

ВЛИЯНИЕ ЭНТЕРОСОРБЦИИ НА ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС ПРИ ГАСТРОДУОДЕНИТЕ И СОПУТСТВУЮЩИХ АТОПИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ

© Валерия Павловна Новикова, Анастасия Павловна Листопадова, Юлия Евгеньевна Замятина, Юлия Сергеевна Карпеева, Ольга Петровна Гурина, Ольга Николаевна Варламова, Александр Евгеньевич Блинов

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Анастасия Павловна Листопадова — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии. E-mail: A.listopadova@mail.ru

Резюме. Цель исследования: продемонстрировать эффективность сорбента «Зостерин-ультра-60» в лечении детей с хроническим гастродуоденитом и сопутствующим атопическим дерматитом и изучить цитокиновые механизмы его влияния при коморбидной патологии гастродуоденальной зоны и атопии. Обследован 41 ребенок школьного возраста ($13,9 \pm 2,36$ лет), имеющий морфологически верифицированный хронический гастродуоденит. 20 из них страдали сопутствующим атопическим дерматитом в стадии обострения, 21 человек имели хронический гастродуоденит в сочетании с бронхиальной астмой (БА) средней степени тяжести. Всем пациентам с бронхиальной астмой и атопическим дерматитом в терапию, в качестве энтеросорбента (энтеросорбенты включены в стандарт лечения АТД), был назначен Зостерин ультра 60%, курсом на 10 дней. Прием сорбента «Зостерина-ультра 60» при астме сопровождается снижением уровней интерлейкина 4, интерлейкина 5 и эозинофильного нейротоксина. При атопическом дерматите — снижается уровень интерлейкина 4 в крови. Данные цитокины, особенно можно использовать в качестве маркера контроля терапии.

Ключевые слова: хронический гастродуоденит, атопический дерматит, бронхиальная астма, энтеросорбция, интерлейкин 4, интерлейкин 5 и эозинофильный нейротоксин.

INFLUENCE OF ENTEROSORPTION ON CYTOKINE STATUS DURING GASTRODUODENITIS AND THE RELATED ATOPIC DISEASES IN CHILDREN

© Valeria P. Novikova, Anastasia P. Listopadova, Julia E. Zamyatina, Julia S. Karpeeva, Olga P. Gurina, Olga N. Varlamova, Alexander E. Blinov

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Russia, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact Information: Anastasia P. Listopadova — candidate of medical Sciences, senior researcher of the laboratory of medical and social problems in Pediatrics. E-mail: A.listopadova@mail.ru

Summary. Objective: to demonstrate the effectiveness of the sorbent “Zosterin-ultra-60” in the treatment of children with chronic gastroduodenitis and concomitant atopic dermatitis and to study the cytokine mechanisms of its effect in comorbid pathology of the gastroduodenal zone and atopy. 41 children of school age (13.9 ± 2.36 years) with morphologically verified chronic gastroduodenitis were examined. 20 of them suffered from concomitant atopic dermatitis in the acute stage, 21 people had chronic gastroduodenitis in combination with bronchial asthma (BA) of moderate severity. All patients with bronchial asthma and atopic dermatitis in therapy as an enterosorbent (enterosorbents included in the standard of treatment of ATD) was prescribed Zosterin ultra 60%, a course for 10 days. Intake of the sorbent “Zosterin-ultra-60” in asthma is accompanied by a decrease in levels of interleukin 4, interleukin 5 and eosinophilic neurotoxin. At atopic dermatitis — decreases the level

of interleukin 4 in the blood. These cytokines, especially can be used as a marker of control therapy.

Key words: chronic gastroduodenitis, atopic dermatitis, bronchial asthma, enterosorption, interleukin 4, interleukin 5 and eosinophilic neurotoxin.

Коморбидность при заболеваниях пищеварительной системы является сегодня актуальной и широко распространенной проблемой [1]. Особенно частым является сочетание гастропатологии с аллергическими заболеваниями, ввиду неуклонного роста каждой из патологий [2]. Описаны морфологические изменения слизистой оболочки верхних отделов органов пищеварения при сочетании с атопией [3, 4], изменения гормонального статуса [5], инфицированности герпесвирусными инфекциями [6, 7], особенности иммунологического статуса [8–10].

