, Drolet M, et al. Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models. *Lancet Public Health.* 2016;1(1):e8–e17. doi: 10.1016/S2468-2667(16)30001-9
52. Elfström KM, Lazzarato F, Franceschi S, Dillner J, Baussano I. Human Papillomavirus Vaccination of Boys and Extended Catch-up Vaccination: Effects on the Resilience of Programs. *J Infect Dis.* 2016;213(2):199–205. doi: 10.1093/infdis/jiv368
53. Chow EPF, Machalek DA, Tabrizi SN, et al. Quadrivalent vaccine-targeted human papillomavirus genotypes in heterosexual men after the Australian female human papillomavirus vaccination programme: a retrospective observational study [published correction appears in *Lancet Infect Dis.* 2017 Jan;17 (1):17]. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(1):68–77. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30116-5
54. Spinner C, Ding L, Bernstein DI, et al. Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness and Herd Protection in Young Women. *Pediatrics.* 2019;143(2):e20181902. doi: 10.1542/peds.2018-1902
55. Machalek DA, Chow EP, Garland SM, et al. Human Papillomavirus Prevalence in Unvaccinated Heterosexual Men After a National Female Vaccination Program. *J Infect Dis.* 2017;215(2):202–208. doi: 10.1093/infdis/jiw530
56. Kavanagh K, Pollock KG, Cuschieri K, et al. Changes in the prevalence of human papillomavirus following a national bivalent human papillomavirus vaccination programme in Scotland: a 7-year cross-sectional study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(12):1293–1302. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30468-1
57. Novakovic D, Cheng ATL, Zurynski Y, et al. A Prospective Study of the Incidence of Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis After Implementation of a National HPV Vaccination Program. *J Infect Dis.* 2018;217(2):208–212. doi: 10.1093/infdis/jix498
58. Lehtinen M, Söderlund-Strand A, Vänskä S, et al. Impact of gender-neutral or girls-only vaccination against human papillomavirus-Results of a community-randomized clinical trial (I). *Int J Cancer.* 2018;142(5):949–958. doi: 10.1002/ijc.31119

Статья поступила: 28.04.2021, принята к печати: 18.06.2021
The article was submitted 28.04.2021, accepted for publication 18.06.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Суровцева Ольга Викторовна [Olga V. Surovtseva], адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1
[address: 1 Ostrovityanova street, 117997, Moscow, Russia]; телефон: 8(905) 190-79-74; e-mail: dr.surovtseva@yandex.ru

Привалова Татьяна Евгеньевна, к.м.н. [Tatiana E. Privalova, MD, PhD], адрес: Россия, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10 Fotievoy street, 119333, Moscow, Russia]; телефон: 8 (499) 400-47-33; eLibrary SPIN: 7879-4299

Андриянов Дмитрий Валериевич [Dmitry V. Andriyanov], адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1
[address: 1 Ostrovityanova street, 117997, Moscow, Russia]; e-mail: Andriyanov-Dima@yandex.ru

А.А. Баранов^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 3, 4}, Р.М. Хаитов⁵, Н.И. Ильина^{3, 5},
О.М. Курбачева⁵, О.П. Ковтун⁶, Г.А. Новик⁷, С.Г. Макарова⁸, Е.А. Вишнёва^{1, 3},
Л.Р. Селимзянова^{1, 2}, Д.С. Чемакина¹, А.А. Алексеева¹, Ю.Г. Левина^{1, 3}, К.Е. Эфендиева^{1, 3},
Е.А. Добрынина⁹, Т.Е. Привалова^{1, 3}, М.А. Сновская⁸

¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования РФ, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁴ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация

⁵ Государственный научный центр «Институт иммунологии», Москва, Российская Федерация

⁶ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

⁷ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁸ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

⁹ Союз педиатров России, Москва, Российская Федерация

Современные принципы ведения детей с пищевой аллергией

Автор, ответственный за переписку:

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования РФ, президент Союза педиатров России

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

245

В статье представлены современные сведения об эпидемиологии, этиологии и клинических проявлениях аллергических реакций на продукты питания у детей. Освещены основанные на доказательной медицине подходы к диагностике, в том числе дифференциальной, лечению и профилактике пищевой аллергии у детей. Подробно изложены тактика и алгоритмы ведения пациентов. Рекомендации разработаны на основании всех доступных на сегодняшний день данных по пищевой аллергии. Материал основан на методическом руководстве по ведению пациентов с пищевой аллергией, ранее разработанном экспертами-специалистами Союза педиатров России в 2021 г.

Ключевые слова: пищевая аллергия, IgE-опосредованные реакции, не-IgE-опосредованные реакции, сенсibilизация, пищевые аллергены, белок коровьего молока

Для цитирования: Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Ковтун О.П., Новик Г.А., Макарова С.Г., Вишнёва Е.А., Селимзянова Л.Р., Чемакина Д.С., Алексеева А.А., Левина Ю.Г., Эфендиева К.Е., Добрынина Е.А., Привалова Т.Е., Сновская М.А. Современные принципы ведения детей с пищевой аллергией. *Педиатрическая фармакология*. 2021;18(3):245–263. doi: 10.15690/pf.v18i3.2286

ВВЕДЕНИЕ

Пищевая аллергия — это вызванная приемом пищевого продукта патологическая реакция, в основе которой лежат иммунные механизмы (специфические IgE-опосредованные реакции, клеточный иммунный ответ (не-IgE-опосредованные) или их сочетание — реакции смешанного типа). Пищевая аллергия становится все более значимой проблемой здравоохранения, поскольку является патогенетической основой целого ряда болезней. Термин «пищевая гиперчувствительность» не отражает патогенетических механизмов ПА, поэтому его применение в отношении иммунологически обусловленных реакций на пищу в настоящее время нецелесообразно [1]. К настоящему времени не осуществлена точная социально-экономическая оценка ПА, значительно варьируют эпидемиологические данные. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), проявления пищевой аллергии встречаются

в среднем у 2,5% населения [2]. При этом, безусловно, проблема наиболее актуальна в младенческом и раннем детском возрасте [1, 3]. Симптомы ПА в анамнезе отмечаются у 17,3% детей [2]. Однако распространенность доказанной ПА в развитых странах среди детей раннего возраста составляет 6–8%, в подростковом возрасте — 2–4% и у взрослых — 2%. Среди детей, страдающих atopическим дерматитом (АтД), частота ПА превышает 30% [1, 2, 5, 6, 26].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

В подавляющем большинстве случаев причинно-значимыми аллергенами при ПА являются белки пищевых продуктов, как простые, так и сложные (гликопротеины), реже — полипептиды, гаптены, которые соединяются с белками пищи. Молекулярная масса большинства пищевых аллергенов составляет 10 000–70 000 Da [1–3].

Способность пищевого белка выступать в роли аллергена у генетически предрасположенных индивидуумов зависит от наличия в его составе структур — эпитопов, способных вызывать активацию Т-хелперных лимфоцитов 2-го типа (Th2) и выработку IgE-антител [1, 3].

Также имеет значение количество поступивших во внутреннюю среду организма белковых молекул. Так, несостоятельность барьерной функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) приводит к избыточному контакту иммунокомпетентных клеток с белковыми антигенами и сенсibilизации.

Пищевые аллергены — любые вещества, чаще всего белковой природы, стимулирующие выработку IgE или клеточный иммунный ответ.

В так называемую большую восьмерку продуктов, наиболее часто вызывающих аллергические реакции, входят коровье молоко, куриное яйцо, арахис, орехи, рыба, морепродукты, пшеница и соя [1–5]. Пищевые аллергены могут изменять антигенные свойства в процессе кулинарной обработки продуктов. Так, денатурация белка при нагревании приводит к тому, что одни продукты теряют аллергенность, а другие, напротив, становятся более аллергенными [1–3].

Белок коровьего молока (БКМ) — ведущий по клинической значимости аллерген раннего детского возраста [1–3, 5, 6]. Пик заболеваемости истинной аллергией к БКМ приходится на первый год жизни, составляя 2–3% среди грудных детей [6]. В дальнейшем — к 5 годам — примерно у 80% больных развивается толерантность: соответственно, к возрасту 6 лет заболеваемость снижается до показателя менее 1% [5].

Практически любой белковый компонент молока способен вызвать сенсibilизацию, но наиболее часто это β -лактоглобулин, α -лактальбумин, бычий сывороточный

альбумин и γ -глобулин, а также α - и β -казеины [1, 2]. В среднем до 75% детей с аллергией к БКМ имеют толерантность к кипяченому молоку [7]. α -лактальбумин, β -лактоглобулин и бычий сывороточный альбумин — это термолабильные белки, поэтому наличие сенсibilизации к ним является предиктором реакции на термически необработанное молоко. Кроме того, бычий сывороточный альбумин — основной аллерген говядины. В отличие от вышеуказанных белков, казеин является термостабильным. Наличие такой сенсibilизации может свидетельствовать о непереносимости молока в любой форме [7, 8]. Аллергенными свойствами обладает и молоко других млекопитающих, в том числе козье. При этом козье молоко может как выступать перекрестным аллергеном, вызывая перекрестно-аллергические реакции у больных с аллергией к БКМ, так и являться самостоятельным аллергеном, вызывая тяжелые реакции у пациентов, толерантных к коровьему молоку. Многие аллергены молока практически не теряют свою биологическую активность после кипячения, пастеризации, ультравысокой температурной обработки (УНТ) или сушки. Большое значение в патогенезе аллергии к БКМ у детей раннего возраста имеет вскармливание молочными смесями, приводящее к чрезмерному поступлению чужеродного белка, что на фоне незрелости кишечного барьера и иммунного ответа приводит к ранней сенсibilизации к БКМ [9]. Однако и у детей на грудном вскармливании также может развиваться клинически значимая аллергия к БКМ за счет проникновения пищевых белков в грудное молоко.

В **курином яйце** определяется 13 белковых аллергенов, среди которых наиболее значимыми являются овомукоид, овальбумин, кональбумин, лизоцим, овоглобулин, а также леветин желтка. Термолабильность неко-

Alexander A. Baranov^{1, 2}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 3, 4}, Rakhim M. Khaitov⁵, Natalia I. Il'ina^{3, 5}, Oksana M. Kurbacheva⁵, Olga P. Kovtun⁶, Gennady A. Novik⁷, Svetlana G. Makarova⁸, Elena A. Vishneva^{1, 3}, Lilia R. Selimzyanova^{1, 2}, Daria S. Chemakina¹, Anna A. Alexeeva¹, Yuliya G. Levina¹, Kamilla E. Efendieva^{1, 3}, Elena A. Dobrynina⁹, Tatyana E. Privalova^{1, 3}, Marina A. Snovskaya⁸

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

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

⁴ Belgorod National Research University, Belgorod, Russian Federation

⁵ State Scientific Center "Institute of Immunology", Moscow, Russian Federation

⁶ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

⁷ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁸ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

⁹ The Union of pediatricians of Russia, Moscow, Russian Federation

Modern Principles of Managing Children with Food Allergies

The article presents modern data on the epidemiology, etiology and clinical manifestations of food allergies in children. Evidence-based approaches to diagnosis, including differential, treatment, and prevention of food allergies in children are shown. Patient management tactics and algorithms are presented in detail. The guidelines are based on all available up-to-date data on food allergies. The material is based on the methodological guideline for the management of patients with food allergies previously developed by expert specialists of the Union of Pediatricians of Russia in 2021.

Keywords: food allergy, IgE-directed response, non-IgE-directed response, sensitization, food allergens, cow milk protein

For citation: Baranov Alexander A., Namazova-Baranova Leyla S., Khaitov Rakhim M., Il'ina Natalia I., Kurbacheva Oksana M., Kovtun Olga P., Novik Gennady A., Makarova Svetlana G., Vishneva Elena A., Selimzyanova Lilia R., Chemakina Daria S., Alexeeva Anna A., Levina Yuliya G., Efendieva Kamilla E., Dobrynina Elena A., Privalova Tatyana E., Snovskaya Marina A. Modern Principles of Managing Children with Food Allergies. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2021;18(3):245–263. doi: 10.15690/pf.v18i3.2286

торых из них определяет тот факт, что около половины пациентов с аллергией к куриному яйцу способны переносить небольшие количества яичных белков в интенсивно термически обработанных продуктах [10]. Тем не менее, высокий уровень сенсibilизации к овомукоиду является предиктором непереносимости куриного яйца независимо от формы приготовления [8, 11].

Дети с аллергией к белкам куриного яйца к 4 годам развивают толерантность в 4%, а к 6 годам — в 12% случаев. Однако при исходной IgE-опосредованной реакции на овомукоид толерантность с возрастом не достигается.

Соя. Нередко причиной возникновения аллергических реакций могут явиться соя или продукты, в состав которых входит соевый белок. Она является так называемым скрытым аллергеном, так как часто используется в пищевых продуктах в качестве текстуратора, эмульгатора и белковой добавки. В педиатрической практике сенсibilизация к сое встречается примерно в 0,4% случаев. Тем не менее, около 70% пациентов с возрастом вырабатывают толерантность [12, 13].

Наиболее выраженной аллергенной активностью обладают глицинин — 11S глобулин, 7S глобулин и конглицин (β- и γ-фракции), особенно его β-фракция. Выявление специфических IgE к Gly m 5 и/или Gly m 6 определяет тяжелое течение аллергии с системными реакциями. Наличие антител к Gly m 4 проявляется в виде орального аллергического синдрома, но в случае сопутствующей сенсibilизации к березе употребление необработанной сои может спровоцировать развитие анафилаксии. Изолированная сенсibilизация к профилину или гликопротеинам сои сопровождается легкими симптомами орального аллергического синдрома или отсутствием клинических проявлений и указывает на толерантность к термически обработанной сое [14–17].

Арахис, так же как горох, бобы и соя, относится к семейству бобовых. Белки арахиса содержат широкий спектр аллергенов: вицилин, профилин, конглицин, глицинин и др. Арахис широко применяется в пищевой промышленности и часто становится так называемым скрытым аллергеном. После обжаривания и варки его аллергенные свойства усиливаются. Аллергия на арахис широко распространена, характеризуется тяжелыми реакциями, в том числе анафилаксией. Лишь у 20% детей с сенсibilизацией, появившейся в первые два года жизни, в дальнейшем развивается толерантность. Установлено, что до 50% анафилактических реакций у детей и подростков ассоциировано с сенсibilизацией к арахису и орехам [18].

В группу **орехов** входят грецкие орехи, орех пекан, фисташки, кешью, бразильские орехи, орехи букового дерева, каштаны, фундук, миндаль, орех макадамия и др. В орехах — кешью, фундуке, грецких орехах, миндале и др. — содержатся запасные белки 7S и 11S глобулины, обладающие выраженными аллергенными свойствами и приводящие к перекрестной реакции. До 75% детей с аллергией на орехи имеют одновременную сенсibilизацию к различным их видам, которая часто формируется уже в раннем детском возрасте [19].

Белки злаков. Достаточно часто отмечаются аллергические реакции на злаковые продукты, в первую очередь на глиадин пшеницы, глютен ржи, ячменя и овса, реже — на белки кукурузы, риса, гречихи. Сенсibilизация к злакам обычно развивается не ранее второго полугодия жизни на фоне введения прикорма. Чувствительность к ω-5-глиадину (Tg1 a 19) свидетельствует о высоком риске развития немед-

ленных реакций у детей, а также тяжелых системных реакций, вызванных физическими нагрузками, у взрослых. Для изолированной сенсibilизации к профилину или гликопротеинам пшеницы обычно характерны проявления орального аллергического синдрома или отсутствия клинических симптомов, а также толерантность к термически обработанной пшенице. К 4 годам более чем у 50% детей развивается толерантность к глиадину [20–22].

Рыба и морепродукты. Наиболее аллергенными свойствами обладает саркоплазматический белок из группы парвальбуминов, отличающийся выраженной термостабильностью и практически не разрушающийся при кулинарной обработке. Так, термостабильный белок саркоплазмы — М-протеин трески — при кипячении переходит в паровой дистиллят, имеет специфический запах и становится ингаляционным аллергеном для сенсibilизированных лиц. Парвальбумины различных видов рыб часто имеют гомологичную структуру, что объясняет широкий спектр перекрестной сенсibilизации на различные виды рыбы у большинства пациентов. Тем не менее, его структура может видоизменяться. Это объясняет существование случаев моносенсibilизации к определенным семействам рыб. В настоящее время наиболее аллергенными считаются такие виды, как треска, лосось, минтай и сельдь. Аллергия на рыбу не имеет тенденции к уменьшению с возрастом, сохраняясь у подростков и взрослых. Кроме того, аллергены рыбы и морепродуктов способны вызывать тяжелые системные реакции при попадании в организм даже крайне малого их количества.

К **морепродуктам**, обладающим выраженными аллергенными свойствами, относятся ракообразные (креветки, крабы, раки, лобстеры) и моллюски (мидии, гребешки, устрицы, кальмар, осьминог и др.). Аллергия на моллюсков может быть тяжелой, вплоть до анафилаксии, и, как правило, наблюдается всю жизнь. Это связано с тем, что абсолютное большинство белков являются термостабильными и имеют высокую перекрестную реактивность [23].

Возрастные особенности пищевой сенсibilизации

Установлено, что с возрастом частота аллергии к различным продуктам меняется. Возможно развитие толерантности к таким продуктам, как коровье молоко, куриное яйцо, пшеница и другие злаковые.

Иммунные и неиммунные реакции на пищевые продукты и компоненты

Такие продукты, как кофе, какао и шоколад, цитрусовые, клубника, земляника, мед, могут являться причиной аллергических реакций, а также усиливать имеющиеся проявления ПА за счет реакций неиммунного характера. В патогенезе таких реакций лежит неспецифическое высвобождение медиаторов (в основном гистамина) из клеток-мишеней аллергии. Наиболее часто неиммунные реакции развиваются после употребления продуктов, богатых гистамином, тирамином, гистаминолибераторами.

Перекрестные аллергические реакции

Важное практическое значение имеют перекрестные аллергические реакции на различные пищевые продукты, а также иные аллергены (в основном пыльцевые и эпидермальные), которые обусловлены наличием сходных по структуре белков в их составе (табл. 1, 2).

Таблица 1. Перекрестные реакции между основными непищевыми аллергенами и пищевыми продуктами
Table 1. Cross-reactions between major non-food allergens and food products

Аллергены непищевого происхождения	Пищевые продукты, вызывающие перекрестные аллергические реакции
Пыльца березы	Яблоко, груша, морковь, вишня, слива, персик, укроп, грецкий орех, миндаль, картофель, шпинат, арахис, сельдерей, киви, анис, фенхель, кориандр, тмин, соя
Пыльца полыни	Сельдерей, картофель, морковь, фенхель, укроп, красный перец, кориандр, тмин, ромашка, анис
Пыльца подсолнечника	Подсолнечное масло, халва, майонез, горчица
Пыльца лебеды	Банан, дыня, персик (редко: нектарин, спаржа, киви, картофель, маслины, лук)
Латекс	Ананас, авокадо, банан, каштан, папайя, инжир, шпинат, картофель, помидоры, киви
Пыльца сорных, луговых трав	Мед
Пыльца сложноцветных	Подсолнечное масло, семечки, халва, арбуз, дыня, артишоки, цикорий, эстрагон, мед и продукты пчеловодства
Пыльца амброзии	Дыня, банан, мед, семена подсолнечника, халва
Пух, перо	Мясо и яйца птиц
Шерсть кошки	Свинина
Шерсть овцы	Баранина, овечий сыр
Шерсть лошади	Конина
Дафния	Рыба и морепродукты
Грибковые аллергены	Кефир, плесневые сорта сыра, изделия из дрожжевого теста, квас
Инсектные аллергены	Продукты пчеловодства
Аспирин, амидопирин	Персик, абрикос, слива, клубника, малина, вишня, виноград, картофель

Таблица 2. Белки, обуславливающие наличие перекрестной сенсibilизации к аллергенам различного происхождения
Table 2. Proteins causing cross-sensitization to allergens of various origins

Белки	Продукты и непищевые антигены, дающие перекрестные аллергические реакции
Тропомиозин	Ракообразные (креветки, лобстеры, крабы, раки) Паукообразные (клещи домашней пыли) Насекомые (таракан) Моллюски (кальмар, устрицы)
Парвальбумин	Рыба (все виды), мясо земноводных, белое мясо птицы (редко)
Бычий сывороточный альбумин	Молоко Говядина, баранина, оленина
Липидтранспортирующий белок	Персик, абрикос, слива, яблоко, злаки, арахис, грецкий орех, миндаль, фисташки, брокколи, морковь, сельдерей, томат, дыня, киви
Профилины	Персик, вишня (черешня), слива, сельдерей, пыльца березы, цуккини, латекс
Хитиназа I	Латекс, банан, авокадо, киви, каштан, папайя, томат, черешня, маракуйя, манго, пшеница
Фенилкумаринбензилэфир-редуктаза Изофлавоноидредуктаза	Пыльца березы, яблоко, персик, апельсин, личи, клубника, хурма, цуккини, морковь

Реакции на пищевые добавки и другие химические вещества, содержащиеся в продуктах. Распространенность реакций на пищевые добавки в целом в популяции составляет 0,01–0,2%, в то время как у пациентов с атопией — от 2 до 7%. Анафилактические реакции могут развиваться в ответ на употребление продуктов, содержащих добавки натурального происхождения, которые получают из растений, насекомых или животных: аннато (E160b), кармин (E120), шафран, эритритол (ERT), гуаровая камедь (E412), каррагинан, желатин, пектин (IIB) [24].

Сульфиты и их производные, салицилаты, бензойная кислота (E210) и ее производные (E211–E219), а также тартразин (E102) являются добавками, наиболее часто вызывающими обострение бронхиальной астмы [24]. Чувствительность к сульфитам среди пациентов с бронхиальной астмой встречается в 5% случаев. Чувствительностью к салицилатам, в том числе содержащимся в пищевых продуктах, обладают около 2,5% населения европейских стран. В целом она выше у пациентов с сопутствующей непереносимостью ацетилсалициловой кислоты [24, 25].

ОСОБЕННОСТИ КОДИРОВАНИЯ ПО МЕЖДУНАРОДНОЙ СТАТИСТИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ И ПРОБЛЕМ, СВЯЗАННЫХ СО ЗДОРОВЬЕМ

L20.8 — Другие атопические дерматиты.