Известно, что уровень аллергизации организма связан с эозинофилией, причем эозинофилы в скомпроментированной зоне (желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), кожа, слизистые оболочки, легкие) индуцируют воспаление через выработку белков-цитокинов [11–14], среди которых особое внимание уделяется эозинофильному (ЭН). ЭН — белок, принадлежащий к суперсемейству рибонуклеазы А. Он усиливает антиген-специфические Т-хелперы 2-го типа, стимулируя продукцию IL-5, IL-6, IL-10, и IL-13, что способствует формированию воспалительной реакции 2-го типа [15]. Основными показаниями к определению ЭН являются: диагностика пищевой аллергической реакции немедленного типа, оценка эффективности элиминационной диеты у пациентов с атопическими заболеваниями, оценка степени повреждения целостности слизистой оболочки кишечника при инвазивных заболеваниях, кишечные паразитозы. В большинстве исследований, изучающих ЭН, что у пациентов с БА отмечаются повышенные уровни ЭН и эозинофильного катионного белка. Причем более высокие уровни этих белков тесно связаны с более тяжелым течением заболевания, а ЭН рассматривается как наиболее точный биомаркер для диагностики, лечения и мониторинга астмы, чем эозинофильный катионный белок [16]. Сходные данные были получены при оценке клинической значимости ЭН у пациентов с атопическим дерматитом АтД [17]. Таким образом, эозинофильный нейротоксин рассматривается в качестве биомаркера для диагностики эозинофильных заболеваний с перспективой применения для мониторинга за динамикой заболевания на фоне лечения.

Помимо стандартных схем базисной терапии, применяемых при аллергических болез-

нях [18–22], изучаются новые подходы к их лечению, основанные на выявлении микробиологических нарушений [23–26] при данной патологии (коррекция микробиоты, энтеросорбция и гемосорбция [27, 28]).

Современный адсорбент «Зостерин-ультра» (производитель ЗАО «Аквамир», г. Санкт-Петербург), полученный путем переработки водорослей семейства Zosteraceae (Взморник морской — *Zostera marina*), содержащих полисахарид пектиновой природы — зостерин [29], хорошо связывает тяжелые металлы, различные экзотоксины, включая антигены и эндо-биоактивные вещества (простагландины, нейрорепептиды, серотонин, гистамин, различные цитокины) и желчные кислоты [30]. Высокие сорбционные свойства Зостерина связаны с разветвленным строением пектина, в отличие от линейных аналогов других растительных источников. Низкомолекулярные фракции зостерина (1–30 кД) могут проникать в кровь, что обуславливает их гемосорбционные свойства [29]. Зостерин высокоустойчив к действию пепсина и стабилен в ЖКТ, благодаря чему его эффективность выше аналогов [31]. Иммуномодулирующая и антидотная направленность позволяют использовать препарат при атопических заболеваниях [32, 33]. Однако механизмы терапевтического действия препарата при аллергии, его влияние на течение воспалительной реакции 2-го типа требует дополнительного изучения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Продемонстрировать эффективность сорбента «Зостерин-ультра-60» в лечении детей с хроническим гастродуоденитом и сопутствующим атопическим дерматитом и изучить цитокиновые механизмы его влияния при коморбидной патологии гастродуоденальной зоны и атопии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе СПб ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 8», Консультативно-диагностический центр со стационаром дневного пребывания, Минздрава России г. Санкт-Петербурга обследован 41 ребенок школьного возраста ($13,9 \pm 2,36$ лет), имеющий морфологи-

чески верифицированный хронический гастроудоденит. 20 из них страдали сопутствующим atopическим дерматитом в стадии обострения, 21 человек имели хронический гастроудоденит в сочетании с бронхиальной астмой (БА) средней степени тяжести. Все дети этой группы находились в стадии медикаментозной ремиссии БА (не менее 3–6 месяцев) и получали базисную противовоспалительную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) в средних дозах (способ доставки – спейсер). Пациенты с atopическим дерматитом (АД) получали стандартную терапию, включающую курс антигистаминных препаратов, местную терапию глюкокортикостероидами, эмоленты. Выбор коморбидной патологии был обусловлен частым сочетанием гастропатологии и аллергии у пациентов разного возраста [34, 35]. Всем пациентам с бронхиальной астмой и atopическим дерматитом в терапию в качестве энтеросорбента (энтеросорбенты включены в стандарт лечения АД) был назначен Зостерин ультра 60%, курсом на 10 дней. Критерии исключения: Наличие органических заболеваний органов пищеварения или их осложнений, воспалительных заболеваний кишечника (ОКИ, болезнь Крона, НЯК и пр.) на момент включения в исследование; Наличие выраженной сопутствующей патологии; Лечение системными стероидными гормонами; Больные имеющие аллергические реакции на компоненты препарата; Синдром мальабсорбции.