L27.2 — Дерматит, вызванный съеденной пищей.

K52.2 — Аллергический и алиментарный гастроэнтерит и колит.

T78.1 — Другие проявления патологической реакции на пищу.

ПРИМЕРЫ ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗОВ

Пищевая аллергия представляет собой патогенетический механизм формирования определенных заболеваний и/или симптомокомплексов и, соответственно, не является нозологическим диагнозом. Тем не менее, учитывая высокую этиологическую и клиническую значимость ПА в патогенезе ряда аллерги-

ческих заболеваний, наличие ПА (при необходимости — с расшифровкой основных причинно-значимых аллергенов) целесообразно включать в полный клинический диагноз после обозначения основной нозологической формы:

- Атопический дерматит, распространенная форма, среднетяжелое течение, обострение. Пищевая аллергия (сенсibilизация к белку коровьего молока, белку пшеницы) (L20.8);
- Аллергическая крапивница. Пищевая аллергия (аллергия на белки куриного яйца) (L50.0);
- Аллергический гастроэнтерит и колит. Пищевая аллергия (K52.2).

КЛАССИФИКАЦИЯ

Современная классификация проявлений ПА основана на клинко-иммунологическом принципе. Выделяют следующие клинические проявления ПА (табл. 3).

Таблица 3. Классификация проявлений пищевой аллергии

Table 3. Classification of food allergy manifestations

Патология	Особенности развития клинических проявлений	Возраст	Прогноз
<i>IgE-опосредованные реакции</i>			
Оральный аллергический синдром (пищевая аллергия, обусловленная сенсibilизацией к пыльце)	Зуд, легкий отек ограничивается полостью рта	Начало проявлений после установления поллиноза (у детей реже, чем у взрослых)	Возможны как персистирование, так и зависимость от сезона
Крапивница/ангиоотек	При приеме внутрь или при контакте	Дети страдают чаще	Зависит от причинно-значимого аллергена
Риноконъюнктивит/астма	Может сопровождать проявления ПА (редко). Проявления возможны при вдыхании аэрозоля аллергена	У младенцев и детей чаще, чем у взрослых (исключение — профессиональные заболевания)	Зависит от причинно-значимого аллергена
Гастроинтестинальные симптомы	Тошнота, рвота, боли в животе и диарея, вызванные приемом пищи	Любой	Зависит от причинно-значимого аллергена
Анафилаксия	Быстрая прогрессирующая мультисистемная реакция	Любой	Зависит от причинно-значимого аллергена
Анафилаксия при пищевой аллергии, индуцированная физической нагрузкой	Пища провоцирует анафилаксию только в случае дальнейшей физической нагрузки	Дети, подростки	Персистирует
<i>Смешанные IgE-опосредованные и клеточные реакции</i>			
Атопический дерматит	Ассоциируется с пищевой аллергией у 30–40% детей со среднетяжелым и тяжелым АТД	У детей младшего возраста чаще	Обычно разрешается к более старшему возрасту
Эозинофильная гастроинтестинальная патология	Симптоматика зависит от уровня ЖКТ, вовлеченного в процесс, и степени эозинофильного воспаления	Любой	Чаще персистирует
<i>Проявления, опосредованные клеточными реакциями</i>			
Индуцированный пищей проктит, проктоколит, энтероколит	Слизь и кровь в стуле	Преимущественно младенцы	Обычно разрешается к более старшему возрасту
Индуцированная пищей энтеропатия	Хронические проявления: рвота, диарея, отставание в росте, вялость. При повторных воздействиях после ограничения: рвота, диарея, гипотензия в течение 2 ч после приема	Преимущественно младенцы	Обычно разрешается к более старшему возрасту

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические проявления ПА и возраст манифестации варьируют в зависимости от характера реакции.

Оральный аллергический синдром — проявления пищевой аллергии, обусловленные перекрестной сенсибилизацией к пыльцевым аллергенам; характеризуется зудом, легким отеком слизистой оболочки и ограничивается ротовой полостью. Начало проявлений после установления поллиноза. Возможно как персистирование, так и зависимость от сезона.

Крапивница/ангиоотек — возникают при приеме внутрь или при контакте с пищевым продуктом.

Риноконъюнктивит/астма — редкие проявления ПА, возможны в том числе при вдыхании аэрозоля аллергена. У младенцев и детей встречаются чаще, чем у взрослых.

Гастроинтестинальные симптомы — тошнота, рвота, боли в животе и диарея, вызванные приемом пищи.

Анафилаксия — быстрая прогрессирующая мульти-системная реакция.

Анафилаксия при пищевой аллергии, индуцированная физической нагрузкой, — пища провоцирует анафилаксию только в случае дальнейшей физической нагрузки.

Атопический дерматит — ассоциируется с пищевой аллергией у 30–40% детей со среднетяжелым и тяжелым АТД, у детей младшего возраста — чаще.

Эозинофильная гастроинтестинальная патология — симптоматика зависит от уровня ЖКТ, вовлеченного в процесс, и степени эозинофильного воспаления.

Индуцированный пищей проктит, проктоколит, энтероколит — характерны слизь и кровь в стуле. Преимущественно встречается у младенцев и обычно разрешается к более старшему возрасту.

Индуцированная пищей энтеропатия — хронические проявления: рвота, диарея, отставание в росте, вялость. При повторном введении продукта после элиминации характерны: рвота, диарея, гипотензия в течение 2 ч после приема. Преимущественно встречается у младенцев и обычно разрешается к более старшему возрасту.

ДИАГНОСТИКА

В настоящее время не существует единого теста, устанавливающего наличие/отсутствие пищевой аллергии. Дифференциальная диагностика основывается на комплексе анамнестических данных, результатах физикального, аллергологического обследований, а также при необходимости — на показателях лабораторных, инструментальных и других методов.

Важными являются наблюдение в динамике и контроль изменений сенсибилизации: у пациентов с аллергией есть риск расширения спектра причинно-значимых аллергенов и появления новых симптомов, а также шанс развития толерантности.

Жалобы и анамнез

При сборе анамнеза и жалоб следует оценить:

- причинно-значимые аллергены;
- характер реакции (немедленного или замедленного типа);
- характер клинических симптомов и их тяжесть;
- воспроизводимость реакции;
- наличие сопутствующих факторов;
- семейный анамнез;
- наличие сопутствующей патологии, включая аллергические заболевания.

Физикальное обследование

Следует провести стандартный клинический осмотр, обратить особое внимание на рост и массу тела, оценку состояния кожных покровов, признаки атопии.

Аллергологическое обследование:

- исследование уровня специфических антител класса IgE (sIgE) (исследование уровня антител к антигенам растительного, животного и химического происхождения в крови) пациентам с подозрением на ПА с целью определения причинно-значимой сенсибилизации [1, 2, 38, 39–42] и/или

- выполнение кожных проб (накожного исследования реакции на аллергены) [2, 38, 39–41, 43, 44].

Выбор метода аллергологического обследования определяется доступностью и оснащенностью аллергологического кабинета и наличием/отсутствием противопоказаний к проведению кожного тестирования.

Определение уровня специфических IgE является методом диагностики IgE-опосредованной ПА.

Среди преимуществ лабораторной диагностики необходимо отметить отсутствие противопоказаний к проведению диагностического исследования, отсутствие возрастных ограничений и какого-либо риска развития тяжелых системных аллергических реакций, возможность одномоментного определения специфических IgE к большому числу аллергенов (мультиплексные исследования).

Определение уровней специфических IgE в сыворотке крови (sIgE) показано пациентам в следующих случаях:

- имеются противопоказания к постановке кожных тестов с аллергенами, а выявить аллерген по данным анамнеза не удается;
- пациентам с распространенными заболеваниями кожи (АТД, рецидивирующая крапивница), а также при выраженном дермографизме;
- в случаях невозможности отмены препаратов, прием которых влияет на результаты кожного тестирования;
- при необходимости проведения обследования у больного, имевшего анафилаксию (особенно в первые 6 нед после реакции);
- ребенку раннего возраста.

В клинической практике в настоящее время применяются следующие методы определения уровней sIgE:

- колориметрический метод с использованием бумажных дисков в качестве твердой подложки;
- флуориметрический метод с использованием целлюлозной губки в качестве твердофазной матрицы;
- хемилюминесцентный метод, использующий биотинилированные аллергены и твердую фазу с частицами авидина;
- иммунофлюоресценция на твердой фазе (например, с использованием прибора ImmunoCAP), которая обладает высокой чувствительностью к выявлению специфических IgE в сверхнизких концентрациях и, согласно независимым исследованиям, является наиболее точной и стабильной.

Граница обнаружения sIgE является более низкой по сравнению с границей обнаружения молекул общего IgE. В большинстве лабораторий для sIgE — от 0,01 до 0,35 кЕ/л (для общего IgE — 2–5 кЕ/л).

Потенциальный риск развития клинических проявлений при наличии сенсибилизации обуславливает не только уровень sIgE, но и тип аллергена. В то же время высокопозитивные результаты тестов не обязательно

предполагают усиление тяжести клинических симптомов и развитие, например, анафилактического шока.

Для педиатрической практики оптимальным является определение сенсибилизации по уровню sIgE к конкретным пищевым аллергенам с помощью тест-системы, в которой имеются фиксированные пороговые границы уровней sIgE, определяющие риск развития клинических симптомов, а также обозначена их корреляция с возрастом (известны для БКМ, куриного яйца). Однако для взрослых пациентов и для плохо исследованных аллергенов подобных границ не разработано [2]. Положительные результаты тестирования свидетельствуют только о наличии сенсибилизации. И, напротив, отсутствие специфических IgE не исключает диагноза ПА. Все полученные результаты должны интерпретироваться только в контексте анамнестических данных.

Современный диагностический метод компонент-разделенной алергодиагностики (молекулярная алергодиагностика), основанный на достижениях молекулярной биологии и биотехнологии, дает возможность выявить наличие антител IgE к очищенным молекулам (отдельным компонентам аллергенов).

Молекулярная алергодиагностика позволяет получить дополнительную информацию о характере сенсибилизации к отдельным белкам, входящим в состав продукта, и прогнозировать особенности клинических проявлений и течения ПА. Например, этот метод поможет уточнить, имеется ли сенсибилизация к термостабильным или термолабильным компонентам причинно-значимого аллергена. Кроме того, возможности молекулярной диагностики включают в себя распознавание маркеров истинной сенсибилизации от перекрестной реактивности, оценку рисков развития острых системных или местных реакций, прогнозирование вероятности формирования толерантности или перехода аллергии в персистирующую форму.

Возможно использование поликомпонентных чипов для молекулярной диагностики с большим набором аллергенов (например, готового алергочипа, содержащего 112 компонентов из 51 источника аллергенов) [8].

Кожное тестирование позволяет подтвердить наличие сенсибилизации и эффективно в диагностике IgE-опосредованной ПА. Чувствительность и специфичность метода имеют зависимость от вида аллергена.

Кожные пробы признаются «золотым стандартом» в диагностике аллергических болезней для первичного подтверждения диагноза аллергии. Это быстрый, безопасный, минимально инвазивный, чувствительный, четко коррелирующий с провокационными тестами метод. В России наиболее широко используются скарификационные пробы с основными группами аллергенов — бытовыми, эпидермальными и пыльцевыми. Данный метод прост в постановке, результаты реакции оцениваются в течение 20 мин. У пациента с аллергией к конкретному аллергену на месте пробы через 15–20 мин появляются волдырь, покраснение и зуд кожи. Вместо скарификационных проб предпочтительнее использовать тест уколом — прик-тест. Его преимущества: это единственный тест, который может широко применяться у детей раннего возраста (с 6 мес), быстро и легко выполняется, информативен для врача и родителей, дает низкий процент ложноположительных результатов. При отсутствии стандартизованных аллергенных экстрактов в ряде случаев допускается проведение прик-прик-теста (например, с фруктами).

Кроме простоты выполнения, прик-тесты и скарификационные тесты имеют еще одно важное преимуще-

ство: они крайне редко бывают причиной развития генерализованных реакций. Внутрикожные пробы имеют низкую специфичность, не позволяют дифференцировать истинную аллергию от феноменов неаллергической гиперчувствительности, имеют высокую степень риска развития побочных эффектов при постановке, поэтому в настоящее время для диагностики не используются.

Результаты кожного тестирования позволяют разработать индивидуальные элиминационные режимы.

К основным противопоказаниям для проведения обследования относятся обострения основного заболевания, острые инфекционные болезни, туберкулез, нервные и психические болезни; тяжелые хронические поражения сердца, печени, почек, системы крови; беременность и период лактации; ВИЧ-инфекция (вирус иммунодефицита человека). На результаты кожных проб оказывают влияние антигистаминные препараты для системного применения, трициклические антидепрессанты (неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов и ряд антипсихотических препаратов), поэтому перед проведением кожного тестирования с аллергенами следует обязательно отменить антигистаминные препараты для системного применения на 3–7 дней в зависимости от препарата, в противном случае результаты исследования будут ложноотрицательными. Прием трициклических антидепрессантов прекращают за 1 мес перед постановкой проб, нанесение топических стероидов на кожу внутренней поверхности предплечья — место постановки тестов — за 2 нед до тестирования.

При уртикарном дермографизме возможен ложноположительный результат, при постановке кожных проб в непродолжительный период после острой аллергической реакции — ложноотрицательный.

Кортикостероиды для системного применения (ГКС) в низких дозах при непродолжительном приеме, ингаляционные ГКС, бронходилататоры, антагонисты лейкотриеновых рецепторов не влияют (или оказывают крайне незначительный эффект) на результаты кожных проб.

Как и результаты определения специфических IgE, данные кожного тестирования интерпретируются в соответствии с анамнезом и эффектами элиминационной диеты.

Элиминационная диета и диагностическое введение продукта рекомендованы пациентам с подозрением на пищевую аллергию с целью уточнения диагноза и выявления причинно-значимого аллергена [45–47].

Являются универсальным методом, позволяющим подтвердить диагноз как при IgE-опосредованных, так и при не-IgE-опосредованных формах ПА. При наличии клинически значимых симптомов и высокой вероятности аллергии к определенному белку назначается диагностическая элиминационная диета с исключением продуктов, содержащих данный белок (при грудном вскармливании такие продукты исключаются из рациона матери). Срок диагностической диеты зависит от клинической картины и должен быть достаточно длительным, чтобы оценить уменьшение/исчезновение клинических симптомов. Продолжительность может колебаться от 7–10 дней у детей с реакциями немедленного типа (например, ангионевротический отек, рвота, возникновение кожных проявлений в течение 2 ч) до 2–4 нед у детей с отсроченными и хроническими реакциями (например, атопический дерматит).

При вероятности множественной ПА на диагностический период назначается гипоаллергенная диета, при которой из рациона исключаются все подозреваемые

мые продукты, а также продукты, наиболее часто вызывающие гистаминолиберацию. В периоде ремиссии продукты — поочередно, в постепенно возрастающих количествах — вводятся в рацион с обязательной регистрацией всех симптомов. Целесообразно ведение пищевого дневника.

При **диагностическом введении продукта** количество продукта, содержащего подозреваемый причинно-значимый аллерген, для первого пробного введения определяется исходя из данных анамнеза (количество продукта, на которое отмечалась реакция, выраженность реакции на это количество). Начинают с дозы, значительно меньшей той, которая вызвала реакцию. Срок наблюдения за реакцией после диагностического введения продукта зависит также от характера предыдущих реакций на этот продукт и составляет от 2 ч при реакциях немедленного типа до 2 сут при реакциях замедленного типа в анамнезе. Если на первое диагностическое введение продукта никаких отрицательных реакций не отмечается, продукт вводится в питание в постепенно возрастающих количествах с обязательной регистрацией всех симптомов — должны быть оценены проявления аллергии как со стороны кожи, так и гастроинтестинальные и респираторные.

Открытые и слепые провокационные пробы с пищевыми продуктами, в том числе двойная слепая плацебо-контролируемая проба, являющаяся «золотым стандартом» диагностики ПА, во всем мире проводятся достаточно редко, поскольку связаны с высоким риском для пациента. Провокационные пробы для детей на территории Российской Федерации не сертифицированы, решающая роль в диагностике отводится таким методам диетодиагностики, как диагностическая элиминационная диета и диагностическое введение продукта.

Алгоритм диагностики и ведения детей с пищевой аллергией на 1-м этапе представлен на рис. 1.

Консультации и участие специалистов в диагностике и терапии пациентов с ПА или подозрением на ПА

Консультация врача аллерголога-иммунолога необходима в целях установления диагноза, при проведении обследования и дифференциальной диагностики, для подбора терапии и контроля лечения. Консультация врача-диетолога может быть рекомендована для подбора и коррекции рациона. Консультация врача-гастроэнтеролога может быть рекомендована при резистентной гастроинтестинальной симптоматике для подбора и коррекции терапии. Консультация врача-дерматовенеролога может быть рекомендована при персистирующих проявлениях атопического дерматита для подбора и коррекции терапии. Участие в лечебно-диагностическом процессе других специалистов — при наличии необходимости.

Медико-генетическое консультирование

С целью дифференциальной диагностики с наследственными заболеваниями и синдромами показана консультация врача-генетика пациентам с торпидным к стандартной терапии пищевой аллергии, и/или в сомнительных случаях, и/или в случае предположений о генетической природе заболевания [27, 48].

Инструментальные диагностические исследования

При необходимости проведения дифференциальной диагностики с другими (неиммунными) формами пище-

вой непереносимости (целиакия) и заболеваниями желудочно-кишечного тракта детям с гастроинтестинальными симптомами и иными проявлениями показано проведение эзофагогастродуоденоскопии [2, 6, 36, 37].

Пациентам с выраженными и стойкими жалобами со стороны желудочно-кишечного тракта, задержкой развития или железодефицитной анемией, которые не удается объяснить другими причинами, может быть показано эндоскопическое исследование верхних и нижних отделов ЖКТ с морфологическим исследованием биоптатов. Диагностика проводится врачом-гастроэнтерологом, и/или диетологом, и/или педиатром согласно соответствующим клиническим рекомендациям.

Дополнительные диагностические исследования

При необходимости проведения дифференциальной диагностики аллергии к глютену и целиакии рекомендовано определение уровня содержания антител класса IgA к тканевой трансглутаминазе (определение содержания антител к тканевой трансглутаминазе в крови) и уровня общего IgA (исследование уровня иммуноглобулина А в крови) в качестве инициальных тестов [27–29].

При подозрении на целиакию обследование проводится соответствующими специалистами согласно клиническим рекомендациям. В зависимости от результатов или при клинической необходимости могут исследоваться антитела класса IgG к тканевой трансглутаминазе (определение содержания антител к тканевой трансглутаминазе в крови), антитела к эндомизию классов IgG и IgA (определение содержания антител к эндомизию в крови), применяться методы HLA-типирования (DQ2/DQ8), проводиться эзофагогастродуоденоскопия и биопсия двенадцатиперстной кишки. Серологические тесты следует проводить на фоне обычной диеты, без исключения глютена.

В сомнительных случаях с диагностической целью необходимо рассмотреть проведение клеточных тестов — исследование активации базофилов [30–32].

Данные тесты позволяют установить неспецифическое высвобождение медиаторов из базофилов в присутствии аллергена и без связи с молекулой IgE, но вследствие высокой стоимости и малой доступности имеют ограниченное применение.

С целью дифференциальной диагностики с первичной гипо- и алактазией и исключения/подтверждения данных заболеваний проводится анализ полиморфизмов в гене лактазы (*LCT*) [33, 34]. Для оценки сенсibilизации не рекомендовано проведение анализа уровня специфических IgG и IgG4 к пищевым белкам в связи с его неинформативностью [2, 35].

Дифференциальная диагностика

Необходимо проводить дифференциальную диагностику в первую очередь с другими (неиммунными) формами пищевой непереносимости и реакциями на пищу, имеющими сходные проявления, с целью уточнения диагноза [27, 33, 34]:

- заболевания другой этиологии, сопровождающиеся кожными проявлениями;
- непереносимость пищи ферментная и/или метаболическая;
 - непереносимость лактозы;
 - мальабсорбция углеводов;
 - целиакия;
- токсические реакции на пищу:
 - бактериальной, вирусной или иной этиологии;

- Продолжительность элиминационной диеты и формирования толерантности индивидуально. Минимальные сроки исключения из питания определены международными документами: не менее 6 мес. при наличии тяже-

лых реакций — не менее 12–18 мес. Нередко, помимо причинно-значимых, необходимо исключение продуктов с перекрестной реактивностью. Перекрестные реакции также возможны между непищевыми аллергенами и пищевыми продуктами (см. табл. 1, 2).

При ПА у детей, находящихся на естественном вскармливании, тактикой педиатра является сохранение грудного молока в питании ребенка в максимальном объеме.

При аллергии на БКМ из питания матери полностью исключаются все продукты, содержащие БКМ, говядина, телятина.

Учитывая тот факт, что ПА часто носит множественный характер, а также возможное влияние триггерных факторов питания на состояние ребенка, кормящей женщине на 1-м этапе назначают гипоаллергенную диету. При этом степень ограничений и набор продуктов в ней индивидуальны и зависят в первую очередь от тяжести клинических проявлений аллергии у ребенка и наличия аллергической патологии у матери. Из питания исключаются продукты, обладающие высокой сенсибилизирующей активностью, гистаминолибераторы, продукты с высоким содержанием экстрактивных веществ, биогенных аминов и пуриновых оснований, а также содержащие искусственные пищевые добавки и вещества, раздражающие ЖКТ.

Рекомендации по питанию кормящей матери при аллергии к БКМ у ребенка

Исключаются из питания:

- все продукты, содержащие белок коровьего молока и молока других млекопитающих, говядина.