Методы исследования включали изучение жалоб пациента или его родителей; анамнеза заболевания, общеклиническое обследование ребенка, определение общего Ig E. Исследование крови на уровень цитокинов (интерлейкин 4, интерлейкин 5, интерлейкин 13) и эозинофильных маркеров (эозинофильный нейротоксин и эозинофильный катионный белок) проводилось методом ИФА в лаборатории медикосоциальных проблем в педиатрии СПбГПМУ до и после курса лечения Зостерином-Ультра. Математико-статистическая обработка данных проведена с использованием программы Stat Soft Statistica 12.0. для Windows-10.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При изучении наследственной отягощенности по atopическим заболеваниям выявлено, что все дети имели отягощенную наследственность по БА, поллинозу, аллергическому риниту (АР), atopическому дерматиту (АД) у одного из родителей, а 26,8% имели аллергические заболевания у обоих родителей. Матери обследо-

ванных детей имели отягощенный анамнез: гестоз беременных у 12,1%; угроза прерывания беременности у 19,5%; заболевания ОРЗ во время беременности у 12,1%; пиелонефрит беременной у 43,9%.

Все дети родились доношенными, 19,5% детей рождены путем операции кесарева сечения. Грудное вскармливание в первые 6 месяцев жизни получали 80,48% пациентов, смешанное — 7,3%, раннее искусственное — 12,1%. В 75,6% случаев у младенцев отмечались кишечные колики, рвота, срыгивание, слизь и кровь в стуле, что было расценено, как наличие гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии. Проявления АД с рождения отмечались у 36,5% детей, с 3 месяцев — у 24,3%. Аллергический ринит был диагностирован уже на втором году жизни у 12,1%, на 3 — у 36,5%, на 4 — у 24,3% детей.

У всех пациентов выявлена поливалентная сенсibilизация (встречались как пищевые, бытовые, эпидермальные, грибковые, так и пыльцевые аллергены). При этом большинство обследованных имели сочетание 3 (43,9%) или 4 (31,7%) групп аллергенов. У 19,5% детей выявлялись 2-й группы, а у 7,3% — 5 групп аллергенов. Среди пищевых аллергенов наиболее значимыми были яйцо (73,1%), курица (63,4%), казеин (50%). У всех детей выявлена сенсibilизация к бытовым аллергенам (домашняя и библиотечная пыль), к шерсти кошки у 68,3%, к пыльце у 73,1%, к грибкам — у 24,3%.

Распределение больных с atopическим дерматитом представлено на рис 1.

Как следует из рисунка, подавляющее большинство обследованных имело локализованную форму atopического дерматита и только у 8,3% пациентов диагностирована распространенная форма заболевания. Проявления АД характеризовались наличием гиперемии кожных покровов у 98%, эксфолиаций у 33,3%, сухости у 83,3% пациентов, у 41,6% выявлено наличие лихенификации. Проявления АД со-