Опционально, при наличии выраженных проявлений пищевой аллергии у ребенка:

- высокоаллергенные продукты (яйца, арахис, орехи, рыба, морепродукты, соя);
- продукты, часто вызывающие как аллергические, так и неиммунные («ложноаллергические») реакции (икра, грибы, мед, шоколад, кофе, какао, цитрусовые, киви, ананас, авокадо);
- бульоны, маринады, соленые и острые блюда, консервы, мясные и рыбные копчености, пряности;
- продукты, содержащие искусственные красители, ароматизаторы, консерванты;
- газированные напитки, квас;
- продукты, содержащие гистаминолибераторы и гистамин (квашеная капуста, редька, редис, шпинат, тунец, ферментированные сыры, ветчина, сосиски, копчености, соленья, маринады);
- продукты, раздражающие ЖКТ и меняющие вкус молока (лук, чеснок, редька, редис).

Разрешаются с учетом переносимости:

- овощи и фрукты (преимущественно зеленой, белой окраски);
- супы (вегетарианские);
- мясо (нежирная свинина, филе индейки, кролика в отварном, тушеном виде, а также в виде паровых котлет);
- крупы (гречневая, кукурузная, рисовая, овсяная, пшеница, перловая и др.);
- макаронные изделия;
- хлеб (пшеничный 2-го сорта, пшенично-ржаной);
- напитки (чай, компоты, морсы из неярко окрашенных фруктов).

Для сохранения лактации матери должен быть составлен полноценный рацион и назначены препараты кальция (например, 1000 мг/сут в несколько приемов). С целью коррекции белковой части рациона и витамин-

но-минеральной обеспеченности матери могут быть использованы лечебные смеси на основе аминокислот.

После купирования острых симптомов аллергии у ребенка питание матери может постепенно расширяться под контролем переносимости.

Детям на грудном вскармливании с тяжелыми проявлениями ПА (например, тяжелый АтД или аллергический энтероколит, осложненные задержкой роста, и/или гипопроотеинемией, и/или выраженной анемией) с лечебно-диагностической целью возможно временное исключение из питания грудного молока и назначение лечебной (аминокислотной) смеси на период от нескольких дней до 2 нед. Данная рекомендация должна применяться лишь в исключительных случаях в связи с вероятной угрозой прекращения грудного вскармливания.

При составлении элиминационного рациона детям в возрасте старше 1 года в качестве основы используют неспецифическую гипоаллергенную диету, что учитывает высокую частоту коморбидной патологии органов пищеварения у детей с аллергией. Из рациона исключаются продукты, обладающие повышенной сенсибилизирующей активностью, содержащие искусственные пищевые добавки (красители, консерванты, эмульгаторы), блюда со свойствами неспецифических раздражителей ЖКТ. Данная диета также предусматривает щадящую кулинарную обработку, при этом блюда готовятся на пару, отвариваются, запекаются.

Содержание основных пищевых веществ и энергетическая ценность гипоаллергенной диеты должны соответствовать физиологическим потребностям ребенка.

Из питания исключаются также все продукты, содержащие выявленные причинно-значимые аллергены. Срок элиминации определяется индивидуально на основании результатов обследования и наблюдения.

При достижении ремиссии рацион должен постепенно расширяться за счет ранее исключенных продуктов и блюд (кроме продуктов, обладающих повышенной сенсибилизирующей активностью, содержащих искусственные пищевые добавки (красители, консерванты, эмульгаторы), неспецифических раздражителей ЖКТ).

Следует отметить, что вышеперечисленные продукты, часто вызывающие как истинные аллергические реакции, так и реакции неиммунного характера, способны выступать триггерами аллергических реакций, поэтому употребление их может ограничиваться в течение продолжительного времени, при этом длительность и строгость элиминации всегда определяются индивидуально.

Дети в возрасте старше одного года с хроническим течением ПА и множественной сенсибилизацией могут нуждаться в длительном исключении из питания широкого спектра продуктов, что может приводить к развитию дефицита различных пищевых веществ (табл. 4).

Белковая часть рациона формируется в основном за счет мясных продуктов. В сложных случаях для коррекции рациона могут быть использованы специализированные продукты для детей старше года — смеси на основе гидролизата молочного белка или аминокислотные смеси, которые также позволяют частично компенсировать микронутриентный состав рациона (однако данный подход у старших детей реализовать затруднительно вследствие вкусовых особенностей перечисленных смесей).

Наиболее сложной стороной адаптации рациона представляется коррекция его микронутриентного состава: содержания витаминов, минеральных веществ, незаменимых аминокислот, полиненасыщенных жирных кислот и др.

Таблица 4. Дефицит нутриентов вследствие исключения продуктов из рациона

Table 4. Nutrient deficiency due to the exclusion of foods from the diet

Группы продуктов	Дефицит нутриентов в рационе
Молоко, творог, кисломолочные напитки	Животный белок, кальций, витамины A, D, B ₂
Рыба и морепродукты	Животный белок, ω-3 жирные кислоты, йод, витамины A, D, группы B
Куриные яйца	Животный белок, жиры, фосфолипиды, витамины B ₁ , B ₂ , B ₁₂ , C, D, E, A
Злаки (каши, макаронные и кондитерские изделия, хлеб)	Растительный белок, селен, витамины группы B, токоферол
Цитрусовые, ярко окрашенные овощи и фрукты	β-Каротин, аскорбиновая кислота, пищевые волокна

При длительном соблюдении безмолочной диеты ребенку должны дополнительно назначаться препараты кальция (кальция лактат, глюконат, глицерофосфат или др.) в виде монопрепаратов либо в комбинации с витамином D3 (колекальциферол, эргокальциферол). В тех случаях, когда из питания исключена рыба, у детей старше года для обеспечения потребности в ПНЖК класса омега-3 используются нутрицевтики или лекарственные препараты морского или растительного происхождения (под контролем переносимости). Жировые нутрицевтики могут назначаться в подострый период заболевания, а также в период ремиссии в возрастных дозировках (0,8–1,6 г/сут) курсами 30–40 дней.

В периоде ремиссии по показаниям проводят витаминотерапию с использованием современных поливитаминных комплексов или монопрепаратов.

Кроме того, детям с аллергией на БКМ необходимо использовать в питании специализированные смеси на основе высокогидролизованного молочного белка или аминокислот [1–4, 6, 49–55].

Согласно современным требованиям, критерием эффективности лечебной смеси являются результаты клинических исследований, в которых продемонстрировано отсутствие аллергических реакций на нее у 90% детей с подтвержденным диагнозом аллергии на БКМ.

Выбор лечебной смеси при аллергии к БКМ (при смешанном или искусственном вскармливании)

В настоящее время элиминационная диетотерапия — наиболее эффективная стратегия ведения детей с аллергией к белкам коровьего молока.

Необходимо исключить смеси на основе коровьего молока и прикорм, содержащий БКМ или другие немодифицированные молочные животные белки (например, козье, овечье молоко). При необходимости докорма используется смесь на основе высокогидролизованного белка или смесь на основе аминокислот.

Если при приеме смеси на основе высокогидролизованного белка состояние не улучшается в течение 2–4 нед, рекомендуется перевод на питание на основе аминокислот.

Элиминационная диета с использованием лечебной смеси назначается на 6 мес и/или до достижения возраста 9–12 мес. Дети, у которых в анамнезе были тяжелые IgE-опосредованные реакции немедленного типа, могут оставаться на элиминационной диете до 12–18 мес, затем, после повторного определения титра специфических IgE, пробуют ввести продукт, содержащий БКМ (обычно кисломолочный — нежирный йогурт или кефир).

Специализированные смеси для детей с аллергией к БКМ

Все лечебные смеси обогащены комплексом витаминов, макро- и микроэлементов и соответствуют требованиям ВОЗ по ингредиентному составу, биологической пищевой ценности, влиянию на физическое и психомоторное развитие детей первого года жизни (табл. 5).

Для детей с гастроинтестинальными проявлениями ПА и синдромом мальабсорбции, обусловленными аллергией к БКМ, предпочтение следует отдавать специализированным смесям «Симилак Алиментум», «Алфаре», «Нутрилак пептиды СЦТ», «Нутрилон Пепти Гастро». В состав данных продуктов введены среднецепочечные триглицериды, которые легко проникают в систему воротной вены, минуя лимфатические сосуды, не требуя эмульгирования и участия панкреатической липазы. Учитывая особенности липидного состава переселенных смесей, они назначаются и в случаях выраженного нарушения нутритивного статуса у больных с ПА. Указанные лечебные смеси также являются безлактозными, поэтому применяются при пищевой аллергии в сочетании с лактазной недостаточностью.

Смесь на основе высокогидролизованного казеина FRISO PEP AC показала высокую эффективность у детей со среднетяжелыми и тяжелыми проявлениями аллергии к БКМ. При изолированных нетяжелых кожных проявлениях атопии могут быть использованы смеси на основе высокогидролизованного сывороточных белков, содержащие в составе углеводного компонента пребиотики и имеющие в своем составе лактозу, — «Нутрилон Пепти Аллергия», FRISO PEP, «Алфаре Аллерджи».

Аминокислотные смеси

Смеси, содержащие свободные аминокислоты как единственный источник азота, являются оптимальным выбором для детей, реагирующих на смеси на основе высокогидролизованного белка. Риск подобной реакции составляет менее 10% для всех грудных детей, страдающих аллергией к БКМ, однако он может быть выше при наличии тяжелой энтеропатии, сопровождающейся гипопроteinемией и задержкой роста. Для данной категории больных аминокислотные смеси являются продуктами первого выбора. Все аминокислотные смеси (см. табл. 5) имеют сбалансированный жировой и углеводный составы, обогащены необходимыми для детей витаминами и микроэлементами, однако отличаются определенными вкусовыми характеристиками, иногда затрудняющими как ввод в питание такой формулы у детей более старшего возраста, так и ее длительное применение.

Аминокислотные смеси могут быть использованы как на короткий период для диагностики аллергии

Таблица 5. Химический состав и энергетическая ценность лечебных смесей на основе аминокислот и на основе высокогидролизованных молочных белков*
Table 5. Chemical composition and energy value of therapeutic amino acid and extensively hydrolyzed milk protein formulas*

Название	Компания-производитель, страна	На 100 мл готовой смеси			
		пептиды (аминокислоты), г	жиры, г	углеводы, г	энергетическая ценность, ккал
Смеси на основе аминокислот					
«Алфаре Амино» ^{1, 2}	«Нестле», Нидерланды	1.8	3.3	7.5	66
«Неокейт LCP» ^{1, 2}	«Нутриция Эдванс», Великобритания	1.8	3.4	7.2	67
«Неокейт Джуниор» ^{**1, 2}	«Нутриция Эдванс», Великобритания	2.8	4.6	11.8	100
«Нутрилон аминокислоты» ^{1, 2}	«Нутриция», Нидерланды	1.8	3.4	7.2	67
«Симилак Элекеа» ^{1, 2, 3}	«Эбботт», США	1.83	3.3	7.18	67,6
Высокогидролизованные смеси на основе казеина					
«Симилак Алиментум» ^{1, 2, 3}	«Эбботт», США	1.86	3.75	6.6	67,6
FRISO PER AC ^{2, 4}	«ФрисландКампина», Нидерланды	1.6	3.3	7.3	65
Высокогидролизованные смеси на основе белков молочной сыворотки					
«Алфаре» ^{1, 2, 4}	«Нестле», Нидерланды	2.0	3.4	7.3	68
«Алфаре Аллерджи» ²	«Нестле», Нидерланды	1.7	3.4	7.3	67
«Нутрилак Пептиди СЦТ» ¹	«Инфаприм», Россия	1.9	3.5	7.0	67
«Нутрилон Пепти Аллергия» ^{2, 4, 5}	«Нутриция», Нидерланды	1.6	3.5	7.1	67
«Нутрилон Пепти Гастро» ^{1, 2, 4}	«Нутриция», Нидерланды	1.8	3.4	7.0	66
«Пептикейт» ^{1, 2, 4}	«Нутриция Эдванс», Нидерланды	1.8	3.4	7.0	66
FRISO PER ^{2, 4, 5}	«ФрисландКампина», Нидерланды	1.6	3.3	7.2	65

Примечание. Содержат: 1 — среднецепочечные триглицериды; 2 — длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты; 3 — биосинтезированный олигосахарид, аналогичный олигосахаридам грудного молока (2'-фукозиллактоза); 4 — нуклеотиды; 5 — пребиотики. <*> представленный в таблице состав актуален на 2021 г., поскольку композиция смесей периодически меняется фирмами-производителями. <*> смеси для детей старше 1 года.
Note. Contain: 1 — medium-chain triglycerides; 2 — long-chain polyunsaturated fatty acids; 3 — biosynthesized oligosaccharide like breast milk oligosaccharides (2'-fucosyllactose); 4 — nucleotides; 5 — prebiotics. <*> the composition presented in the table is relevant for 2021 since the composition of mixtures can be periodically changed by its manufacturers. <*> formulas for children over 1 year of age.

к молочным белкам, так и в качестве основы рациона для длительного применения у больных с ПА и у кормящих матерей детей, имеющих ПА к БКМ.

Смеси на основе изолята соевого белка

Смеси на основе изолята белка сои не являются продуктами первого выбора в остром периоде ПА. Применение их в настоящее время резко ограничено и допускается лишь в отдельных случаях у детей в возрасте старше 6 мес при нетяжелых проявлениях аллергии к БКМ и отсутствии гастроинтестинальных нарушений и сенсибилизации к белку сои. Применение соевых смесей («Беллакт Соя», «Нутрилак соя», «Симилак Изомил», Humana SL) возможно с целью коррекции белковой части гипоаллергенного рациона в периоде ремиссии при необходимости длительного соблюдения безмолочной диеты у больных с аллергией к БКМ.

Смеси на основе гидролизованного белка риса

Смеси на основе гидролизата рисового белка на территории Российской Федерации в настоящее время не зарегистрированы.

Формула на основе частично или высокогидролизованного протеина риса считается безопасной и достаточно эффективной для лечения детей с аллергией к БКМ и рассматривается в качестве метода лечения у некоторых грудных детей, которые отказываются / не переносят смеси на основе высокогидролизованного БКМ либо воспитываются в семьях вегетарианцев. Примером такой смеси является продукт «Пико» («Селия Лакталис», Франция).

При аллергии к БКМ не рекомендовано и не обосновано назначение смесей на основе частично (умеренно) гидролизованного белка, сои, смесей на основе козьего молока / молока других млекопитающих с лечебной целью в связи с отсутствием доказательств их эффективности [1–3, 5, 55–60].

Смеси на основе частично (умеренно) гидролизованного белка у детей с подтвержденной аллергией на БКМ могут быть недостаточно эффективны. Смеси и продукты на основе немодифицированных (негидролизированных) белков козьего, овечьего, верблюжьего молока и молока других видов млекопитающих не рекомендуются детям с аллергией к БКМ. Напитки из сои, риса, миндаля, кокоса или каштана неправомерно называют «молоком». Они не соответствуют потребностям грудных детей и не должны использоваться в их питании в качестве смеси для искусственного вскармливания.

Алгоритм выбора лечебной смеси для детей с аллергией к БКМ представлен на рис. 2.

Принципы введения прикорма детям первого года жизни с ПА

В связи с наличием широкого ассортимента лечебных смесей рекомендуемые сроки назначения продуктов и блюд прикорма больным, страдающим ПА, практически не отличаются от таковых у здоровых детей. Современные представления об оптимальном формировании пищевой толерантности требуют введения продуктов прикорма в возрасте не ранее 4 и не позже 6 мес, у детей с ПА также рекомендуется ориентироваться на эти сроки. Однако в каждом конкретном

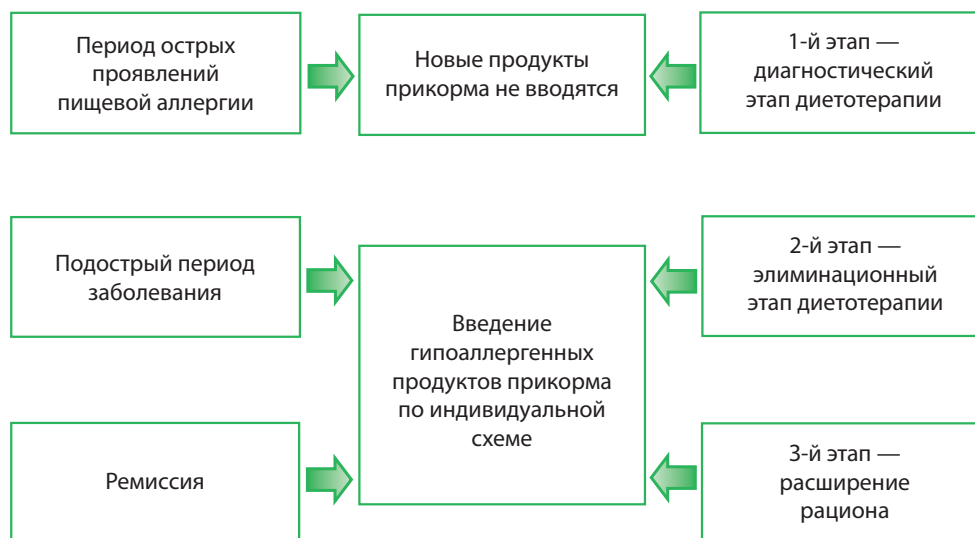
Рис. 2. Алгоритм выбора лечебной смеси для детей с аллергией к БКМ

Fig. 2. Algorithm for choosing the therapeutic formula for children with cow's milk protein allergy



Примечание. <*> — реакция на гидролизат или отсутствие положительной динамики на фоне приема гидролизата в течение нескольких недель; SCORAD — SCORing of Atopic Dermatitis, шкала оценки атопического дерматита, — см. клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с атопическим дерматитом; СЦТ — среднецепочечные триглицериды.

Note. <*> — Reaction on hydrolysate or absence of positive dynamics on the administration of hydrolysate for several weeks; SCORAD — SCORing of Atopic Dermatitis. — See clinical guidelines on medical care for children with atopic dermatitis; MCT (СЦТ) — medium-chain triglycerides.

Рис. 3. Алгоритмы введения прикорма детям первого года жизни с ПА**Fig. 3.** Algorithms of supplemental feeding implementation in infants with food allergies

случае вопрос о времени введения прикорма решается индивидуально (см. рис. 3).

В зависимости от нутритивного статуса ребенка и характера стула первым прикормом является овощное пюре или безмолочная каша. Чаще первым прикормом выступает монокомпонентное пюре из овощей светлой окраски: кабачков, патиссонов, цветной, белокачанной, брюссельской капусты, брокколи, светлоокрашенной тыквы.

При дефиците массы тела первым прикормом может быть безмолочная безглютеновая каша (гречневая, кукурузная, рисовая), затем вводятся овощи.

С целью коррекции белковой части рациона в питание ребенка вводят мясное пюре. Рекомендуется использовать специализированные детские мясные консервы или пюре домашнего приготовления из конины, мяса кролика, индейки, свинины.

Первым фруктовым прикормом является пюре из яблок или груш светлой окраски. Введение фруктовых соков откладывается, особенно у детей с гастроинтестинальными симптомами.

Каждый новый продукт вводят в питание ребенка постепенно, на адаптацию к нему дается 1–2 нед, другие новые продукты в этот период в питание не вводятся. Предпочтение отдается монокомпонентным продуктам. Новый продукт впервые включается в рацион ребенка в количестве не более 5 мл (г), предпочтительно в утренние кормления, чтобы иметь возможность в течение дня оценить его переносимость (появление или усиление кожных высыпаний, изменение стула и т.п.). В случае отсутствия аллергической реакции объем нового продукта ежедневно увеличивается на 10–30 г до достижения возрастного объема блюда в течение 5–7 дней.

Медикаментозная терапия

Применение антигистаминных препаратов системного действия II поколения при ПА возможно для купирования нежизнеугрожающих проявлений [61, 62, 65]. Длительный прием препаратов данной группы в профилактических целях не рекомендуется [65–68]. На некоторых детей определенные антигистаминные препараты для системного действия II поколения могут оказывать легкий седативный эффект.

Биластин применяют у детей старше 12 лет, рекомендуемая доза составляет 20 мг 1 раз в сутки.

Дезлоратадин применяют у детей с 6 мес до 1 года по 1 мг (2 мл сиропа), с 1 года до 5 лет — по 1,25 мг (2,5 мл), с 6 до 11 лет — по 2,5 мг (5 мл) 1 раз в сутки в форме сиропа, старше 12 лет — 5 мг (1 таблетка или 10 мл сиропа) 1 раз в сутки.

Левосетиризин детям старше 6 лет применяют в суточной дозе 5 мг, детям в возрасте от 2 до 6 лет — 2,5 мг в форме капель 1 раз в сутки.

Лоратадин применяют у детей старше 2 лет. Детям с массой тела менее 30 кг препарат назначают по 5 мг 1 раз в сутки, детям с массой тела более 30 кг — по 10 мг 1 раз в сутки.

Рупатадин применяют у детей старше 12 лет, рекомендуемая доза составляет 10 мг 1 раз в сутки.

Фексофенадин применяют у детей 6–12 лет по 30 мг 1 раз в сутки, старше 12 лет — 120–180 мг 1 раз в сутки.

Цетиризин детям в возрасте от 6 до 12 мес назначают по 2,5 мг 1 раз в сутки, детям от 1 года до 6 лет назначают по 2,5 мг 2 раза в сутки или 5 мг 1 раз в сутки в виде капель, детям старше 6 лет — по 10 мг однократно или по 5 мг 2 раза в сутки.

Антигистаминные препараты системного действия I поколения (хлоропирамин, мебгидролин, клемастин) рутинно применять для лечения ПА не рекомендуется из-за наличия выраженных седативного и антихолинергического побочных эффектов [61–64].

Препараты данной группы нарушают когнитивные функции: концентрацию внимания, память, у старших детей снижают способность к обучению. Учитывая отсутствие зарегистрированных к применению антигистаминных препаратов II поколения, детям в возрасте до 6 мес кратким курсом может быть назначен диметинден (режим дозирования пациентам от 1 мес до 1 года по 3–10 капель на прием 3 раза в сутки).

Тяжелые, а также жизнеугрожающие проявления ПА (особенно при развитии кардиоваскулярных и респираторных симптомов) рекомендовано купировать введением эпинефрина [66, 69, 70].

Пациентов с сопутствующей бронхиальной астмой необходимо проинформировать о возможном риске развития респираторных проявлений после приема причинно-значимого аллергена и обязательном использовании

соответствующего лекарственного препарата для купирования развившейся бронхиальной обструкции [71].

Наружную терапию при АТД, связанном с пищевой аллергией, показано проводить дифференцированно с учетом патологических изменений кожи с целью купирования воспаления и зуда, а также восстановления водно-липидного слоя и барьерной функции кожи, обеспечения правильного и ежедневного ухода за кожей [72].

Кетотифен не рекомендуется к использованию для профилактического лечения проявлений пищевой аллергии в связи с отсутствием доказанной эффективности [2, 73–78].

Специфическая иммунотерапия в рутинной практике не рекомендуется в связи с отсутствием стандартизованных схем, препаратов с доказанной эффективностью, вследствие риска анафилаксии и вероятности возобновления симптомов после проведенного лечения [79–82]. Она показана только для пациентов с подтвержденной аллергией к респираторным аллергенам, с сопутствующими респираторными симптомами и проводится соответствующими препаратами. В настоящее время клинические исследования специфической иммунотерапии с применением пищевых аллергенов, хотя и демонстрируют определенную эффективность, не подтверждают длительно сохраняющегося эффекта, полученного в результате лечения.

ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Профилактика

Первичная профилактика ПА — профилактика раннего дебюта атопии. Диетопрофилактика должна проводиться у детей из группы высокого риска, т.е. имеющих наследственную отягощенность по атопическим заболеваниям. Определенным превентивным эффектом обладает исключительно грудное вскармливание до возраста 4–6 мес [1, 2, 9].

Убедительные доказательства профилактического эффекта строгой гипоаллергенной диеты матери в течение беременности для предупреждения развития аллергического заболевания у ребенка отсутствуют: рекомендуется по возможности разнообразный полноценный рацион. Индивидуальный гипоаллергенный рацион с исключением причинно-значимых аллергенов рекомендован матери в тех случаях, когда женщина сама страдает аллергическим заболеванием. В период кормления грудью матерям из группы риска целесообразно сформировать полноценный разнообразный рацион [9, 83, 84].

Данные об эффективности применения частично или высокогидролизированных смесей как метода профилактики развития ПА неоднозначны и продолжают обсуждаться [2, 83–87]. Такой физиологический феномен, как оральная толерантность, и концепция ее формирования в отношении белков коровьего молока исследованы и описаны ранее при использовании смесей на основе частично гидролизированных белков (ЧГС) [88, 89].

Авторы некоторых публикаций последних лет считают необоснованным использование ГС для снижения риска формирования аллергии у детей, опираясь на результаты систематических обзоров и метаанализов исследований различных смесей, отличающихся источником белка, степенью и методикой его гидролиза, что не позволяет сделать достоверные выводы об истинной эффективности конкретной смеси [85]. Методологические особенности указанных метаанализов потребовали дополнительного изучения [90].

В настоящее время экспертным сообществом признано, что для подтверждения профилактической эффективности конкретной смеси необходимо проведение клинических исследований, подтверждающих снижение риска развития ПА как в краткосрочном, так и в отдаленном периодах при применении у детей с отягощенным аллергологическим анамнезом, не получающих исключительно грудное вскармливание. Таким образом, источник белка, методика и степень его гидролиза не являются достаточным основанием для определения эффективности продукта в отношении снижения риска развития аллергии [91].

Ряд исследований, в том числе с длительным 20-летним катамнезом, подтвердили профилактическую эффективность детской молочной смеси «NAN гипоаллергенный 1» (в исследованиях — NAN® HA 1; Nestle, Германия) в отношении развития АТД у детей из группы риска по формированию аллергической патологии (а также у младенцев общей популяции) [92–96].

Таким образом, в случае необходимости смешанного или искусственного вскармливания, особенно в первые месяцы жизни, у детей с наследственной отягощенностью по формированию аллергического фенотипа рекомендован индивидуальный подход к выбору оптимальной формулы.

Тактика ведения детей в отношении сроков введения прикорма соответствует рекомендованной для здоровых детей. Введение продуктов прикорма в рамках «окна толерантности» (в возрасте 4–6 мес) способствует снижению риска развития атопии в последующие годы [86].

Ключевым правилом введения прикорма детям с высоким риском развития атопии является назначение монокомпонентных продуктов, а также соблюдение принципа постепенного расширения рациона (не более 1 продукта в день) [97]. Оптимальный интервал между введением новых продуктов до настоящего времени точно не определен, однако исследователи отмечают необходимость обеспечения ребенка разнообразной пищей и нежелательность излишней пролонгации при расширении рациона ребенка [86, 97].

Вторичная профилактика — профилактика обострения

Пациентам с различными клиническими проявлениями пищевой аллергии рекомендовано проводить терапию в зависимости от нозологической формы и профиля сенсibilизации, их следует проинструктировать о необходимости наличия препарата/препаратов для купирования острых состояний и четкого плана действий в неотложной ситуации.

Пациента / законных представителей следует также проинструктировать о необходимости перед употреблением пищи изучить ее состав, в который могут входить причинно-значимые аллергены. При посещении заведений общественного питания также следует уточнять наличие аллергенных компонентов в блюдах [2, 82, 87].

Диспансерное наблюдение

Тактика динамического наблюдения определяется нозологической формой и тяжестью течения заболевания.

Диагностическая программа с комплексом терапии и подбором индивидуальной элиминационной диеты в стационаре / дневном стационаре может составлять в среднем около 14 дней. Больные с легкими проявлениями ПА могут наблюдаться амбулаторно, консультации

специалистов (в зависимости от характера проявления и по показаниям — врача аллерголога-иммунолога, врача-диетолога, врача-гастроэнтеролога, врача-дерматолога-венеролога и др.) с частотой 1 раз в 1–6 мес. При тяжелых и среднетяжелых реакциях на пищу ребенок может нуждаться в госпитализации для обследования, подбора терапии и коррекции рациона, реабилитационных мероприятий (1 раз в 3–12 мес в зависимости от характера патологических проявлений).

Следует помнить о своевременном и регулярном контроле антропометрических данных (особенно если пациент длительно получает рестриктивную диету).

ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

Формирование толерантности и прогноз во многом зависят от вида аллергена и формы ПА, а также от адекватной тактики ведения ребенка на ранних этапах развития патологии.

Продолжительность элиминационной диеты и формирование толерантности индивидуальны. Дальнейшая тактика ведения ребенка определяется характером клинических проявлений и результатами обследования и наблюдения. При хорошем эффекте лечения детям с IgE-опосредованной формой ПА введение ранее исключенного продукта целесообразно проводить после контроля уровня специфических IgE-антител в крови не ранее чем через 6 мес от начала гипоаллергенной диеты. Детям с сохраняющейся IgE-сенситизацией сроки соблюдения элиминации продлеваются. При отсутствии специфических IgE и тяжелых аллергических реакций в анамнезе проводится пробное введение продукта, на основании чего делается вывод о возможности введения в питание того или иного исключенного продукта. Введение новых или ранее элиминированных продуктов в обязательном порядке проводят постепенно, начиная с небольших количеств, под контролем индивидуальной переносимости.

В последние годы появились исследования, в которых состоятельность кишечного эпителиального барьера изучалась в качестве диагностического критерия контроля над течением заболевания и маркера формирования толерантности на этапах расширения рациона [98, 99]. Наибольшую информативность и клиническую значимость в качестве неинвазивных критериев оценки кишечного барьера показали фекальный кальпротектин и зонулин [100, 101]. Стойкое снижение фекального уровня зонулина менее 1,2 нг/мл и фекального кальпротектина менее 100 мкг/г в исследованиях свидетельствовало о восстановлении кишечного барьера и возможности формирования пищевой толерантности, что позволяло начинать мероприятия по расширению рациона. Повышение данных показателей явилось надежным предиктором обострения заболевания и развития аллергического воспаления. При этом определе-

ние зонулина и фекального кальпротектина в динамике позволило объективизировать сроки элиминации [102]. Однако до настоящего времени доступность данных методов в реальной клинической практике мала, а степень надежности при различных фенотипических проявлениях аллергии к белкам коровьего молока требует дополнительных исследований.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

А.А. Баранов

<http://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

Л.С. Намазова-Баранова

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

Р.М. Хаитов

<https://orcid.org/0000-0003-3064-8871>

Н.И. Ильина

<https://orcid.org/0000-0002-3556-969x>

О.М. Курбачева

<https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>

О.П. Ковтун

<https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>

Г.А. Новик

<https://orcid.org/0000-0002-7571-5460>

С.Г. Макарова

<http://orcid.org/0000-0002-3056-403x>

Е.А. Вишнёва

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

Л.Р. Селимзянова

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

Д.С. Чемакина

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

А.А. Алексеева

<https://orcid.org/0000-0002-8023-2543>

Ю.Г. Левина

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

К.Е. Эфендиева

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

Е.А. Добрынина

<http://orcid.org/0000-0002-3696-3293>

Т.Е. Привалова

<https://orcid.org/0000-0003-4680-2925>

М.А. Сновская

<http://orcid.org/0000-0002-5263-6743>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Намазова-Баранова Л.С. Аллергия у детей: от теории к практике. — М.: Союз педиатров России; 2010–2011. — 668 с. [Namazova-Baranova LS. *Allergiya u detei: ot teorii k praktike*. Moscow: The Union of Pediatricians of Russia; 2010–2011. 668 p. (In Russ).]
2. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014;69(8):1008–1025. doi: 10.1111/all.12429
3. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э. и др. Пищевая аллергия / под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-

Барановой, Т.Э. Боровик, С.Г. Макаровой. — М.: ПедиатрЪ; 2013. — 160 с. — (Болезни детского возраста от А до Я). [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Borovik TE, et al. *Pishcheyaya allergiya*. Baranova AA, Namazova-Baranova LS, Borovik TE, Makarova SG, eds. Moscow: Peditr; 2013. 160 p. (Bolezni detskogo vozrasta ot A do Ya). (In Russ).]

4. Prescott S, Allen KJ. Food allergy: riding the second wave of allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(1):156–160. doi: 10.1111/j.1399-3038.2011.01145.x

5. Fiocchi A, Brozek J, Schunemann H, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against

- Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(Suppl.21):1–125. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01068.x
6. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(2):221–229. doi: 10.1097/MPG.0b013e31825c9482
7. Ford LS, Bloom KA, Nowak-Węgrzyn AH, et al. Basophil reactivity, wheal size, and immunoglobulin levels distinguish degrees of cow's milk tolerance. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(1):180–186.e1–e3. doi: 10.1016/j.jaci.2012.06.003
8. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAACI Molecular Allergy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27(Suppl 23):1–250. doi: 10.1111/pai.12563
9. Макарова С.Г., Лаврова Т.Е., Вишнёва Е.А. и др. Первичная профилактика как эффективный ответ на эпидемию аллергических болезней // *Педиатрическая фармакология*. — 2015. — Т. 12. — № 1. — С. 67–74. [Makarova SG, Lavrova TE, Vishnyova EA, et al. Petrovskaya Primary Prevention as an Effective Response to the Epidemic of Allergic Diseases. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2015;12(1):67–73. (In Russ.)] doi: 10.15690/pf.v12i1.1249
10. Lemon-Mulé H, Sampson HA, Sicherer SH, et al. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(5):977–983.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2008.09.007
11. Ando H, Movérare R, Kondo Y, et al. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(3):583–588. doi: 10.1016/j.jaci.2008.06.016
12. Abrams EM, Sicherer SH. Diagnosis and management of food allergy. *CMAJ.* 2016;188(15):1087–1093. doi: 10.1503/cmaj.160124
13. Savage JH, Kaeding AJ, Matsui EC, Wood RA. The natural history of soy allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(3):683–686. doi: 10.1016/j.jaci.2009.12.994
14. Mittag D, Vieths S, Vogel L, et al. Soybean allergy in patients allergic to birch pollen: clinical investigation and molecular characterization of allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(1):148–154. doi: 10.1016/j.jaci.2003.09.030
15. Holzhauser T, Wackermann O, Ballmer-Weber BK, et al. Soybean (Glycine max) allergy in Europe: Gly m 5 (beta-conglycinin) and Gly m 6 (glycinin) are potential diagnostic markers for severe allergic reactions to soy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(2):452–458. doi: 10.1016/j.jaci.2008.09.034
16. De Swert LF, Gadisseur R, Sjölander S, et al. Secondary soy allergy in children with birch pollen allergy may cause both chronic and acute symptoms. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23(2):117–123. doi: 10.1111/j.1399-3038.2011.01218.x
17. Hao GD, Zheng YW, Wang ZX, et al. High correlation of specific IgE sensitization between birch pollen, soy and apple allergens indicates pollen-food allergy syndrome among birch pollen allergic patients in northern China. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2016;17(5):399–404. doi: 10.1631/jzus.B1500279
18. Grabenhenrich LB, Dölle S, Moneret-Vautrin A, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(4):1128–1137.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2015.11.015
19. Clark AT, Ewan PW. The development and progression of allergy to multiple nuts at different ages. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16(6):507–511. doi: 10.1111/j.1399-3038.2005.00310.x
20. Scibilia J, Rossi CM, Losappio LM, et al. Favorable Prognosis of Wheat Allergy in Adults. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2019;29(2):118–123. doi: 10.18176/jiaci.0296
21. Koike Y, Yanagida N, Sato S, et al. Predictors of Persistent Wheat Allergy in Children: A Retrospective Cohort Study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018;176(3–4):249–254. doi: 10.1159/000489337
22. Nowak-Węgrzyn A, Wood RA, Nadeau KC, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of vital wheat gluten oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(2):651–661.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.041
23. Davis CM, Gupta RS, Aktas ON, et al. Clinical Management of Seafood Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(1):37–44. doi: 10.1016/j.jaip.2019.10.019
24. Simon RA. Allergic and asthmatic reactions to food additives. Sicherer SH, Feldweg AM, eds. *UpToDate*. July 21, 2019. Available online: <https://www.uptodate.com/contents/allergic-and-asthmatic-reactions-to-food-additives>. Accessed on February 14, 2021.
25. Esmaeilzadeh H, Esmaeilzadeh E, Faramarzi M, et al. Salicylate Food Intolerance and Aspirin Hypersensitivity in Nasal Polyposis. *Iran J Immunol.* 2017;14(1):81–88.
26. Venter C, Patil V, Grundy J, et al. Prevalence and cumulative incidence of food hyper-sensitivity in the first 10 years of life. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27(5):452–458. doi: 10.1111/pai.12564
27. Wieser H, Koehler P, Scherf KA. The Two Faces of Wheat. *Front Nutr.* 2020;7:517313. doi: 10.3389/fnut.2020.517313
28. Vahedi K, Mascart F, Mary JY, et al. Reliability of antitransglutaminase antibodies as predictors of gluten-free diet compliance in adult celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(5):1079–1087. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07284.x
29. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J.* 2019;7(5):583–613. doi: 10.1177/2050640619844125
30. Kim YH, Kim YS, Park Y, et al. Investigation of Basophil Activation Test for Diagnosing Milk and Egg Allergy in Younger Children. *J Clin Med.* 2020;9(12):3942. doi: 10.3390/jcm9123942
31. Duan L, Celik A, Hoang JA, et al. Basophil activation test shows high accuracy in the diagnosis of peanut and tree nut allergy: The Markers of Nut Allergy Study. *Allergy.* 2020. Online ahead of print. doi: 10.1111/all.14695
32. Santos AF, Bergmann M, Brough HA, et al. Basophil Activation Test Reduces Oral Food Challenges to Nuts and Sesame. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(5):2016–2027.e6. doi: 10.1016/j.jaip.2020.12.039
33. Berni Canani R, Pezzella V, Amoroso A, et al. Diagnosing and Treating Intolerance to Carbohydrates in Children. *Nutrients.* 2016;8(3):157. doi: 10.3390/nu8030157
34. Tomczonek-Moruś J, Wojtasik A, Zeman K, et al. 13910C>T and 22018G>A LCT gene polymorphisms in diagnosing hypolactasia in children. *United European Gastroenterol J.* 2019;7(2):210–216. doi: 10.1177/2050640618814136
35. Деев И.А., Петровская М.И., Намазова-Баранова Л.С. и др. slgG4 и другие предикторы формирования толерантности при пищевой аллергии у детей раннего возраста // *Педиатрическая фармакология*. — 2015. — Т. 12. — № 3. — С. 283–295. [Deev IA, Petrovskaya MI, Namazova-Baranova LS, et al. slgG4 and other tolerance predictors at food allergy in early age children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2015;12(3):283–289. (In Russ.)] doi: 10.15690/pf.v12i3.1352
36. Hahn J, Hoess A, Friedrich DT, et al. Unnecessary abdominal interventions in patients with hereditary angioedema. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018;16(12):1443–1449. doi: 10.1111/ddg.13698
37. Hirano I, Furuta GT. Approaches and Challenges to Management of Pediatric and Adult Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2020;158(4):840–851. doi: 10.1053/j.gastro.2019.09.052
38. Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS, et al. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2014;69(1):76–86. doi: 10.1111/all.12333
39. Sicherer SH, Wood RA, Vickery BP, et al. Impact of Allergic Reactions on Food-Specific IgE Concentrations and Skin Test Results. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(2):239–245.e4. doi: 10.1016/j.jaip.2015.11.015
40. Sato S, Yanagida N, Ebisawa M. How to diagnose food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2018;18(3):214–221. doi: 10.1097/ACI.0000000000000441
41. 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: 10.1186/s13052-017-0410-8
42. Tian M, Zhou Y, Zhang W, Cui Y. Der p 1 and Der p 2 specific immunoglobulin E measurement for diagnosis of *Dermatophagoides pteronyssinus* allergy: A systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Proc.* 2017;38(5):333–342. doi: 10.2500/aap.2017.38.4073
43. Nevis IF, Binkley K, Kabali C. Diagnostic accuracy of skin-prick testing for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2016;12:20. doi: 10.1186/s13223-016-0126-0
44. Liu Y, Peng J, Zhou Y, Cui Y. Comparison of atopy patch testing to skin prick testing for diagnosing mite-induced atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Allergy.* 2017;7:41. doi: 10.1186/s13601-017-0178-3

45. Molina-Infante J, Arias Á, Alcedo J, et al. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: The 2–4–6 study. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(4):1365–1372. doi: 10.1016/j.jaci.2017.08.038
46. Rajani PS, Martin H, Groetch M, Järvinen KM. Presentation and Management of Food Allergy in Breastfed Infants and Risks of Maternal Elimination Diets. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(1):52–67. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.007
47. Kagalwalla AF, Wechsler JB, Amsden K, et al. Efficacy of a 4-Food Elimination Diet for Children With Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(11):1698–1707.e7. doi: 10.1016/j.cgh.2017.05.048
48. Robey RC, Wilcock A, Bonin H, et al. Hereditary Alpha-Trypsinemia: UK Prevalence and Variability in Disease Expression. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(10):3549–3556. doi: 10.1016/j.jaip.2020.05.057
49. Боровик Т.Э., Макарова С.Г., Бушуева Т.В., Сергеева С.Н. Оценка клинической эффективности смеси на основе высокогидролизованного казеина в диетотерапии тяжелых форм непереносимости белков коровьего молока детей // *Педиатрическая фармакология*. — 2012. — Т.9. — №1. — С. 45–48. [Borovik TE, Makarova SG, Bushueva TV, Sergeeva SN. Assessment of Clinical Efficacy of Extensively Hydrolyzed Casein Formula in Dietotherapy of Severe Forms of Intolerance to Cow's Milk Protein in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2012;9(1):98–103. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v9i1.172
50. Niggemann B, von Berg A, Bollrath C, et al. Safety and efficacy of a new extensively hydrolyzed formula for infants with cow's milk protein allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19(4):348–354. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00653.x
51. Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, et al. Formula selection for management of children with cow's milk allergy influences the rate of acquisition of tolerance: a prospective multicenter study. *J Pediatr*. 2013;163(3):771–777.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.03.008
52. Canani RB, Nocerino R, Frediani T, et al. Amino Acid-based Formula in Cow's Milk Allergy: Long-term Effects on Body Growth and Protein Metabolism. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(4):632–638. doi: 10.1097/MPG.0000000000001337
53. Cantani A, Micera M. Immunogenicity of hydrolysate formulas in children (part 1). Analysis of 202 reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2000;10(5):261–276.
54. Berni Canani R, Di Costanzo M, Bedogni G, et al. Extensively hydrolyzed casein formula containing *Lactobacillus rhamnosus* GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3-year randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(6):1906–1913.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2016.10.050
55. Dupont C, Bradatan E, Soulaines P, et al. Tolerance and growth in children with cow's milk allergy fed a thickened extensively hydrolyzed casein-based formula. *BMC Pediatr*. 2016;16:96. doi: 10.1186/s12887-016-0637-3
56. *Клиническая диетология детского возраста: руководство для врачей* / под ред. Т.Э. Боровик, К.С. Ладодо. — 2-е изд. — М.: МИА; 2015. — 718 с. [Klinicheskaya dietologiya detskogo vozrasta: A guide for doctors. Borovik TE, Ladodo KS, eds. 2nd ed. Moscow: MIA; 2015. 718 p. (In Russ).]
57. Chandra RK. Five-year follow-up of high-risk infants with family history of allergy who were exclusively breast-fed or fed partial whey hydrolysate, soy, and conventional cow's milk formulas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997;24(4):380–388. doi: 10.1097/00005176-199704000-00005
58. Goldsmith AJ, Koplin JJ, Lowe AJ, et al. Formula and breast feeding in infant food allergy: A population-based study. *J Paediatr Child Health*. 2016;52(4):377–384. doi: 10.1111/jpc.13109
59. Inuo C, Tanaka K, Nakajima Y, et al. Tolerability of partially and extensively hydrolysed milk formulas in children with cow's milk allergy. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2019;28(1):49–56. doi: 10.6133/apjcn.201903_28(1).0008
60. Halken S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15(Suppl 16):4–5, 9–32. doi: 10.1111/j.1399-3038.2004.0148b.x
61. Fitzsimons R, van der Poel LA, Thornhill W, et al. Antihistamine use in children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2015;100(3):122–131. doi: 10.1136/archdischild-2013-304446
62. Verdu E, Blanc-Briset I, Meyer G, et al. Second-generation antihistamines: a study of poisoning in children. *Clin Toxicol (Phila)*. 2020;58(4):275–283. doi: 10.1080/15563650.2019.1634812
63. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *Allergy*. 2006;61(8):969–987. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01153.x
64. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(6):850–878. doi: 10.1111/jdv.14888
65. Patriarca G, Schiavino D, Pecora V, et al. Food allergy and food intolerance: diagnosis and treatment. *Intern Emerg Med*. 2009;4(1):11–24. doi: 10.1007/s11739-008-0183-6
66. Kobernick AK, Burks AW. Active treatment for food allergy. *Allergol Int*. 2016;65(4):388–395. doi: 10.1016/j.alit.2016.08.002
67. Pacor ML, Di Lorenzo G, Corrocher R. Efficacy of leukotriene receptor antagonist in chronic urticaria. A double-blind, placebo-controlled comparison of treatment with montelukast and cetirizine in patients with chronic urticaria with intolerance to food additive and/or acetylsalicylic acid. *Clin Exp Allergy*. 2001;31(10):1607–1614. doi: 10.1046/j.1365-2222.2001.01189.x
68. Simons FE. Prevention of acute urticaria in young children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(4):703–706. doi: 10.1067/mai.2001.113866
69. Sarinho E, Lins MDGM. Severe forms of food allergy. *J Pediatr (Rio J)*. 2017;93(Suppl 1):53–59. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.06.021
70. Clausen SS, Stahlman SL. Food-allergy anaphylaxis and epinephrine autoinjector prescription fills, active component service members, U.S. Armed Forces, 2007–2016. *MSMR*. 2018;25(7):23–29.
71. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, 2020. Available online: www.ginasthma.org/gina-reports. Accessed on February 14, 2021.
72. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):657–682. doi: 10.1111/jdv.14891
73. Businco L, Benincori N, Nini G, et al. Double-blind crossover trial with oral sodium cromoglycate in children with atopic dermatitis due to food allergy. *Ann Allergy*. 1986;57(6):433–438.
74. Zur E, Kaczmarek M, Nowowiejska B. The effectiveness of oral sodium cromoglycate in the treatment of food allergy in children. *Przegląd Pediatryczny*. 2002;32:300–307.
75. Gerrard JW. Oral cromoglycate: its value in the treatment of adverse reactions to foods. *Ann Allergy*. 1979;42(3):135–138.
76. Spira C, André C. Food allergy. Results of a multicenter study. *Allerg Immunol (Paris)*. 1988;20(4):147–151.
77. Ortolani C, Pastorello E, Zanussi C. Prophylaxis of adverse reactions to foods. A double-blind study of oral sodium cromoglycate for the prophylaxis of adverse reactions to foods and additives. *Ann Allergy*. 1983;50(2):105–109.
78. Ellul-Micallef R. Effect of oral sodium cromoglycate and ketotifen in fish-induced bronchial asthma. *Thorax*. 1983;38(7):527–530. doi: 10.1136/thx.38.7.527
79. Lee TH, Chan JKC, Lau PC, et al. Peanut allergy and oral immunotherapy. *Hong Kong Med J*. 2019;25(3):228–234. doi: 10.12809/hkmj187743
80. Nurmatov U, Dhami S, Arasi S, et al. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72(8):1133–1147. doi: 10.1111/all.13124
81. Wood RA. Oral Immunotherapy for Food Allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27(3):151–159. doi: 10.18176/jiaci.0143
82. Ebisawa M, Ito K, Fujisawa T, et al. Japanese guidelines for food allergy 2020. *Allergol Int*. 2020;69(3):370–386. doi: 10.1016/j.alit.2020.03.004
83. Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Evid Based Child Health*. 2014;9(2):447–483. doi: 10.1002/ebch.1972
84. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW, et al. The Effects of Early Nutritional Interventions on the Development of Atopic Disease in Infants and Children: The Role of Maternal Dietary Restriction, Breastfeeding, Hydrolyzed Formulas, and Timing of Introduction of Allergenic Complementary Foods. *Pediatrics*. 2019;143(4):e20190281. doi: 10.1542/peds.2019-0281
85. Boyle RJ, Ierodiakonou D, Khan T, et al. Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;352:i974. doi: 10.1136/bmj.i974
86. Schroer B, Groetch M, Mack DP, Venter C. Practical Challenges and Considerations for Early Introduction of Potential Food