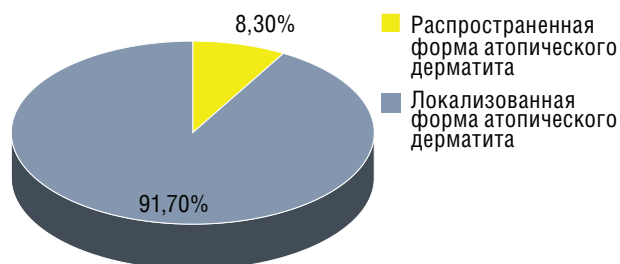


Рис. 1. Распределение больных с atopическим дерматитом

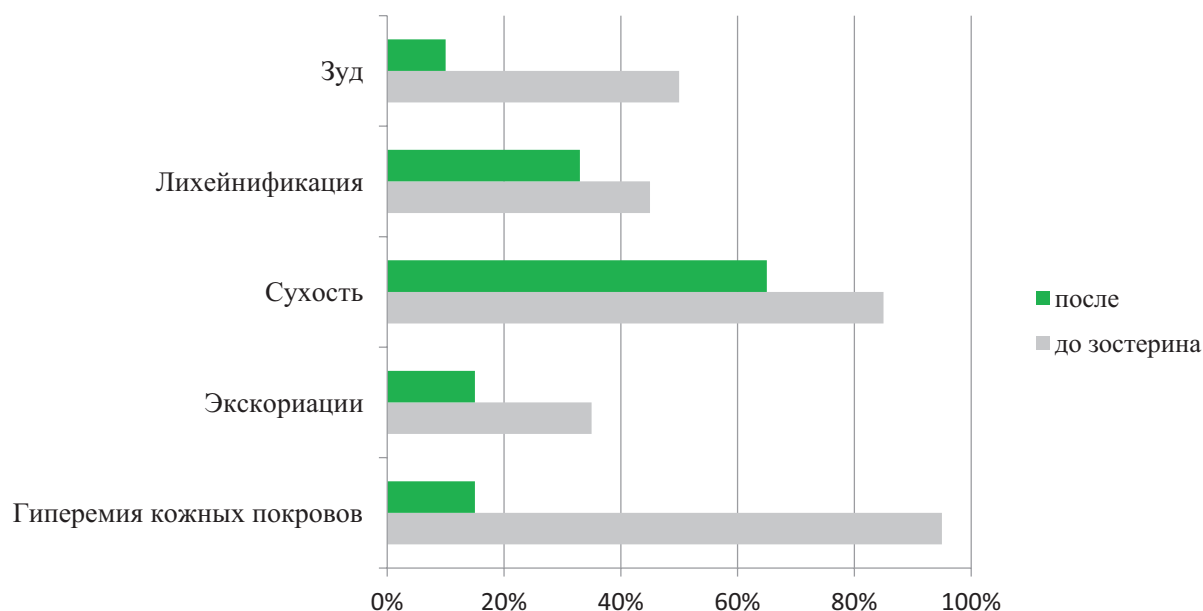


Рис 2. Динамика числа больных, имеющих кожные симптомы на фоне лечения Зостерином ультра 60% (в %)

Таблица 1

Динамика уровня цитокинов на фоне лечения Зостерином ультра 60% у детей с АтД

Показатель	До лечения п=20	После п=20	p
Интерлейкин 4, пг/мл	1,08±0,47	0,96±0,41	p<0,005
Интерлейкин 5, пг/мл	21,39±15,47	21,18±16,99	
Интерлейкин 13, пг/мл	1,72±1,55	2,02±1,27	
Эозинофильный катионный белок, пг/мл	13,22±3,26	12,49±5,92	
Эозинофильный нейротоксин, пг/мл	47,70±34,83	45,10±21,71	

проводились зудом у 50% пациентов. Также в результате целенаправленного расспроса выявлено, что дети с АтД имели умеренные неинтенсивные боли в животе в 70,8% случаев, отрыжку и изжогу в 20,8%, метеоризм в 16,7% случаев. Боли были локализованы в эпигастрии у 54,1% пациентов, околопупочной области — у 25% пациентов. При этом стул со склонностью к запорам был у 20,8%, а неоформленный у 8,35% пациентов.

Динамика клинических симптомов при ХГД и АтД на фоне терапии сорбентом Зостерин-ультра 60 представлена на рис 2. Как следует из рисунка, на фоне лечения получено достоверное уменьшение числа больных с гиперемией кожи (95 и 15%, $p<0,05$), зудом (50 и 10%, $p<0,05$), и эксфолиациями (35 и 15%, $p<0,05$). Снижение гиперемии и зуда у больных на фоне терапии отмечено на 3-и сутки, эксфолиаций на 4–5-е сутки.

Динамика жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта сорбентом Зостерин-ультра 60 представлена на рис 3.

Как следует из рисунка, на фоне лечения получено достоверное уменьшение числа больных с болями в животе (70% и 15%, $p<0,05$), поносами (10% и 0%, $p<0,05$), и метеоризмом (15% и 5%, $p<0,05$). Нормализация стула отмечена у 60% пациентов, исчезновение болевого абдоминального синдрома — у 80% пациентов.