- Allergens for Prevention of Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(1):44–56.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2020.10.031
87. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(1):41–58. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.003
88. Pabst O, Mowat AM. Oral tolerance to food protein. *Mucosal Immunol.* 2012;5(3):232–239. doi: 10.1038/mi.2012.4
89. Fritsche R, Pahud JJ, Pecquet S, Pfeifer A. Induction of systemic immunologic tolerance to beta-lactoglobulin by oral administration of a whey protein hydrolysate. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;100(2):266–73. doi: 10.1016/s0091-6749(97)70235-5
90. Koletzko S. Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016;352:i974. doi: 10.1136/bmj.i974
91. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2014. Scientific Opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. *EFSA Journal.* 2014;12(7):3760. doi:10.2903/j.efsa.2014.3760
92. Sauser J, Nutten S, de Groot N, et al. Partially Hydrolyzed Whey Infant Formula: Literature Review on Effects on Growth and the Risk of Developing Atopic Dermatitis in Infants from the General Population. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018;177(2):123–134. doi: 10.1159/000489861
93. Szajewska H, Horvath A. Meta-analysis of the evidence for a partially hydrolyzed 100% whey formula for the prevention of allergic diseases. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(2):423–437. doi: 10.1185/03007990903510317
94. Alexander DD, Cabana MD. Partially hydrolyzed 100% whey protein infant formula and reduced risk of atopic dermatitis: a meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50(4):422–430. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181cea52b
95. Szajewska H, Horvath A. A partially hydrolyzed 100% whey formula and the risk of eczema and any allergy: an updated meta-analysis. *World Allergy Organ J.* 2017;26;10(1):27. doi: 10.1186/s40413-017-0158-z
96. Gappa M, Filipiak-Pittroff B, Libuda L, et al. Long-term effects of hydrolyzed formulae on atopic diseases in the GINI study. *Allergy.* 2020. Online ahead of print. doi: 10.1111/all.14709
97. Samady W, Campbell E, Aktas ON, et al. Recommendations on Complementary Food Introduction Among Pediatric Practitioners. *JAMA Netw Open.* 2020;3(8):e2013070. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.13070
98. Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, et al. Intestinal permeability — a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:189. doi: 10.1186/s12876-014-0189-7
99. Carlier FM, Sibille Y, Pilette C. The epithelial barrier and immunoglobulin A system in allergy. *Clin Exp Allergy.* 2016;46(11):1372–1388. doi: 10.1111/cea.12830
100. Luissint AC, Parkos CA, Nusrat A. Inflammation and the Intestinal Barrier: Leukocyte-Epithelial Cell Interactions, Cell Junction Remodeling, and Mucosal Repair. *Gastroenterology.* 2016;151(4):616–632. doi: 10.1053/j.gastro.2016.07.008
101. Приходченко Н.Г. Клинико-патогенетические механизмы формирования аллергии к белку коровьего молока у детей первого года жизни: дис. ... докт. мед. наук. — Владивосток; 2020. [Prihodchenko N.G. Kliniko-patogeneticheskie mekhanizmy formirovaniya allergii k belku korov'ego moloka u detei pervogo goda zhizni. [dissertation]. Vladivostok; 2020. (In Russ).]
102. Патент № 2018115906 Российская Федерация, МПК G01N 33/53 (2006.01). Способ оценки эффективности этапной элиминационной диетотерапии гастроинтестинальной пищевой аллергии у детей: № 2018115906: заявл. 2018.04.26: опубл. 2019.05.29 / Шуматова Т.А., Приходченко Н.Г., Ни А. и др. — 11 с. [Patent № 2018115906 Russian Federation, IPC G01N 33/53 (2006.01). Method for assessing effectiveness of phased elimination diet therapy of gastrointestinal food allergy in children: № 2018115906: declare. 2018.04.26: publ. 2019.05.29. Shumatova TA, Prihodchenko NG, Ni A, et al. 11 p. (In Russ).] Доступно по: https://www1.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2689796&TypeFile=html. Ссылка активная на 16.05.2021.

Статья поступила: 23.05.2021, принята к печати: 18.06.2021
The article was submitted 23.05.2021, accepted for publication 18.06.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

- Баранов Александр Александрович**, д.м.н., профессор, академик Российской академии наук [Aleksander A. Baranov, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; адрес: Россия, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10 Fotieyevy street, 119333, Moscow, Russia]; телефон: 8 (499) 400-47-33; eLibrary SPIN: 3570-1806
- Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна**, д.м.н., профессор, академик Российской академии наук [Leyla S. Namazova-Baranova, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; адрес: Россия, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10 Fotieyevy street, 119333, Moscow, Russia]; телефон: 8 (499) 400-47-33; eLibrary SPIN: 1312-2147
- Хайтов Рахим Мусаевич**, д.м.н., профессор, академик Российской академии наук [Rakhim M. Khaitov, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24 [address: 24 Kashirskoe highway, 115522, Moscow, Russia]; телефон: 8 (499) 311-67-78; AuthorID: 108140
- Ильина Наталья Ивановна**, д.м.н., профессор [Natalia I. Iliina, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24 [address: 24 Kashirskoe highway, 115522, Moscow, Russia]; телефон: 8 (499) 617-08-00; eLibrary SPIN: 5535-1246
- Курбачева Оксана Михайловна**, д.м.н., профессор [Oksana M. Kurbacheva, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24 [address: 24 Kashirskoe highway, 115522, Moscow, Russia]; телефон: 8 (499) 617-08-00; eLibrary SPIN: 5698-6436
- Ковтун Ольга Петровна**, д.м.н., профессор, член-корреспондент Российской академии наук [Olga P. Kovtun, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; адрес: Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3 [address: 3 Repina street, 620028, Ekaterinburg, Russia]; телефон: 8 (343) 214 86 52; eLibrary SPIN: 9919-9048
- Новик Геннадий Айзикович**, д.м.н., профессор [Gennady A. Novik, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2 [address: 2 Litovskay street, 194100, Saint-Peterburg, Russia]; eLibrary SPIN: 6289-0209
- Макарова Светлана Геннадьевна**, д.м.н. [Svetlana G. Makarova, MD, PhD] адрес: Россия, 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, [address: 2, str. 1, Lomonosovskiy street, 119991, Moscow, Russia]; eLibrary SPIN: 2094-2840
- Вишнева Елена Александровна**, д.м.н. [Elena A. Vishneva, MD, PhD]; адрес: Россия, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10 Fotieyevy street, 119333, Moscow, Russia]; телефон: 8 (499) 400-47-33; eLibrary SPIN: 1109-2810
- Селимзянова Лилия Робертовна**, к.м.н. [Lilia R. Selimzyanova, MD, PhD]; адрес: Россия, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10 Fotieyevy street, 119333, Moscow, Russia]; телефон: 8 (499) 400-47-33; eLibrary SPIN: 5508-1689
- Чемакина Дарья Сергеевна**, к.м.н. [Daria S. Chemakina, MD, PhD]; адрес: Россия, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10 Fotieyevy street, 119333, Moscow, Russia]; телефон: 8 (499) 400-47-33; eLibrary SPIN: 9275-6539
- Алексеева Анна Александровна**, к.м.н. [Anna A. Alexeeva, MD, PhD] адрес: Россия, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10 Fotieyevy street, 119333, Moscow, Russia]; телефон: 8 (499) 400-47-33; eLibrary SPIN: 7253-7970
- Левина Юлия Григорьевна**, к.м.н. [Julia G. Levina, MD, PhD]; адрес: Россия, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10 Fotieyevy street, 119333, Moscow, Russia]; телефон: 8 (499) 400-47-33; eLibrary SPIN: 4626-2800
- Эфендиева Камилла Евгеньевна**, к.м.н. [Kamilla E. Efendieva, MD, PhD]; адрес: Россия, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10 Fotieyevy street, 119333, Moscow, Russia]; телефон: 8 (499) 400-47-33; eLibrary SPIN: 5773-3901
- Добрынина Елена Андреевна** [Elena A. Dobrynina]; адрес: Россия, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10 Fotieyevy street, 119333, Moscow, Russia]; телефон: 8 (499) 400-47-33; eLibrary SPIN: 1598-5263
- Привалова Татьяна Евгеньевна**, к.м.н. [Tatiana E. Privalova, MD, PhD]; адрес: Россия, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10 Fotieyevy street, 119333, Moscow, Russia]; телефон: 8 (499) 400-47-33; eLibrary SPIN: 7879-4299
- Сновская Марина Андреевна**, к.м.н. [Marina A. Snovskaya, MD, PhD] адрес: Россия, 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, [address: 2, str. 1, Lomonosovskiy street, 119991, Moscow, Russia]; eLibrary SPIN: 9899-109

Ежегодный конгресс Американской академии неврологии (American Academy of Neurology)

В период с 17 по 22 апреля 2021 г. состоялся ежегодный конгресс Американской академии неврологии (American Academy of Neurology). Он был организован в виртуальном формате и продолжался в течение 5 дней. В ходе работы рассмотрены наиболее актуальные темы из области неврологии, касающиеся таких тяжелых заболеваний, как эпилепсия, спинальная мышечная атрофия, деменция, инсульт и др. Однако, помимо этого, большая секция была посвящена здоровому образу жизни — в первую очередь возможности его организации и поддержания в условиях пандемии COVID-19. Ведущие эксперты рассматривали вопросы питания, физической нагрузки, психологических аспектов работы в условиях нашего времени, а также организации рабочего места. Ниже приведена наиболее актуальная информация, касающаяся здоровьесберегающих компонентов здорового образа жизни в реальной жизни.

Как социальная жизнь может влиять на ваш мозг Joel Salinas

Существуют различные факторы риска, которые могут приводить к повреждению мозга, например сахарный диабет, артериальная гипертензия, ожирение и др. Но до их развития есть промежуточные факторы, оказывающие значительное влияние на наш организм. К ним относятся несбалансированная диета, хронический стресс, низкая физическая активность, курение и др. Кроме того, существуют так называемые восходящие факторы (upstream factors), то есть «факторы риска факторов риска». Их длинный список включает в себя нестабильность финансового состояния, пол, социальную среду, профессию, доступ к чистой воде и воздуху, профессиональные вредности, развитие в раннем детском возрасте, внешность, район проживания и т.д.

Важно отметить, что существуют не только факторы риска, но и протективные факторы в отношении повреждения головного мозга. Один из наиболее значимых — это активное межличностное взаимодействие.

Межличностное взаимодействие существует в двух измерениях:

- 1) функционально-социальная поддержка — может выражаться в различных типах: инструментальная/финансовая, информационная/образовательная, оценочная/дружеское общение, эмоциональная/психологическая и др.;
- 2) социально-структурное взаимодействие — характеризуется числом связей и их плотностью.

Были проведены различные исследования для изучения межличностного взаимодействия. Установлено, что в течение 32 лет жизни отмечается увеличение количества социальных связей, при этом динамически растет число людей с ожирением. Данный процесс развивается в несколько этапов.

1. Индукция. Предположим, человек связан с людьми, любящими нездоровую пищу, например, фастфуд.
2. Гомофилия. Все люди компании любят фастфуд. Вскоре, человек тоже начинает испытывать пристра-

стие к нездоровой пище (junk food) и ищет соответствующую компанию.

3. Смешение. В жизни появляются дополнительные независимые факторы. Например, человек живет в месте, где продают много фастфуда.

Таким образом, не только социальная изоляция, но и социальное взаимодействие в конечном итоге могут приводить к развитию инсульта и деменции. Установлено, что такие факторы, как курение и ожирение, довольно быстро распространяются в компаниях. То же самое можно сказать о счастье и депрессии. Люди с высокой социальной интеграцией имеют с годами менее значительное снижение памяти и меньшее повреждение головного мозга. Эти данные были подтверждены в ходе аутопсии. В то же время у людей с низкой социальной интеграцией обнаружено больше участков амилоидоза.

Связь между возрастом и развитием когнитивных нарушений имеет три основных гипотезы:

- 1) гипотеза когнитивного резерва;
- 2) сосудистая гипотеза;
- 3) стрессовая гипотеза.

Актуальным остается вопрос, как можно на это повлиять. Люди с низкой эмоциональной поддержкой или отсутствием кого-то, кто бы их выслушал, имеют сниженную концентрацию сывороточных молекул нейротрофического фактора мозга, отвечающего за его регенерацию и формирование нейронных связей. Соответственно, они находятся в зоне повышенного риска развития деменции.

Для оценки различных факторов риска было проведено анкетирование более 2 млн человек с использованием различных психологических и неврологических тестов. Когнитивный резерв — это эффект общего объема мозга по данным МРТ на функцию сознания (нейропсихологическая батарея). Установлена взаимосвязь специфических аспектов социальной поддержки и когнитивного резерва. Кроме того, важно понимать, как правильно оценить социальное взаимодействие в современном мире. Для этого возможно использование смартфонов: для оценки цифровой активности применяются различные платформы, например BeWe,

которая производит пассивный сбор данных для исследования. Таким методом возможно создать цифровой фенотип пациента. Анализу подвергаются такие данные, как сообщения, звонки и перерывы между ними. Все вышеперечисленные данные позволили сделать следующие заключения.

Для поддержания когнитивной функции:

- 1) ищите новые способы стимулировать мозг и усложнять мыслительный процесс;
- 2) выбирайте занятия, которые включают в себя умственную и физическую активность;
- 3) найдите умственную активность, которая включает в себя социальную вовлеченность и «высшую» цель — волонтерство или менторство.

Для пожилых особенно актуальным является следующее:

- 1) присоединитесь к какому-либо сообществу;
- 2) заведите домашнего питомца;
- 3) научите кого-либо чему-либо;
- 4) займитесь волонтерством или просто помогайте другим;
- 5) используйте современные технологии, чтобы быть всегда на связи;
- 6) улыбайтесь чаще.

Социальные отношения очень важны для здоровья мозга, особенно в отношении профилактики изоляции и одиночества. К тому же пандемия COVID-19 внесла свой значительный вклад в развитие стресса и одиночества, а социальная изоляция ассоциирована с повышенным риском инсульта и деменции.

Разрабатывая лучшие инструменты для понимания связи между социальными отношениями и здоровьем мозга, мы сможем транслировать эти открытия в многообещающие вмешательства.

Физическая активность в период пандемии

Ann Marie Collier

По данным различных сообщений, в период самоизоляции масса тела людей увеличилась в среднем на 6–9 кг. Существует несколько основных причин, повлиявших на увеличение массы тела. Во-первых, в связи с вынужденной отсрочкой медицинских осмотров у людей появилось меньше возможностей для мониторинга метаболических факторов риска. Во-вторых, актуальным стал выбор «удобной» еды. В-третьих, повысился уровень стресса, ассоциированного с неуверенностью. Кроме того, отмечаются трудности с организацией физической нагрузки в карантин. Для проведения регулярных спортивных занятий в настоящее время возможно следовать следующей инструкции:

- 1) составьте план упражнений, который вы будете соблюдать;
- 2) выберите тот вид физической нагрузки, который вам нравится;
- 3) постарайтесь сделать физические упражнения интересными;
- 4) составьте расписание тренировок;
- 5) сделайте занятия своим приоритетом;
- 6) отслеживайте свои тренировки;
- 7) выберите те виды занятий, которые не требуют специального оборудования;
- 8) мотивируйте себя;
- 9) снизьте планку своих ожиданий;
- 10) старайтесь по возможности заниматься вне дома.

Однако как заставить себя заниматься, если у вас депрессия?

- Составьте план занятий.
- Помните, что не обязательно хотеть заниматься, чтобы это было эффективно.
- Оставьте девиз «Все или ничего».
- Избегайте возможностей, приводящих к самоистязанию.
- Хвалите себя.

Для наибольшей эффективности тренировок комбинируйте различные виды упражнений: аэробная нагрузка, укрепление мышц, суставная гимнастика. Самый простой способ домашних тренировок — планка. Необходимо выполнять 3 подхода ежедневно по 60 секунд. Это упражнение тренирует мышцы живота, проработка мышц туловища стабилизирует осанку.

Кроме того, возможно проводить физические упражнения совместно с тренировкой головного мозга — так называемая нейрокинестическая терапия. Наиболее эффективными являются перекрестно-латеральные движения. Хорошим примером является методика Cross Crawl. Ее суть заключается в том, что противоположные стороны тела работают синхронно. Например, правая рука и левая нога, а затем, наоборот, левая рука и правая нога.

Постарайтесь включать в свою активность детей и домашних животных. Питомцы являются хорошей компанией для физических упражнений, так как они не выражают осуждения. Кроме того, домашние животные снижают чувство одиночества и уровень стресса. Установлено, что владельцы собак старше 60 лет имеют более низкий индекс массы тела, меньше физических ограничений, реже обращаются к врачу и соблюдают более стабильный режим физической нагрузки. В отношении детей важно понимать, что они также эмоционально пострадали в период локдауна, и польза физической нагрузки для них очевидна.

В настоящее время очень популярна философия синрин-йоку, или «лесное купание». Она поддерживает пользу коротких визитов в лес. На биологическом уровне установлено, что это повышает активность NK-клеток и противоопухолевых белков.

Известно, что сидячий образ жизни оказывает негативное влияние на состояние здоровья. Однако его можно нивелировать посредством двигательной активности. Установлено, что необходимо вставать каждые 30 минут. Для профилактики пагубного влияния сидения существуют так называемые столы для работы стоя, а также стулья для активного сидения. Обычная офисная мебель создана для длительного пассивного сидения, но активные стулья устроены иначе: они имеют меньшую площадь для сидения, а также у них немного снижена стабильность. Благодаря этому они способствуют вовлечению мышц корпуса и двигательной мускулатуры во время работы, препятствуют сутулости и таким образом улучшают осанку. Кроме того, существуют так называемые шатающиеся стулья, которые помогают сотрудникам сосредоточиться. Эти изделия сертифицированы по критериям NEAT (nonexercise activity thermogenesis), разработанным клиникой (Mayo, США). Программа NEAT учитывает периоды активности, которые приводят к потере определенного количества калорий в ходе ежедневной рутины и включают в себя любые действия, помимо сна, еды и физических упражнений.

Йога

Практика йоги существует более 10 тысяч лет. Занятия не требуют специального оборудования, поэтому можно заниматься дома самостоятельно или с онлайн-урока-

ми. Существует множество приложений для мобильных устройств по занятиям йогой.

Одно из популярных в настоящее время направлений — инь-йога. Это восстанавливающая практика, которая направлена в первую очередь на растяжку соединительной ткани, активизацию суставов и развитие максимальной гибкости. По сути, это замедленное раскрытие тела за счет пассивного вытяжения. Занятия могут включать в себя дополнительное оборудование: блоки, одеяла и др. Отличительной чертой инь-йоги является более длительное время, которое используется для поддержания позы. Такой подход улучшает гибкость и сон, снижает уровень стресса и тревоги и способствует релаксации.

Еще одно направление йоги, которое может практиковаться в домашних условиях, — это йога-нидра. Она представляет собой особую технику йогического сна, что также способствует снятию напряженности и тревоги.

Кроме этого, возможно практиковать различные дыхательные техники — так называемую пранаяму. Самое распространенное упражнение для улучшения сна и снижения тревоги — 4–7–8: сделать вдох на 4 счета, задержать дыхание на 7 счетов и затем выдохнуть на 8 счетов.

Несмотря на возможность индивидуальных тренировок, совместные занятия йогой повышают социальную сплоченность. Установлено, что изоляция может оказывать такое же пагубное влияние на состояние здоровья, как курение и ожирение. Для достижения эффективного баланса в современных условиях необходимо следовать нижеуказанным рекомендациям:

- развивайте самосознание;
- проявляйте больше эмпатии;
- регулярно занимайтесь физической нагрузкой;
- чаще общайтесь с семьей или друзьями;
- всегда оставляйте время только на себя;
- избегайте сравнений;
- оставляйте достаточно времени на сон;
- развивайте чувство сострадания к другим и самому себе.

Эти рекомендации также возможно дополнить различными медитативными техниками. Например, очень популярная в настоящее время медитация любящей доброты (loving kindness meditation), ее положительный эффект был научно подтвержден. В частности, у людей, которые ее практикуют, достоверно увеличивается объем серого вещества.

Диета как профилактика неврологических заболеваний

Tamika M. Burrus

Все мы знаем пословицу «Яблоко в день — и доктор не понадобится». В настоящее время миллионы долларов инвестируются в пищевую промышленность для достижения главной задачи — поддержки здоровья головного мозга.

Известно, что существует различные неврологические заболевания, связанные с дефицитом витаминов. Например, болезнь бери-бери при дефиците витамина В₁, пеллагра — витамина В₃, полинейропатия — В₆ и др. Витамины группы В, а также фолиевая кислота, йод, цинк, железо, селен являются наиболее важными для правильного формирования и функционирования

нервной системы. Тем не менее, при ряде заболеваний существуют свои диетические особенности.

Эпилепсия. Было установлено, что кетогенная диета имеет множество положительных эффектов у пациентов с эпилепсией. Один из возможных механизмов действия состоит в том, что накопление кетонов препятствует превращению глюкозы в АТФ. Это приводит к тому, что количество молекул АТФ уменьшается, и происходит угнетение калиевых АТФ-каналов, что способствует блокировке электрической активности, как и в случае приема антиконвульсантов. Эта диета имеет свою историю со времен Гиппократов, а в настоящее время изучается в рамках клинических исследований. Лечение рефрактерной эпилепсии включает в себя диетические рекомендации, применение лекарственных препаратов, нервную стимуляцию и хирургические вмешательства. Кетогенная диета состоит на 75% из жиров, на 20% — из белков и на 5% — из углеводов. В интернете есть множество рецептов, например на сайте The Charlie Foundation. Также потенциально возможно ее применение при болезни Паркинсона.

Мигрень. Известно, что мигрень имеет сложный механизм развития, связанный с воспалением и вазодилатацией. Многие пациенты нередко используют различные пищевые добавки, самые распространенные — это витамин В₂, коэнзим Q₁₀, магний, корень белокочанника, пиретрум. Исследования, проведенные с использованием МРТ, свидетельствуют о ключевой роли митохондриальной дисфункции при мигрени. В связи с этим есть убедительные данные о профилактическом эффекте приема витамина В₂ на развитие приступов. Также потенциальный эффект может быть получен при дополнительной дотации магния за счет его ингибирующего действия на экспрессию глутамата при связывании рецептора NMDA. Кроме того, существуют пищевые триггеры развития приступов. К ним относятся такие продукты, как кофеин, алкоголь, молочные продукты, мясо, яйца и др. Тем не менее, их значимость нуждается в дальнейшем изучении.

Инсульт и деменция. Инсульт и деменция являются основными причинами развития нетрудоспособности и смерти. Существуют различные пищевые добавки, способные снизить риск развития этих болезней. Известно, что пищевые волокна позволяют контролировать уровень глюкозы крови, холестерина и артериального давления. При повышении содержания клетчатки (бобы, орехи, овес, цельнозерновые злаки и ягоды) в ежедневном рационе на 7 г отмечено снижение риска развития инсульта на 7%. При повышении употребления калия (зелень, бобы, батат) до 1640 мг в день риск развития инсульта снижается на 21%. Многие считают, что основной источник калия — это банан. Однако необходимо съедать дюжину бананов в день для достижения необходимого его количества. Также значимую профилактическую роль могут играть цитрусовые. Их наиболее важный компонент — гесперидин, который улучшает циркуляцию крови. Тем не менее, при сравнении эффективности приема цитрусового сока и гесперидина сок оказался эффективнее. Таким образом, положительный эффект цитрусовых достигается именно за счет их комплексного состава.

Старение — это массивное повреждение органов и тканей, вызванное оксидативным стрессом. При наблюдении за пожилыми женщинами в течение 12 лет было установлено, что те, в чьей диете преобладали продукты, богатые антиоксидантами, имели более низкий риск развития инсульта. Установлено, что в рас-

тительной пище содержится в 64 раза больше антиоксидантов, чем в животной. Например, в салате айсберг их в 5 раз больше (17 единиц), чем в лососе (3 единицы). В исследовании, которое сравнивало западную и средиземноморскую диеты, выявлено, что последняя способствует снижению риска инфаркта и инсульта на 70%. Это в два раза эффективнее, чем прием симвастатина, продемонстрированный в другом скандинавском исследовании. Еще в одном исследовании, с участием мужчин из разных стран, было установлено, что средиземноморская диета также снижала риск инсульта на 40%. В различных исследованиях было продемонстрировано, что употребление голубики снижает скорость старения головного мозга.

Таким образом, для предотвращения инсульта посредством диетотерапии можно привести следующие рекомендации:

- 1) средиземноморская диета;
- 2) высокое содержание пищевых волокон;
- 3) блюда и продукты, богатые калием;
- 4) витамин С.

Болезнь Альцгеймера. В исследованиях с участием пациентов с болезнью Альцгеймера при помощи ПЭТ-КТ была установлена прямая корреляция между содержанием липопротеинов низкой плотности и степенью амилоидоза головного мозга. Распространенность болезни Альцгеймера у японцев, проживающих в США, выше, чем у проживающих в Японии. Подобную закономерность также можно наблюдать и у выходцев из Нигерии, живущих в США, по сравнению с нигерийцами, находящимися в Нигерии. У жителей Нигерии в целом наблюдается более низкое содержание холестерина крови. Это может объясняться особенностями диеты, богатой бобовыми и пищевыми волокнами. Кроме того, средиземноморская диета также способствует снижению риска развития болезни Альцгеймера.

Осознанность в питании

Ara Hall

Осознанность — это способность перенести свое сознание в настоящий момент и сконцентрироваться на том, что происходит. Процесс приема пищи легко сочетается с осознанностью, ведь это то, что мы делаем каждый день. Такая комбинация положительно влияет как на физическое, так и психологическое благосостояние.

1. Осознанность и контроль массы тела. Когда мы останавливаемся, чтобы обратить внимание на то, что мы едим, это дает возможность организму осознать, что мы фактически принимаем пищу. При быстром темпе питания выше вероятность съесть больше, чем нужно. Таким образом, уменьшение объема потребляемого на фоне ощущения насыщения способствует снижению массы тела.
2. Мы должны есть и посвящать этому время. Если вы ограничены во времени и у вас есть буквально несколько минут для приема пищи, вы можете сконцентрироваться на том, сколько раз вы прожевали тот или иной продукт. Это замедляет процесс употребления пищи и делает его более осознанным. Также можно дополнительно осуществлять по 2–3 вдоха между откусыванием продукта.

Кроме того, можно чередовать активность различных чувств при употреблении пищи: посмотреть на продукт, почувствовать текстуру, ощутить вкус и др. Все это является одним из вариантов медитации во время питания.

Ниже представлена пошаговая инструкция как пример медитативной техники, которую можно использовать в перерыве на обед.

1. Возьмите в руки любой пищевой продукт, например, яблоко.
2. Представьте, что вы ничего подобного раньше не видели. Обратите внимание на цвет, есть ли на яблоке вдавления или затемнения.
3. Какая у него текстура? Твердая или мягкая? Хрустящее ли оно?
4. Обратите внимание на то, как ваш мозг пытается вам сказать: «Зачем я это делаю?» Это нормально, постарайтесь вернуться к продукту.
5. Сконцентрируйтесь на запахе. Можете ли вы уловить разные оттенки или охарактеризовать его?
6. Сожмите предмет. Издает ли он какой-то звук?
7. Поднесите продукт ко рту.
8. Положите его на язык. Сконцентрируйтесь на тяжести продукта на языке. Чувствуете ли вы его вкус?
9. Начинайте жевать и обратите внимание, как меняется вкус.
10. Сконцентрируйтесь на глотании.

Такую медитацию можно использовать при любом приеме пищи или, наоборот, взять за привычку проводить ее строго в определенное время. Кроме того, такая трапеза усиливает удовольствие от еды.

Эмоциональный интеллект и лидерские качества

Joanne Smikle

Согласно определению Дэниела Гоулмана, эмоциональный интеллект (ЭИ)— это способность выработать для себя мотивацию и настойчиво стремиться к достижению цели, несмотря на провалы, сдерживать порывы, контролировать свои настроения и не давать страданиям лишить себя возможности думать, сопереживать и надеяться.

Человек может быть гением, абсолютно великолепным в своем деле, иметь всевозможные научные степени, но тем не менее, не преуспеть в карьере и не раскрыть полностью свой потенциал. В то же время другой может иметь абсолютно средний интеллект, но быть невероятно успешным: за всем этим стоит эмоциональный интеллект. Он очень важен для настоящих лидеров, потому что ЭИ — это в первую очередь то, как мы управляем самим собой, как общаемся с внешним миром и как в дальнейшем взаимодействуем с людьми.

Существует четыре основных компонента эмоционального интеллекта.

Первый — это самосознание (self awareness). Он отвечает на самый главный вопрос: «Как хорошо я знаю самого себя?» Важно быть открытым для мнения общества: воспринимать ту информацию, которую люди говорят тебе о тебе самом, о коммуникации с тобой.

Второй компонент — это управление собой (self management). Он отвечает на вопрос «Как хорошо я контролирую самого себя? Являюсь ли я человеком, который в состоянии стресса «взорвется»? Являюсь ли я человеком, который часто говорит о том, что он находится в состоянии стресса, подчеркивает, как много у него задач на сегодняшний момент и как все сложно?»

Третий компонент — это понимание других (social awareness). Он дает нам возможность понять, что осталь-

ные люди бывают разными, имеют другие привычки и мнения, а также имеют столько же прав, сколько и мы.

Четвертый компонент — это так называемые социальные навыки или управление взаимоотношениями (social skills). Он раскрывает возможность взаимодействия человека на работе с другими людьми/организациями/компаниями. Социальные навыки помогают нам организовывать людей и оптимизировать рабочие процессы. Условно говоря, это учит нас «проталкивать» свои идеи и планы выше. Нередко единственным вариантом реализации масштабного проекта является возможность вовлечения в него большего количества партнеров.

ЭИ может быть не только применен к одному человеку, но и быть групповым эмоциональным интеллектом и даже ЭИ целой организации.

Как мы понимаем, что наши рабочие группы имеют хороший эмоциональный интеллект? Есть шесть вещей, которые необходимо принять во внимание.

1. Доверие. Доверяем ли мы друг другу?
2. Наличие общего чувства идентичности. Чувствуем ли мы себя как члены одной команды? Есть ли ощущение, что мы связаны друг с другом? Есть ли общие цели?
3. Эффективность. Верим ли мы в то, что наши цели будут достигнуты благодаря нашим усилиям?
4. Участие. Чье мнение в нашей команде может быть услышано? Принимается ли во внимание мнение только тех, кто стоит выше или говорит громче?
5. Сотрудничество. Иногда отсутствие конфликтов ошибочно принимают за сотрудничество. Конфликты — это естественная часть рабочего процесса. Эффективность сотрудничества рассматриваются за счет эффективного разрешения конфликтных ситуаций совместными усилиями.
6. Взаимодействие. Насколько эффективно вы взаимодействуете с другими людьми: не только с коллегами, но и с сотрудниками, стоящими выше по иерархии, или с сотрудниками других организаций?

Для эффективной работы команды с точки зрения ЭИ необходимо наличие четких норм и правил. Кроме этого, хотя бы раз в год каждому сотруднику необходимо проводить самооценку, когда нужно четко ответить на вопрос «Действительно ли я справляюсь со своими обязанностями?». Важно оценить, где мы справились хорошо, а где — не очень. Самооценка — это очень важная часть работы. Также необходимо проводить отдельно оценку работы себя в качестве лидера — справился ли ты с задачей. Если у тебя все время создается впечатление, что ты постоянно натыкаешься на препятствия в своей работе, возможно, тот стиль, который ты используешь, неэффективен. Нужно остановиться и подумать: стоит ли изменить свой стиль управления. Кроме того, иногда стоит задуматься, находишься ли ты на своем месте. Нередко бывает, что проблема не в самом человеке, а как раз в организации, в которой он работает. Важно оценить, насколько в ситуации виноват ты, а насколько проблема состоит в самой организации рабочего процесса. Кроме того, важно обращать внимание на социальную динамику в коллективе. Как прогрессируют сотрудники? Кто с кем общается? Кто часто работает обособленно?

Соблюдая все эти правила, возможно не только добиться персонального карьерного роста, но и создать успешную команду для реализации более масштабных проектов.

Усталость от Zoom'a

Belinda A. Savage-Edwards

В современной реальности в русском языке возник новый глагол «зумить», который образован по тому же принципу, что и «гуглить», от названия одноименной компьютерной программы для организации дистанционных встреч — Zoom. На фоне пандемии и мирового кризиса в здравоохранении значительно возросло число онлайн-конференций: в декабре 2019 г. было зафиксировано 10 млн онлайн-встреч, а спустя 5 месяцев, в мае 2020 г., зафиксировано уже около 300 млн зум-звонков ежедневно. В настоящий момент эта цифра только продолжает расти. На сегодняшний день уже появился термин «усталость от зума», в Стэнфордском университете проведено множество исследований на тему «виртуальной усталости», учеными разработана шкала объективной оценки усталости от проведения видеоконференций, которая называется Zoom Exhaustion and Fatigue Scale.

«Усталость от зума» — это истощение, возникающее после видеоконференции. И это не просто физическая усталость, а, по сути, выгорание, умственное истощение, переутомление. Симптомами физической усталости являются снижение энергии, «потухшие» глаза, тяжесть в конечностях. К симптомам умственной усталости можно отнести забывчивость и трудность концентрации, тяжесть в поддержании контакта, раздражительность, недостаток мотивации, чувство перегрузки, головную боль, хроническую усталость, нарушение пищеварения, бессонницу и т.д.

Таким образом, усталость от видеоконференций можно охарактеризовать следующим образом:

- 1) чувство напряжения после виртуальной встречи;
- 2) снижение способности к мультизадачности;
- 3) амбивалентность до начала видеоконференции — стойкое желание избежать этого видеозвонка, потому что заранее известно, как ты будешь чувствовать себя после завершения конференции;
- 4) психологический, физический и эмоциональный дискомфорт.

Согласно данным Стэнфордского университета, этиология этих нарушений заключается в следующем:

- когнитивная перегрузка (выражение лица, тон голоса, вербальный ответ);
- близкий зрительный контакт;
- вербальная коммуникация;
- лицезрение самого себя;
- низкая мобильность;
- возможность быть всегда на связи нарушает равновесие между работой и личной жизнью;
- вмешательство в «домашнюю жизнь».

При проведении стандартной очной встречи всегда есть один спикер, который взаимодействует со слушателями, аудитория смотрит на него, кивает в знак одобрения. У спикера определенный тон голоса, который варьирует в зависимости от контекста. Но во время проведения онлайн-встреч существует только одна роль — роль спикера. Это означает, что каждый участник — спикер: он должен в равной степени быть вовлеченным в рабочий процесс. Человек должен выглядеть подобающим образом, так как камера все время направлена на него. Его реакции должны быть гипертрофированы: т.е. невозможно слегка кивнуть, нужно кивнуть довольно сильно, чтобы все видели твою реакцию; приходится говорить очень четко, чтобы каждый участник мог тебя понять.

Кроме того, во время встречи происходит очень близкий контакт между ее участниками. Представьте, что вы едете в лифте, в котором очень многолюдно, и вы постоянно натываетесь взглядом то на одного, то на другого человека. Что вы делаете в этой ситуации? Смотрите вверх или вниз. Но это невозможно сделать во время онлайн-звонка. Вам постоянно приходится смотреть в камеру и встречаться с взглядами других людей. Таким образом, постоянный зрительный контакт также вносит вклад в развитие чувства усталости. К тому же, во время онлайн-звонка приходится смотреть и на самого себя: постоянно происходит оценка своего внешнего вида — ровно ли я сижу, как я держу голову и др. Большое количество людей в наше время начинают жаловаться на боль в спине и в мышцах, потому что им приходится проводить большую часть рабочего времени в сидячем положении.

Кроме этого, происходит вмешательство в частную жизнь. Во время работы человек боится, что интернет перестанет работать, что маленький ребенок может войти в комнату или собака залазит. Это те вещи, которые мы не можем контролировать, когда мы находимся дома, в отличие от работы, где организована рабочая атмосфера.

Как можно справиться с таким способом организации рабочего процесса? В настоящее время мир понял, что возможно организовать работу, учебу в школе или университете и колледже, даже находясь дома. Учитывая тот факт, что распространенность видеоконференций в современной реальности однозначно не снизится, важно уметь использовать различные стратегии для уменьшения ее негативного влияния на состояние психологического и физического здоровья. Ниже представлены несколько рекомендаций:

- 1) во время звонка возможно периодически отключать камеру, не смотреть постоянно на других участников разговора и на самого себя;
- 2) уменьшать размер окна приложения;
- 3) часть встреч можно заменить аудиозвонками;
- 4) заботьтесь о себе, следуйте стратегии DREAMS: D — диета (diet), R — дыхание (respiratory), E — упражнения ежедневно (exercise), A — альтруизм (altruism), M — осознанность (mindfulness), S — сон (sleep);
- 5) правило 20/20/20: смотрите вперед на 20 футов (6 метров) по 20 секунд каждые 20 минут — это устраняет чувство зрительной усталости.

НАЦИОНАЛЬНАЯ ПРОГРАММА «НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ВИТАМИНА D У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ», 2-Е ИЗДАНИЕ

М.: ПедиатрЪ, 2021. — 116 с.



В Национальной программе представлены последние данные литературы о значении витамина D в организме и обновление рекомендаций по диагностике, профилактике и коррекции недостаточности витамина D у детей разного возраста и разного состояния здоровья. Издание представляет собой вторую редакцию Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции», увидевшей свет в 2018 году.

Издание предназначено для специалистов медицинского профиля (врачей-педиатров, нутрициологов, детских эндокринологов, ортопедов, детских нефрологов, фтизиатров и врачей других специальностей), а также студентов старших курсов медицинских вузов.



Эскизы детского гастроэнтеролога: частые причины абдоминальной боли у детей

Союз педиатров России продолжает цикл научно-образовательных онлайн-мероприятий, посвященных актуальным проблемам педиатрии. 20 марта 2021 г. состоялся вебинар на тему «Частые вопросы в практике детского гастроэнтеролога». В качестве спикеров выступили ведущие российские эксперты, высококвалифицированные специалисты.

Известно, что боль в животе у ребенка первых лет жизни является наиболее частой причиной обращения к гастроэнтерологу. В своем докладе врач-гастроэнтеролог к.м.н. О.В. Кузнецова рассмотрела возрастные особенности частых неинфекционных поражений желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста, сопровождающихся болевым синдромом, уделив особое внимание подходам к комплексной терапии. Абдоминальная боль у детей в 90–95% случаев носит функциональный характер и лишь в 5–10% связана с органической причиной. Согласно данным систематического обзора Международной ассоциации по изучению боли (International Association for the Study of Pain; IASP), распространенность боли в животе повышается с возрастом, и в большинстве случаев она значительно выше у девочек, чем у мальчиков. Докладчик отметила, что при обследовании ребенка с абдоминальной болью очень важен структурированный сбор анамнеза, и в ходе осмотра врачу необходимо ответить на ряд вопросов: является ли абдоминальная боль отображением острой хирургической патологии, требующей неотложного оперативного лечения; в случае хронической или рецидивирующей боли — носит ли органический или функциональный характер; если боль носит органический характер, о каком заболевании идет речь. Также были подробно рассмотрены алгоритмы диагностики боли в животе; особое внимание уделено важности «красных флагов» — гастроинтестинальных симптомов, которые позволяют направить поиск в ту или иную сторону в плане диагностики хронического заболевания, поэтому врач в первую очередь должен выяснить, есть у ребенка тревожные симптомы или нет.