Динамика уровня цитокинов и нейрпептидов на фоне лечения представлена в таблице 1.

Как следует из табл. 1, на фоне лечения Зостерин-ультра 60% у больных значительно снижался уровень интерлейкина 4. Полученные нами данные согласуются с результатами более ранних исследований, которые показали, что у детей с АтД в остром периоде уровень ИЛ-4 был выше, чем у здоровых детей, а в ремиссии АтД данный показатель нормализовался, при неизменном высоком уровне ИЛ-2 [2]. У пациентов с atopическим дерматитом также выявлена положительная корреляционная связь между уровнем интерлейкина 4 и уровнем общего IgE ($r=0,50$, $p<0,05$). Данные под-

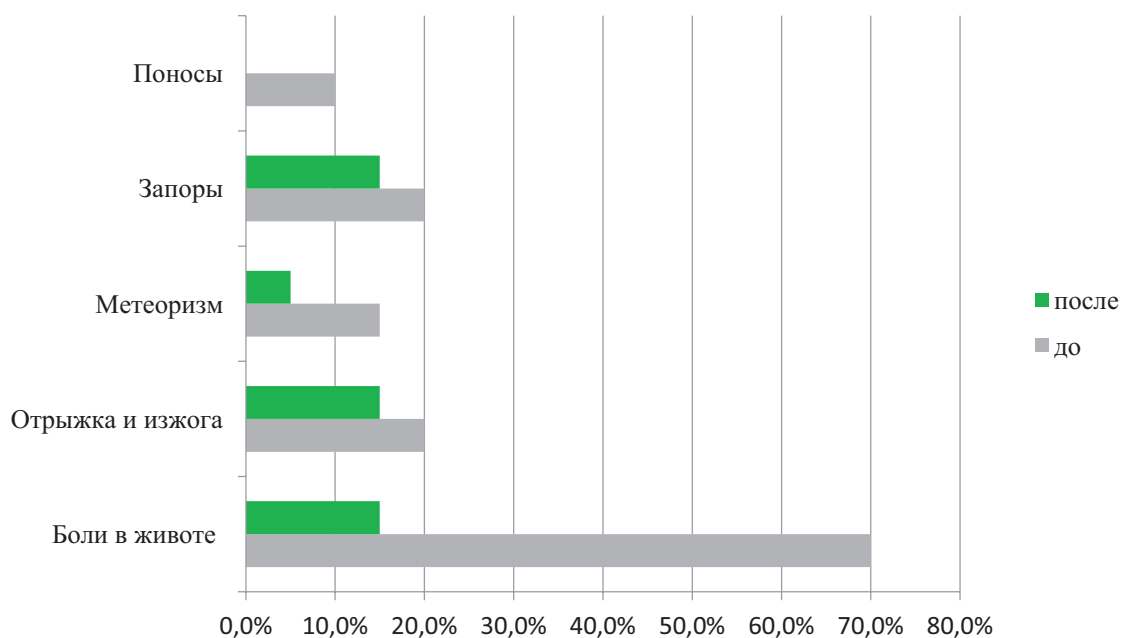


Рис 3. Динамика числа больных, имеющих гастроинтестинальные симптомы на фоне лечения Зостерином ультра 60% (в %)

Таблица 2

Уровень цитокинов у детей с бронхиальной астмой и атопическим дерматитом

Показатель	АтД, n=20	БА, n=21	p
Интерлейкин 4, пг/мл	1,08±0,47	1,91±0,88	p<0,05
Интерлейкин 5, пг/мл	21,39±15,47	63,56±24,41	p<0,05
Интерлейкин 13, пг/мл	1,72±1,55	12,11±6,10	p<0,05
Эозинофильный катионный белок, пг/мл	13,22±3,26	11,55±4,95	
Эозинофильный нейротоксин, пг/мл	47,70±34,83	119,00±64,26	p<0,05

Таблица 3

Динамика уровня цитокинов на фоне лечения Зостерином ультра 60% у пациентов с БА

Показатель	До лечения n=21	После n=21	p
Интерлейкин 4, пг/мл	1,91±0,88	1,47±0,61	p<0,001
Интерлейкин 5, пг/мл	63,56±24,41	53,54±19,61	p<0,05
Интерлейкин 13, пг/мл	12,11±6,10	11,30±9,20	
Эозинофильный катионный белок, пг/мл	11,55±4,95	9,18±4,73	
Эозинофильный нейротоксин, пг/мл	119,00±64,26	74,25±24,10	p<0,001

тверждают значимость интерлейкина 4, как показателя эффективности терапии при АтД у детей.