О.В. Кузнецова отметила, что оценка детской боли в животе способна оказаться сложной диагностической задачей: это связано с тем, что дети могут быть ограничены в возможности дать точное описание, а родители или опекуны, в свою очередь, могут испытывать трудности с толкованием жалоб маленьких детей. Поэтому учет возраста ребенка помогает сузить дифференциально-диагностический поиск: существует классификация болезней, сопровождающихся болевым синдромом, опирающаяся на этот показатель. Например, у детей на первом году жизни встречаются как соматические, так и хирургические патологии: инвагинация, детские колики, запор, острый гастроэнтерит, болезнь Гиршпрунга, дивертикул Меккеля и др. У детей более старшего возраста (2–5 лет) в структуре заболеваемости преобладают острый гастроэнтерит, запор, острый аппендицит, функциональная боль в животе, которая включает в себя синдром раздраженного кишечника, функциональную диспепсию, абдоминальную мигрень, функциональную абдоминальную боль.

Инвагинация кишечника — это наиболее распространенная причина острого живота у детей, в 85–90% случаев встречается в возрасте до одного года, особенно часто — с 5 до 9 мес. Считается, что у мальчиков эта проблема развивается в 3 раза чаще, чем у девочек. В большинстве случаев причину развития инвагинации не удается установить, но необходимо помнить о том, что она может быть осложнением погрешности в диете или инфекции, например ротавирусного гастроэнтерита и др. Особое внимание было уделено основным симптомам инвагинации, таким как внезапная острая интенсивная боль в животе, громкий безутешный плач и др.

Еще одной распространенной причиной болей в животе у детей раннего возраста являются колики. Докладчиком рассмотрены основные симптомы колик, уделено внимание вопросам дифференциальной диагностики, «красным флагам», алгоритмам ведения детей раннего возраста, находящихся на грудном вскармливании. О.В. Кузнецова привела данные Кокрейновского обзора 2016 г., в котором рассматривалась эффективность медикаментозной терапии младенческих колик в сравнении с плацебо: максимальную эффективность показали исследования с активными веществами трав, но они же продемонстрировали большое количество побочных эффектов. Таким образом, согласно данным систематического обзора, фармакологическая терапия (обезболивающие, прокинетики, препараты, безрецептурные средства, например симетикон и др.) не рекомендована в качестве рутинного лечения младенческих колик. У детей с коликами, находящихся на искусственном вскармливании, в случае когда диагноз аллергии к белкам коровьего молока маловероятен или не было получено эффекта от диагностической элиминационной диеты, может применяться частичный гидролизат сывороточного белка с пребиотиками и бета-пальмитатом, например «Нутрилон Комфорт». Для профилактики младенческих колик могут быть полезны гидролизованные смеси с пробиотиками, однако нет достаточных доказательств, чтобы рекомендовать рутинное использование таких формул.

По словам гастроэнтеролога, «маленькая проблема» ребенка в виде колик становится «большой проблемой» родителей и ведет к нарушению психологического климата в семье, снижению качества жизни родителей, психологическому истощению, депрессии и др. Родители часто не придают должного значения проблеме младенческих колик и занимаются самолечением, что приводит к недостаточной эффективности мероприятий на фоне полипрагмазии. Именно поэтому специалистам в первую очередь необходимо сосредоточиться на психологической поддержке семьи, информировать родителей о естественной эволюции младенческих колик, а также наладить вскармливание ребенка.

Кроме этого, лектор отметила, что не стоит забывать о вирусных и бактериальных гастроэнтеритах, которые достаточно часто встречаются у детей раннего возраста, а сильная боль в животе является одним из патогномичных симптомов этой болезни. На долю гастроэнтеритов приходится около 10% всех детских смертей — 70 млн в год во всем мире, что делает это заболевание 3-й причиной смерти после болезней респираторного тракта и неонатальных патологий. Наиболее частой причиной гастроэнтерита у детей младше 24 мес является *Rotavirus*, а у детей старше 24 мес — *Shigella spp.* О.В. Кузнецова подчеркнула, что боль в животе, рвота и диарея у детей также могут быть симптомами неабдоминальных болезней, таких как острый средний отит, инфекция мочевыводящих путей, пневмония и др.

Еще одной частой проблемой детского возраста являются запоры. Согласно статистике, ими страдают примерно 3–7% детей до года и 10–27% детей на втором году жизни. В докладе подробно рассмотрены причины болезни (например, раннее приучение ребенка к горшку), Римские критерии IV пересмотра, «красные флаги», представлены алгоритмы ведения пациентов с запорами. Спикер отметила, что большое количество работ посвящено эффективности смесей, содержащих пребиотики, например смеси «Нутрилон Комфорт», применяемой при младенческих коликах и функциональных срыгиваниях и запорах у детей. Эти формулы уменьшают выраженность симптомов младенческих колик, снижают pH кала и делают стул более мягким, уменьшают количество фекальных клостридий. Важно подчеркнуть, что пребиотики имеют дозозависимый эффект; а комбинированное действие пребиотиков достигается в сочетании с другими функциональными компонентами смеси, например со структурированными жирами — бета-пальмитиновой кислотой, которая находится и в грудном молоке, и добавляется в смеси. Структурированный жир (бета-пальмитат) способствует улучшению всасывания жирных кислот и кальция, уменьшает образование кальциевых мыл в каловых массах, способствует формированию более мягкого стула, снижает длительность плача и обладает пребиотическим действием. При медикаментозной терапии запоров препаратом выбора у детей первых 6 мес жизни является лактулоза, у детей старше 6 мес — полиэтиленгликоль. Важно отметить, что привыкания к данным препаратам не происходит. Необходимо раннее и длительное (не менее 2 мес) лечение запоров; чем раньше начато лечение, тем эффективнее терапия.

По завершении доклада во время дискуссии председателем симпозиума, врачом-гастроэнтерологом к.м.н. М.А. Ткаченко была поднята тема активного использования телемедицинских консультаций в детской гастроэнтерологической практике, приведены аргументы «за» и «против».

Академик РАН, профессор Л.С. Намазова-Баранова подчеркнула важность мультидисциплинарного подхода к диагностике абдоминальных болей, отметив, что порой боль в животе может быть симптомом «неожиданных болезней», например COVID-19, проявлением тяжелой бактериальной инфекции у лихорадящих детей и пр.

Особое внимание слушателей было обращено на важность правильной организации вакцинации против ротавирусной инфекции, чтобы не допустить развития инвагинации кишечника у детей. Отдельно была отмечена проблема «синдрома встряхнутого ребенка» (*shaken baby syndrome*) — когда родители, стараясь успокоить ребенка с коликами, начинают его не просто укачивать, а силь-

но трясти, что впоследствии может приводить к стойким неврологическим нарушениям и даже летальному исходу. В завершение Л.С. Намазова-Баранова призвала врачей избегать полипрагмазии, процитировав слова академика АМН СССР Е.М. Тареева: «Все, что не показано, то противопоказано».

В ходе вебинара врач-гастроэнтеролог д.м.н. В.Н. Панфилова рассказала о частых и редких заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в практике детского гастроэнтеролога. Многообразие поражений ЖКТ, диагностические ограничения на амбулаторном приеме зачастую ставят гастроэнтеролога перед диагностической дилеммой. Речь в докладе шла как о функциональных расстройствах и заболеваниях у детей (младенческая регургитация, руминация, колики, диарея, дисхезия, функциональный запор), так и об органических болезнях, таких как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эозинофильный эзофагит (ЭоЭ), FPIES — индуцированный белком энтероколит, вторичная лактазная недостаточность, аллергия к белкам коровьего молока (АБКМ), кишечные инфекции, FPIAP — индуцированный белками пищи проктоколит, немедленная гастроинтестинальная гиперчувствительность, FPE — индуцированная белком энтеропатия, целиакия и др. Были подробно разобраны основные жалобы и симптомы этих болезней и состояний, освещены «красные флаги», алгоритмы диагностики и дифференциальной диагностики, тактика ведения пациентов.

Кроме того, были изложены особенности лечения, в частности, особое внимание было уделено лечебному питанию. Так, основной диетотерапией при тяжелых формах пищевой аллергии (ЭоЭ, FPIES, FPE) являются аминокислотные смеси, такие как Neocate LCP, Neocate Junior, аминокислотный спектр которых приближен к аминокислотному составу грудного молока. При немедленной гастроинтестинальной гиперчувствительности питанием выбора могут быть смеси с глубоким гидролизом сывороточного белка — «Нутрилон Пепти Гастро» (без добавления лактозы) или «Нутрилон Пепти Аллергия» (содержит лактозу, не показана при лактазной недостаточности).

Докладчиком были перечислены рекомендации по ведению пациентов с функциональными срыгиваниями (согласно Римским критериям IV): необходимо улучшать взаимодействие «воспитатель – ребенок»; кормить ребенка чаще (не реже!), но меньшим объемом; если ребенок находится на искусственном/смешанном вскармливании и при этом происходит недостаточная прибавка массы тела, возможно загущение пищи сцеженным грудным молоком или антирефлюксными формулами (например, «Нутрилон Антирефлюкс», содержащей камедь рожкового дерева, или «Нутрилон Комфорт», содержащей прежелатинизированный крахмал), способствующими уменьшению количества срыгиваний. Если в течение 2–4 нед использования смеси состояние ребенка не улучшается, то рекомендовано назначение высокогидролизованных смесей. В завершение доклада лектор подчеркнула, что знание возрастных особенностей течения болезней, междисциплинарный подход к ведению пациента позволяют думающему врачу найти и «обезвредить» причину заболеваний.

В своих комментариях участники вебинара отметили высокую доказательность и практическую значимость информации, представленной докладчиками и модераторами, которая будет с удовольствием транслирована ими в реальную клиническую практику.

Особенности ведения детей с атопическим дерматитом и пищевой аллергией

На научно-образовательном вебинаре «Здоровая кожа — здоровый малыш», проведенном Союзом педиатров России, обсуждались вопросы рациональной терапии детей с аллергическими болезнями кожи. Основа подходов к их лечению определена этиологическими и патогенетическими механизмами развития данных состояний и заключается в осуществлении адекватных элиминационных мероприятий и применении ступенчатой наружной фармакотерапии.

В своем докладе профессор А.Л. Заплатников представил клинический пример нерационального ведения девочки 5,5 мес с атопическим дерматитом (АтД). Родители девочки, сами страдающие аллергией, обратились к участковому педиатру с жалобами на рецидивирующие высыпания у ребенка. В связи с гипогалактией матери уже в первые 3 дня жизни ребенка осуществлялся докорм стандартной адаптированной смесью, далее сохранялось смешанное вскармливание, смесь составляла 1/3 суточного объема питания. Отмечались неустойчивый стул, кишечные колики, ребенок получал симетикон, биопрепараты. С 3–4-х нед появились сухость кожи, покраснение в заушных и шейных складках, «чешуйки» на бровях и в области волосистой части головы, с 1,5 мес — гиперемия, отечность, мелкопапулезная сыпь на щеках, зуд, срыгивания. Участковым педиатром диагностирована «Пищевая аллергия. Лактазная недостаточность» и рекомендовано подобрать гипоаллергенную смесь на основе частично гидролизованного белка коровьего молока (БКМ), несмотря на то, что данная смесь не является лечебной. Также назначены антигистаминный препарат (диметинден), биопрепарат и ферментные препараты. На фоне терапии отмечены ухудшение и распространение кожного процесса, усиление зуда. Проведена смена терапии, которая заключалась в назначении антигистаминного препарата 1-го поколения (клемастин) и диметиндена в форме геля наружно. Таким образом, не были проведены профилактические мероприятия по предупреждению развития аллергического заболевания: не уточнены наследственные факторы риска по формированию атопии, не проведена элиминация экзогенных триггеров и не назначена рациональная фармакотерапия. Более того, имела место полипрагмазия, причем использованные препараты не указаны в качестве методов лечения в соответствующих клинических рекомендациях.

При сборе анамнеза уже в 5,5 мес оказалось, что наследственность по аллергическим заболеваниям у ребенка отягощена, т.е. девочка находилась в группе риска по развитию аллергии. Профилактикой в данном случае могли явиться «установка» на естественное вскармливание, назначение в качестве докорма смеси, не содержащей БКМ, а также рациональный уход за кожей. Ребенку не была назначена рациональная терапия, включающая адекватную диетотерапию, наружную противовоспалительную терапию, ежедневный уход за кожей с применением эмоленов. В качестве ежедневного ухода за кожей необходимо было использовать эмоленты (например, липидовосполняющее очищающее

средство крем-гель Lipikar Syndet AP+, очищающее масло Lipikar AP+, средство для ухода за кожей после очищения Lipikar бальзам AP+M).

Далее у ребенка был диагностирован «Атопический дерматит», заподозрена пищевая аллергия с сенсibilизацией к БКМ. Рекомендована диагностическая элиминационная диета на 4–6 нед с исключением из рациона матери продуктов, содержащих БКМ, докорм лечебной смесью на основе полностью гидролизованного БКМ, а при отсутствии эффекта — аминокислотной смесью; очищение и восстановление кожи с применением липидовосполняющих средств (Lipikar); наружная противовоспалительная терапия с использованием негалоенизированного стероида (метилпреднизолона ацепонат) 1 раз в день. Назначенная рациональная терапия, правда, начатая неоправданно поздно, имела положительный эффект: был достигнут контроль над болезнью.

Вебинар был продолжен выступлением профессора А.Н. Пампуры, который дал определение пищевой аллергии и сенсibilизации. Пищевая аллергия — иммунологически опосредованная воспроизводимая реакция на пищу. Сенсibilизация — повышенная чувствительность к определенному аллергену / виду аллергенов, может быть клинически значимой при наличии соответствующих клинических проявлений, а также латентной — при отсутствии симптомов аллергии. Клинические проявления сенсibilизации зависят от ее типа (IgE- и не-IgE-опосредованные формы), шокового органа, свойств аллергена, концентрации специфических IgE (sIgE) к релевантному аллергену (молекулам и эпитопу), возраста и индивидуальных особенностей ребенка, воздействия дополнительных факторов.

Профессор А.Н. Пампура рассказал об алгоритмах ведения детей с пищевой аллергией. В большинстве случаев при пищевой аллергии к БКМ смесью первого выбора является смесь на основе глубокого гидролизата белка, эффективность которой составляет около 90%. Смеси на основе аминокислот используются при неэффективности глубоких гидролизатов, наличии анафилаксии, эозинофильном эзофагите. Если ребенок находится на смешанном или искусственном вскармливании, положительным эффектом от назначения смеси на основе глубоко гидролизата является исчезновение высыпаний при минимальном объеме наружной терапии. Повторное аллергообследование проводится через 6–12 мес в зависимости от динамики процесса. При недостаточном эффекте от применения смеси на основе глубокого гидролизата, сохранении высыпаний (например, мокнутия), зуда, потребности в наружной терапии топическими

глюкокортикостероидами рекомендуется прежде всего пересмотреть диагноз и наружную терапию. При подтверждении правильности представления о диагнозе назначается элиминационная диета с применением аминокислотных смесей сроком на 2–4 нед, при тяжелом течении пищевой аллергии — до 3 мес.

В своем сообщении докладчик отметил, что существуют особенности аллергодиагностики у детей раннего возраста: необходимо учитывать диету и ее длительность на момент обследования, трудно интерпретировать кожные тесты у детей первого года жизни, при выявлении *slgE* в этой возрастной группе значимым может быть даже низкий уровень (0 класс), при этом интерпретация результатов всегда проводится с учетом клинических проявлений. Если *slgE* к БКМ не выявляются, однако пациент реагирует на употребление коровьего молока, назначается смесь на основе высокого гидролизата. Необходимо использовать только стандартизированные и высокочувствительные аллерготесты, например метод ImmunoCAP. Отсутствие эффекта от назначения высокогидролизованной смеси и адекватной фармакотерапии, а также острая аллергическая реакция (клинические проявления, связанные с предполагаемым действием аллергена) являются показанием к проведению аллергодиагностики, определению *slgE*.

В ходе вебинара профессор А.Н. Пампура подчеркнул, что ограничения продуктов в рационе питания должны быть адекватными, нельзя исключать продукты, которые ребенок употребляет без клинически значимых реакций. Кроме того, ребенок может реагировать на те продукты, которые никогда не ел, при возможной экспозиции вне желудочно-кишечного тракта, трансдермальном или ингаляционном воздействии аллергенов; сенсibilизация в данном случае чаще развивается у детей со среднетяжелым и тяжелым течением атопического дерматита. Молекулярная аллергодиагностика с использованием теста Аллергочип ISAC ImmunoCAP или *slgE* к селективным молекулам позволяет определять сенсibilизацию к компонентам аллергена БКМ, имеющим различные свойства. При введении продукта необходимо оценить риски. Введение пищевых продуктов в домашних условиях запрещено при наличии ранее отмечавшихся симптомов аллергии на коровье молоко, которые значительно повлияли на дыхание (кашель, хрипы или отек горла, удушье), симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (сильная рвота, диарея), возможных симптомов анафилаксии — обморок, слабость, шок; при тяжелых реакциях на следовые количества аллергенов; при плохо контролируемой бронхиальной астме; при множественной пищевой аллергии, если родители не могут придерживаться протокола, отсутствует снижение уровня специфического *IgE* в динамике, отмечаются высокие уровни *slgE* без истории предшествующего воздействия продукта. При введении молочных продуктов, особенно в случае не-IgE-опосредованной аллергии, можно использовать принцип «молочной лестницы».

Следующее выступление — профессора О.Б. Тамразовой — было посвящено наружной терапии аллергических болезней кожи. Докладчик подробно рассказала о гигиенической гипотезе, с которой связывают рост распространенности аллергических болезней. Негативное влияние излишней «чистоты» в раннем детском возрасте, нарушающей биоценоз сапрофитной микробиоты на коже, слизистых и в кишечнике ребенка, приводит к снижению микробной нагрузки и не способствует формированию напряженного иммунитета у детей.

Кожа представляет собой сложный и полифункциональный орган, в котором существуют не только межклеточные взаимодействия, но и сложные кооперации между клетками и микроорганизмами, находящимися на ее поверхности. Кожа — самый большой орган, который, с одной стороны, является физическим барьером, препятствующим проникновению в макроорганизм чужеродных патогенных микроорганизмов, с другой — одновременно является местом обитания для множества комменсалов. Большинство микроорганизмов безвредны и в некоторых случаях обеспечивают жизненно важные функции, которые геном человек еще не развил. Микробиом человека зависит от внешних и внутренних факторов. Было дано определение атопическому дерматиту как наследственно обусловленному заболеванию с преимущественным поражением кожи, с хроническим рецидивирующим течением, повреждением эпителиального барьера, иммунной дисрегуляцией, воспалением кожи на фоне дисбиоза с колонизацией *Staphylococcus aureus*. Важным направлением в лечении АТД считается корнеотерапия, основоположником которой является американский дерматолог Альберт Клигман. В основе корнеотерапии лежит необходимость защиты и восстановления рогового слоя, повреждение которого приводит к развитию дерматитов, аллергодерматозов, инфицированию, обезвоживанию и сухости. Соответствующее увлажнение и липиды не только поддерживают целостность рогового слоя, но и способствуют дальнейшей регенерации более глубоких слоев кожи. Эпидермальные липиды обладают антимикробной активностью, существует синергизм между антимикробными пептидами и липидами. Эмоленты формируют нормальный микробиом при АТД. Исследования, проведенные в Японии и на Филиппинах показали, что применение эмолентов снижает уровень контаминации *Staphylococcus aureus* на пораженной коже у младенцев и взрослых с АТД. По результатам исследования M. Glatz и соавт., ежедневное применение эмолентов приводило к снижению pH кожного покрова, увеличению индекса Шеннона, видового богатства сообществ микроорганизмов и оценки покрытия, рассчитанной по формуле Чао (экологическая мера общего числа различных бактериальных таксонов). Выделяют различные типы увлажняющих средств, в зависимости от преобладания активных ингредиентов, отличающихся по своему воздействию на кожу. Так, эмоленты — это средства, которые содержат физиологические липиды (церамиды, линолевая кислота), они встраиваются в эпидермальный барьер и заменяют недостающие компоненты, повышают гибкость и эластичность кожи, заполняя трещины и укрепляя структурную целостность кожи; хумиктанты — содержат компоненты натурального увлажняющего фактора (мочевина, глицерин, молочная кислота), способствуют удержанию воды в коже. В последние годы появились новые эмоленты «плюс» с активными компонентами. Данные средства рекомендуются к применению Европейской академией дерматологии и венерологии (EADV) для базовой терапии АТД, они восстанавливают микробиом кожи, обладают увлажняющим и смягчающим, противозудным действием, регенерирующими свойствами.

Профессор О.Б. Тамразова уточнила, что микробиом кожи при АТД характеризуется уменьшением бактериального разнообразия и количества *Propionibacterium*, *Streptococcus*, *Acinetobacter* и *Corynebacterium spp.* и в то же время значительным увеличением *Staphylococcus aureus* (патобионта — потенциально болезнетворного микроорганизма, который при нор-

мальных обстоятельствах находится в симбиозе с хозяином) и *Corynebacterium bovis*. Преобладание бактерии *Staphylococcus aureus* оказывает большое влияние на патогенез АТД. *S. aureus* продуцирует токсины, которые являются суперантигенами, проходят через кожный барьер, стимулируют Т-клетки и способствуют сохранению и обострению аллергического воспаления; вырабатывает δ -токсин, который воздействует на рецепторы тучных клеток, вызывает дегрануляцию и высвобождение биологически активных веществ; играет роль аллергена (образуются *slgE* к *Staphylococcus aureus*); вырабатывает экзогенные протеазы (ферменты, разрушающие корнеодесмосомы). Стафилодермии характеризуются эритематозно-сквамозными очагами с четкими границами, покрытыми серозно-гнойными корками. При присоединении бактериальной инфекции резко усиливается зуд.

Докладчиком была дана характеристика явлению *Pityriasis alba*. Термин «пигментоз» характеризует мелкопластинчатое шелушение, а «альба» — белый цвет (гипопигментацию). Встречается в основном у детей и подростков. Большинство пациентов имеют в анамнезе атопию, а *Pityriasis alba* отражает подострое течение АТД.

Тяжесть АТД поддерживается биопленками, образованными *S. aureus*, которые представляют собой сложный бактериальный комплекс, прикрепленный к поверхности кожи и заключенный во внеклеточный полимерный матрикс. Биопленки способствуют уклонению от иммунного ответа хозяина, что приводит к рецидивам инфицирования при АТД, ведет к повреждению кожного барьера и увеличивает зуд.