Проведенные нами исследования показали, что несмотря на роль атопии в генезе АтД и БА, у детей с БА иммунологические данные имели значимые различия в сравнении с показателями детей с АтД. В таблице 2 представлен уровень цитокинов у обследованных детей.

Как следует из таблицы, такие показатели, как интерлейкин 4, интерлейкин 5, интерлей-

кин 13, эозинофильный нейротоксин у больных с БА были значимо выше. Прием сорбента «Зостерина-ультра 60» на фоне комплексного лечения бронхиальной астмы среднетяжелой степени у детей школьного возраста сопровождался снижением уровней интерлейкина 4, интерлейкина 5 и эозинофильного нейротоксина, причем наиболее значимые различия получены для эозинофильного нейротоксина и интерлейкина 4. Результаты представлены в таблице 3.

Поскольку эозинофильный нейротоксин способен активировать антиген-специфические Т-хелперы 2-го типа и стимулировать продукцию IL-5, IL-6, IL-10, и IL-13, что способствует формированию воспалительной реакции 2-го типа [15], то снижение его уровня, сопровождающееся снижением уровней IL-4 и IL-5, свидетельствует о положительном эффекте лечения БА, что совпадает с мнением некоторых авторов [16]. Сходные данные были получены некоторыми исследователями при оценке клинической значимости ЭН у пациентов с atopическим дерматитом АтД [17, 36], однако в нашем исследовании у детей с atopическим дерматитом уровень ЭН до лечения был значимо ниже, чем при БА и не продемонстрировал существенной динамики в процессе лечения. Мы связываем это с различным уровнем IgE в изучаемых группах, поскольку есть данные о взаимосвязи уровней цитокинов при atopии и уровнем IgE [37].

Прием «Зостерина-ультра 60» на фоне комплексного лечения atopического дерматита и бронхиальной астмы среднетяжелой степени у детей школьного возраста не сопровождался никакими побочными эффектами, хорошо переносился детьми.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Дети школьного возраста, страдающие хроническим гастродуоденитом и коморбидными бронхиальной астмой среднетяжелой степени и atopическим дерматитом часто имеют наследственную отягощенность по atopическим заболеваниям, раннюю манифестацию гастроинтестинальных, кожных и респираторных симптомов, поливалентную сенсибилизацию.
2. Такие показатели, как IgE, интерлейкин 4, интерлейкин 5, интерлейкин 13, эозинофильный нейротоксин у больных с ХГД и БА значимо выше, чем при АтД, при этом прием сорбента «Зостерина-ультра 60» на фоне комплексного лечения ХГД и БА среднетяжелой степени у детей школьного возраста сопровождается снижением уровней интерлейкина 4, интерлейкина 5 и эозинофильного нейротоксина. Данные цитокины, особенно ЭН, можно использовать в качестве маркера контроля терапии при БА.
3. На фоне комплексного лечения atopического дерматита с включением в терапию сорбента Зостерина-ультра 60 наблюдается быстрое купирование гастроинтести-

нальных и кожных симптомов у детей с хроническим гастродуоденитом и atopическим дерматитом; при этом значимо уменьшается уровень интерлейкина 4 в крови. Положительная корреляционная связь между уровнем интерлейкина 4 и уровнем общего IgE в этой группе пациентов подтверждают значимость интерлейкина 4, как показателя эффективности терапии при АтД у детей.