Профессор О.Б. Тамразова представила средства эмоленты «плюс» — гамму Lipikar La Roche-Posay, созданную специально для младенцев и детей с АТД. Для очищения используются липидовосполняющий очищающий крем-гель Lipikar Syndet AP+ и липидовосполняющее смягчающее масло для ванны и душа Lipikar очищающее масло AP+, для основного ухода — новое средство Lipikar бальзам AP+M, для дополнительного ухода — мультивосстанавливающее средство для ускорения регенерации ткани бальзам Cicaplast B5. Липидовосстанавливающий бальзам Lipikar AP+M отличается от остальных эмолентов не только качественным, сбалансированным составом, направленным на восстановление кожного барьера, но и инновационной разработкой, направленной на нормализацию микробиоты кожи больных АД. В его состав входит эксклюзивный запатентованный актив-

ный компонент Aqua Posae Filiformis, лизат грамотрицательных бактерий *Vitreoscilla filiformis*, выращенных в термальной воде La Roche-Posay.

Были представлены результаты проспективного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования с использованием крема, содержащего 5% лизат непатогенных бактерий *Vitreoscilla filliformis*, опубликованного в Британском дерматологическом журнале. 75 добровольцев в возрасте от 6 до 70 лет с АТД ежедневно в течение 30 дней наносили 5% крем *V. filliformis* или эмомент. В группе, где применялся 5% крем *V. filliformis*, быстрее снижался SCORAD ($p = 0,0044$) и уменьшался зуд ($p = 0,0171$), значительно улучшился сон ($p = 0,0074$). При оценке качественной и количественной колонизации кожи было выявлено, что лизат *V. filliformis* снижает колонизацию кожи *S. aureus*. Отмечалось уменьшение трансэпидермальной потери воды, значительно улучшалось течение АТД.

В заключение на вебинаре были рассмотрены особенности эмолента «плюс» липидовосполняющего бальзама Lipikar AP+M, основными действиями которого являются восстановление защитного барьера кожи, эффективная нормализация микробиома, продление периода ремиссии АТД, уменьшение воспаления и зуда, увлажнение кожи, уменьшение потребности в топических глюкокортикостероидах и антигистаминных препаратах. Бальзам содержит лизат непатогенной нитчатой бактерии *Vitreoscilla filliformis* Aqua Posae (AP), увеличивающий экспрессию антимикробных пептидов и уменьшающий воспаление, а также Microresyl (M) — экстракт из корня *Ophiopogon japonicus*, ингибирующий формирование биопленки *S. aureus*; в составе также имеются физиологические липиды. Мультивосстанавливающее средство бальзам Cicaplast B5 ускоряет процессы заживления, успокаивает кожу, оказывает антибактериальное действие, питает и защищает кожу, содержит 5% пантенол и мадекассосид. Лектором были приведены клинические примеры эффективного использования в терапии пациентов с АТД эмолентов линии Lipikar.

Таким образом, комплексный подход, включающий ежедневный уход за кожей с применением эмолентов, оказывающих положительное действие на микробиом, наряду с наружной терапией топическими глюкокортикостероидами и ингибиторами кальциневрина, а также элиминационными мероприятиями (при наличии показаний) представляется чрезвычайно важным и эффективным в лечении детей с атопическим дерматитом.

Правительство утвердило порядок помощи детям за счет средств фонда «Круг добра»

Премьер-министр РФ Михаил Мишустин утвердил порядок лекарственного обеспечения и оказания медпомощи детям с тяжелыми и редкими заболеваниями за счет средств фонда «Круг добра». Финансирование направят на оплату лекарств и медизделий, в том числе незарегистрированных, при необходимости будет оплачиваться лечение детей за рубежом.

Согласно документу, средства могут направляться на оплату дорогостоящих и уникальных методов лечения с доказанной эффективностью, в частности клеточной и генной терапии. Порядок устанавливает, что в случае необходимости тяжелобольные дети будут получать лекарства и медицинские изделия, не зарегистрированные в России, но имеющие одобрение регулирующих органов Евросоюза (EMA) или США (FDA). Также прописана возможность оплаты лечения за рубежом, включая покрытие расходов на транспорт и проживание.

Решение по каждому случаю будет принимать экспертный совет фонда на основании эпикриза и рекомендаций, подготовленных медицинской организацией, где проводилось лечение.

Правилами предусматриваются условия включения заболевания в перечень: оно должно иметь орфанный статус, относиться к хроническим болезням с тяжелым течением, отсутствие патогенетического лечения может приводить к выраженным нарушениям жизненных функций или летальному исходу в детском возрасте. Перечень пересматривается не реже одного раза в два года.

Также правительство утвердило критерии, при которых лекарства будут исключаться из перечней для заку-

пок. Один из них — включение в перечни альтернативных препаратов «преимущественно отечественного производства» с доказанными клиническими или клинико-экономическими преимуществами.

Действие постановления распространяется на правоотношения, возникшие с февраля 2021 г. Это связано с тем, что фонд уже начал выполнять свою миссию.

Михаил Мишустин также подписал распоряжение об утверждении состава совета фонда. В него вошли представители Аппарата Правительства, Минздрава, Минфина, Минтруда, ФНС, а также уполномоченный при Президенте по правам ребенка.

Экспертный и попечительский советы фонда утвердили несколько незарегистрированных лекарств, необходимых для лечения редких болезней. В их числе — препарат генной терапии Золгенсма (онасемноген абепарвовек) для лечения спинальной мышечной атрофии, Карзиба (динутуксимаб бета) от нейробластомы. Они пока не закупались из-за отсутствия нужных регламентов.

«Круг добра» финансируется за счет отчислений от повышенной ставки НДФЛ, которая действует для доходов свыше 5 млн рублей в год, — эти средства поступают в федеральный бюджет. Всего на 2021 г. в федеральном бюджете на эти цели предусмотрено 60 млрд рублей, на 2022 г. — 64 млрд рублей, на 2023 г. — 68,5 млрд рублей. Первый транш в 10 млрд рублей был направлен в феврале. Почти все эти средства уже израсходованы на приобретение зарегистрированных лекарств.

<http://government.ru/news/42283/>

<https://vademec.ru/news/2021/05/22/>

ЕМА рекомендует разрешить генный препарат для терапии редкого наследственного заболевания

Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency; EMA) рекомендовало предоставить компании из США «bluebird bio» разрешение на маркетинг генного препарата Skysona (Скисона, эливальдоген аутоотемцел) для лечения детей с церебральной адренолейкодистрофией (ЦАЛД) — тяжелой формой редкого наследственного неврологического заболевания.

ЦАЛД — наиболее распространенная форма адренолейкодистрофии (АЛД) — редкой патологии, которая поражает примерно 1 из 21 000 новорожденных мальчиков. Это тяжелое прогрессирующее неврологическое заболевание вызвано мутациями в гене *ABCD1*, кодирующем пероксисомный транспортный белок ALDP (белок адренолейкодистрофии). Он необходим для расщепления в организме жирных кислот с очень длинной цепью. Поскольку пациенты с ЦАЛД не могут расщеплять эти вещества, они постепенно накапливаются в клетках мозга, что приводит к воспалению и разрушению миелина.

У 40% мальчиков с диагнозом АЛД, как правило, в детстве развивается ЦАЛД. Для заболевания характерно, что после кажущегося нормальным развития в раннем детстве наступает быстрая неврологическая дегенерация в возрасте 4–10 лет, приводящая в конечном итоге к летальному исходу. При отсутствии лечения почти половина пациентов с ЦАЛД умирает в течение 5 лет после появления симптомов.

Поскольку раннее выявление АЛД и установление диагноза ЦАЛД имеет решающее значение для прогноза заболевания, очень полезен соответствующий скрининг новорожденных, который из европейских стран внедрила только Нидерланды. В настоящее время нет лекарств, одобренных для лечения этого заболевания. В лечении X-сцепленной адренолейкодистрофии с 90-х годов XX в. применяется аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток от здорового донора. Однако она эффективна лишь на очень ранней стадии заболевания, сопряжена с опасностью реакции «трансплантат против хозяина»,

с токсичностью режима подготовки к трансплантации (миелоабляции) и со сложностью подбора донора.

Генетически модифицированные аутологичные клетки CD34+ для последующего введения пациентам после проведения миелоабляционной терапии — это и есть препарат эливальдоген аутоотемцел (Скисона). Для его получения незрелые клетки костного мозга, взятые у пациента, генетически модифицируют *ex vivo* с помощью лентивирусного вектора, кодирующего *ABCD1* дикого типа, а затем повторно вводят пациентам, прошедшим полную миелоабляцию и лимфодеплецию. Когда модифицированные гемопоэтические стволовые клетки возвращают пациенту путем внутривенной капельной инфузии, они приживаются в костном мозгу и распределяются по всему организму, включая периферические ткани и центральную нервную систему, будучи постоянным эндогенным источником недостающего белка ABCD1. Тем самым замедляется прогрессирование этого метаболического заболевания.

Рекомендация ЕМА для получения разрешения на маркетинг основана на данных клинического исследования с участием 32 пациентов мужского пола с ЦАЛД в возрасте 17 лет и младше. Для сравнения использо-

вали результаты другого исследования, в котором 59 пациентам была проведена трансплантация стволовых клеток (от брата или сестры). Все пациенты основного клинического исследования были включены в долгосрочное катамнестическое исследование.

Анализ, проведенный через 24 мес после инфузии с участием 30 участников, показал, что у 27 из них (90%) лечение препаратом позволило сохранить двигательную функцию и коммуникативную способность, а также улучшило выживаемость по сравнению с нелечеными пациентами на ранней стадии церебрального заболевания.

Наиболее серьезной побочной реакцией была панцитопения. Добавление нового гена в стволовые клетки теоретически может вызвать рак крови. Это не было замечено во время клинических исследований, но после лечения пациенты должны в динамике контролировать анализы крови на наличие каких-либо признаков лейкозов.

Рекомендация ЕМА является промежуточным шагом на пути препарата к пациентам, еще не одобренного к применению ни в одной из стран. Решение о разрешении на маркетинг будет принимать Европейская комиссия.

www.ema.europa.eu, www.apteka.ua

Минздрав РФ одобрил применение препарата секукинумаб для детей с псориазом

Минздрав России одобрил лекарственный препарат секукинумаб (Коззентикс, Новартис Фарма АГ, Швейцария) для лечения бляшечного псориаза средней и тяжелой степени тяжести у детей в возрасте старше 6 лет и подростков, которым показана системная терапия или фототерапия. Ранее препарат был одобрен для лечения псориаза у взрослых пациентов.

Секукинумаб — это первый полностью гуманизированный биологический препарат, разработанный для подавления IL-17A, цитокина, связанного с системным воспалением при таких заболеваниях, как бляшечный псориаз, псориатический артрит и др.

Одобрение лекарственного препарата в показании «псориаз у детей» было основано на результатах двух международных клинических исследований III фазы, в которых приняли участие дети и подростки в возрасте от 6 до 18 лет с бляшечным псориазом умеренной и тяжелой степени.

В первом — рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 162 детей — оценивалась эффективность и безопасность ингибитора IL-17A в течение 52-недельного периода. Было показано, что как низкие, так и высокие дозы секукинумаба способствовали уменьшению проявления кожных симптомов и улучшению качества жизни пациентов по сравнению с плацебо. Скорость и выраженность очищения кожных покровов оценивалась с помощью индекса распространенности и тяжести псориаза PASI: значение 100 соответствует полностью чистой коже. На 12-й нед индекса PASI 75 достигли 55% пациентов, получавших низкие дозы препа-

рата, по сравнению с 10% в группе плацебо и 86% детей в группе приема 150 мг секукинумаба против 19% детей, получавших плацебо. У 32% пациентов, получавших 75 мг секукинумаба, и у 81%, получавших 150 мг препарата, кожа стала чистой (0 по шкале IGA (Investigator's Global Assessment — Общая оценка заболевания исследователем); у 81% детей в группе 75 мг — практически чистой (1 по шкале IGA), когда в контрольной группе этот показатель составил лишь 5% в обоих случаях.

Изменения в качестве жизни оценивались с применением индекса качества жизни дерматологических пациентов детского возраста (Children's Dermatology Life Quality Index; CDLQI). В группе детей с бляшечным псориазом среднетяжелой степени, получавших низкую дозу препарата, уже на 12-й нед 50% детей сообщили, что больше не испытывают негативного влияния симптомов псориаза на качество жизни. Среди детей с бляшечным псориазом тяжелой степени, получавших низкую дозу лекарственного средства, к 12-й нед такой ответ дали 44,7% пациентов, а к 52-й нед число таких пациентов составляло 60,6%.

Во втором рандомизированном открытом исследовании оценивалась безопасность препарата через 208 нед приема у 84 детей в возрасте от 6 лет и старше с бляшечным псориазом от умеренной до тяжелой степени. Профили безопасности, представленные в двух исследованиях, соответствовали профилю безопасности, описанному в исследованиях бляшечного псориаза у взрослых, новых нежелательных реакций не наблюдалось.

<https://www.mdedge.com>

Новый препарат для лечения ВИЧ у детей в возрасте от 6 лет и старше

Препарат Биктарви® (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин, биктегравир) теперь доступен для лечения инфекции ВИЧ-1 не только у взрослых, но и детей в возрасте от 6 лет и старше с массой тела не менее 25 кг при отсутствии каких-либо мутаций, связанных с резистентностью к препаратам класса ингибиторов интегразы, эмтрицитабину или тенофовиру. Министерство здравоохранения Российской Федерации официально обновило инструкцию по медицинскому применению препарата 19 мая 2021 г.

В феврале 2018 г. препарат был одобрен для лечения инфекции ВИЧ-1 у взрослых пациентов в США, а затем, в июне 2018 г., и в Европейском Союзе. В России препарат был зарегистрирован Минздравом России в январе 2020 г. для лечения ВИЧ-инфекции у взрослых. Это один из самых современных препаратов с инновационным режимом лечения, который призван повысить приверженность терапии за счет ее простоты и удобства: лекарство следует принимать всего один раз в день, независимо от графика приема пищи и режима сна.

В клинических исследованиях у взрослых была продемонстрирована эффективность препарата, в том числе у пациентов с высокой вирусной нагрузкой и низким уровнем клеток CD4. Препарат не повышает кардиоваскулярный риск у пациентов с ВИЧ и имеет благоприятный профиль переносимости в отношении функ-

ции почек, в частности, в клинических исследованиях не было зафиксировано случаев прерывания лечения из-за развития нежелательных явлений со стороны почек и мочевыводящих путей.

Препарат обладает высоким барьером резистентности (в ходе клинических исследований не было зарегистрировано ни одного случая ее развития) и хорошей переносимостью (прерывание терапии вследствие нежелательных явлений, связанных с приемом препарата составило менее 2%) [1].

Пациенты, участвовавшие в клинических исследованиях, отмечали меньшее количество нежелательных реакций, таких как тошнота, нарушение сна и нейропсихические расстройства, в сравнении с режимами терапии, содержащими долутеграви́р [2].

Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями в клинических исследованиях были головная боль (5%), диарея (5%) и тошнота (4%).

Эффективность и безопасность препарата у пациентов младше 6 лет с массой тела менее 25 кг не установлена.

1. Workowski K, et al. vCROI 2021. Poster 415
2. Gilead Announces 96-Week Results From Phase 3 Study of Biktarvy® for the Treatment of HIV-1 in Adults New to HIV, Oct. 3 2018

www.npjtoday.com

ВАКЦИНЫ И ИММУНОПРОФИЛАКТИКА СОВРЕМЕННОМ МИРЕ. РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Под редакцией: Намазовой-Барановой Л.С., Брико Н.И., Фельдблюм И.В.
М.: ПедиатрЪ, 2021. — 648 с.

В монографии представлены новые сведения о роли иммунопрофилактики в программировании и сохранении здоровья человека, описаны иммунобиологические препараты для активной и пассивной иммунизации детей и взрослых разных возрастных групп и разного состояния здоровья. Особое внимание уделено описанию инфекционных болезней, предотвратимых с помощью вакцинации. Отдельная глава посвящена новой коронавирусной инфекции COVID-19, в том числе, принципам плановой вакцинации в период пандемии, описаны новые препараты для защиты от SARS-CoV-2.

Монография адресована специалистам, занимающимся проблемами вакцинации — педиатрам, терапевтам, хирургам, акушерам-гинекологам, гериатрам, эпидемиологам, врачам других специальностей, преподавателям высшей школы и колледжей по медицинским и биологическим специальностям, студентам медицинских и фармацевтических вузов и колледжей, а также ординаторам и аспирантам.





Памяти Галины Владимировны Римарчук

30 марта 2021 г. после тяжелой продолжительной болезни на 80-м году жизни завершился жизненный путь одного из основоположников детской панкреатологии в нашей стране, заслуженного врача и заслуженного деятеля науки Российской Федерации профессора Галины Владимировны Римарчук.

Галина Владимировна родилась 17 июня 1941 г. в Хмельницкой области. Всю Великую Отечественную войну прожила с мамой в оккупации. После войны они переехали жить в Измаил, а затем — в г. Горький. Закончив в 1966 г. педиатрический факультет Горьковского медицинского института им. С.М. Кирова, Галина Владимировна три года работала педиатром в г. Глазове Удмуртской АССР. В 1969 г. поступила в аспирантуру Горьковского педиатрического НИИ, в котором после защиты кандидатской диссертации «Функциональное состояние поджелудочной железы при хронических гастритах у детей» (1973) прошла путь от научного сотрудника гастроэнтерологического отделения до заместителя директора по научной части. В 1987 г. защитила докторскую диссертацию «Хронический панкреатит у детей». В 1990 г., переехав в Москву, Г.В. Римарчук возглавила педиатрическую клинику и кафедру педиатрии факультета усовершенствования врачей МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, в 1992 г. получила звание профессора.

Г.В. Римарчук опубликовала более 400 научных трудов, в том числе 16 монографий, 10 руководств, является автором 22 изобретений. Под ее руководством выполнено 5 докторских и 14 кандидатских диссертаций. Галина Владимировна входила в число ведущих

детских гастроэнтерологов страны. Ее пионерские фундаментальные исследования патогенеза, диагностики и лечения заболеваний поджелудочной железы стали весомым вкладом в развитие отечественной клиники детских болезней. Получил широкую известность разработанный Галиной Владимировной эхографический метод постпрандиальной оценки состояния поджелудочной железы, отличавшийся простотой исполнения и возможностью использования на любом уровне оказания медицинской помощи. Цикл ее работ по детской гастроэнтерологии Президиум РАМН отметил дипломом Премии им. Н.Ф. Филатова.

Галина Владимировна оставила яркий след в развитии детского здравоохранения Московской области. По ее инициативе и при активном участии была создана система областных детских специализированных центров, областные регистры детей с сахарным диабетом, нарушениями роста. В числе первых профессор Римарчук стала лауреатом Премии Губернатора Московской области «За достижения в области здравоохранения».

В течение ряда лет Г.В. Римарчук была членом экспертного совета по терапевтическим специальностям ВАК, редакционных коллегий двух ведущих педиатрических журналов, диссертационного совета, ряда проблемных комиссий.

Память о Галине Владимировне Римарчук мы сохраним на долгие годы.

*Коллеги по работе в Нижнем Новгороде и Москве,
Союз педиатров России*



Уважаемые читатели!

Предлагаем вашему вниманию новинки издательства «Педиатр»



ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ У ДЕТЕЙ. МЕТОДИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО

Авторы: Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М. и др., 2021

В издании представлены современные сведения об эпидемиологии, этиологии и клинических проявлениях аллергических реакций на продукты питания у детей. Освещены основанные на доказательной медицине подходы к диагностике, в том числе, дифференциальной, лечению и профилактике пищевой аллергии у детей. Подробно изложены тактика и алгоритмы ведения пациентов.

Методическое руководство предназначено для врачей-педиатров, врачей общей практики (семейных врачей), врачей-аллергологов-иммунологов, врачей-гастроэнтерологов и врачей-диетологов, а также студентов старших курсов медицинских вузов и обучающихся в ординатуре, аспирантуре.

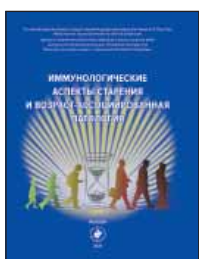


ВРОЖДЕННАЯ АНИРИДИЯ И СВЯЗАННЫЕ С НЕЙ СИНДРОМЫ. ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

Авторы: Намазова-Баранова Л.С., Зинченко Р.А., Суханова Н.В. и др., 2020

Брошюра для тех, кто хочет знать, что такое врожденная аниридия, а также какими могут быть ее синдромальные проявления; с чем сталкивается пациент с данным заболеванием; какие органы и системы поражаются при данной патологии и как это лечить.

В брошюре можно найти практические советы разных специалистов, а также узнать генетическую природу данного заболевания. Издание рекомендовано для пациентов, родителей, учителей и воспитателей детских учреждений, а также для всех читателей, интересующихся вопросами врожденной аниридии.



ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СТАРЕНИЯ И ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННАЯ ПАТОЛОГИЯ

Авторы: Ганковская Л.В., Артемьева О.В., Намазова-Баранова Л.С. и др., 2021

Представлены новые сведения о роли иммунной системы в механизмах старения человека. Рассмотрены изменения врожденного и адаптивного иммунитета на уровне популяций клеток, рецепторов, биологически активных молекул. Особое внимание уделено развитию воспалительного старения как основы возраст-ассоциированной патологии. Отдельная глава посвящена новой коронавирусной инфекции COVID-19, механизмам иммунопатогенеза, особенностям тяжелого течения данного заболевания у пожилых, методам лечения, вакцинации.

Монография адресована специалистам, занимающимся проблемами старения человека и продления жизни, врачам-гериатрам, иммунологам, аллергологам, терапевтам.

По вопросам приобретения обращайтесь в издательство «Педиатр»

E-mail: sales@spr-journal.ru, **Тел.:** +7 (916) 650-01-27, Вильма Саакян



LIPIKAR LAIT БЕЗ ОТДУШКИ

Молочко для сухой и очень сухой
кожи младенцев, детей и взрослых

- Питает и увлажняет кожу 48 часов**
- Содержит колд-крем, который улучшает защитные свойства кожи
- Не содержит отдушек