4. Прием сорбента «Зостерина-ультра 60» на фоне комплексного лечения ХГД и atopических заболеваний у детей школьного возраста не сопровождался никакими побочными эффектами.
5. Положительные сдвиги цитокинового статуса, отсутствие побочных эффектов позволяют использовать сорбент «Зостерин-ультра 60» в комплексном лечении ХГД и atopических заболеваний у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хавкин А.И., Гурова М.М., Новикова В.П. Применение индекса коморбидности для оценки влияния сочетанной патологии на характер течения хронического гастродуоденита у подростков. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2018; Т. 97(6): 19–25.
2. Косенкова Т.В., Бойцова Е.А. Эпидемиологические аспекты пищевой непереносимости у детей Санкт-Петербурга. В сборнике: Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии Новикова В.П., Косенкова Т.В. сборник статей. Под редакцией Новиковой В.П., Косенковой Т.В. СПб.; 2016: 78–92.
3. Горюнова М.М., Мельникова И.Ю., Петровский А.Н. Морфологические особенности слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у детей с atopическим дерматитом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; № 1: 47–50.
4. Невская Е.В., Петровский А.Н., Замятина Ю.Е., Листопадова А.П., Нажиганов О.Н., Паршуткина О.Ю. Гистологическая оценка слизистой оболочки пищевода у детей с хроническим гастритом и сопутствующим atopическим дерматитом. В сборнике: Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии Сборник трудов. 2018: 287–291.
5. Гурина О.П., Блинов А.Е., Варламова О.Н., Листопадова А.П., Струков Е.Л., Земскова Е.А., Замятина Ю.Е. Гормональный статус у детей с хроническим гастродуоденитом и коморбидной atopической патологией. В сборнике: Современные проблемы педиатрической медицины и репродуктивного здоровья молодежи. Кротинские чтения Сборник трудов 2-й Всероссийской научно-практической конференции.

- Под редакцией А.С. Симаходского, В.П. Новиковой, М.Ф. Ипполитовой. 2018: 93–99.
6. Листопадова А.П. Персистирующие и латентные инфекции при atopическом дерматите и хроническом гастроудените у детей В сборнике: Пищевая непереносимость у детей. современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии. Сборник трудов II Всероссийской научно-практической конференции. Под редакцией Новиковой В.П., Косенковой Т.В. 2017: 135–138.
 7. Маркова Д.О., Ревнова М.О., Гурина О.П., Насыров Р.А. Клинико-эндоскопическое и иммуногистохимическое исследования в диагностике и характеристике особенностей поражения желудочно-кишечного тракта у детей с пищевой аллергией. Вопросы детской диетологии. 2015; Т. 13(5): 5–12.
 8. Воронцов И.М., Маталыгина О.А., Подосинников И.С., Гурина О.П., Ищенко А.М., Бабаченко И.В., Сорокина Л.М. Клеточные аспекты реализации воспаления при пищевой аллергии у детей. Вопросы охраны материнства и детства. 1987; Т. 32(5): 26–30.
 9. Гурина О.П., Дементьева Е.А., Блинов А.Е., Варламова О.Н., Тимохина В.И. Особенности иммунного реагирования при атопии у детей. Педиатр. 2014; Т. 5(4): 95–103.
 10. Гурина О.П., Дементьева Е.А., Блинов А.Е., Варламова О.Н. Сенсибилизация к пищевым и ингаляционным аллергенам у детей с atopическими заболеваниями. В сборнике: Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии Сборник трудов. 2018: 202–210.
 11. Власова Т.М., Новикова В.П., Власова М.В., Шац Л.И. Эозинофилы и эозинофилия. Дифференциальная диагностика эозинофилий у детей. В сборнике: Областная детская клиническая больница: клинико-диагностические и организационные проблемы. Сборник научных трудов. СПб.; 2008: 375–387.
 12. Виноградова Т.В., Чуслева А.А., Ружицкая Е.А. и др. Особенности цитокинового статуса у детей с atopическим дерматитом. Клиническая лабораторная диагностика. 2013; 9: 55.
 13. Kato M., Tsukagoshi H., Yoshizumi M. et al. Different cytokine profile and eosinophil activation are involved in rhinovirus- and RS virus-induced acute exacerbation of childhood wheezing. *PediatrAllergyImmunol* 2011; 22: 1 Pt 2: e87–94.
 14. Talley N.J., Kephart G.M., McGovern T.W., Carpenter H.A., Gleich G.J. Deposition of eosinophil granule major basic protein in eosinophilic gastroenteritis and celiac disease. *Gastroenterology*. 1992 Jul; 103(1): 137–45.
 15. Yang D, Rosenberg H.F., Chen Q, Dyer K.D., Kurosaka K., Oppenheim J.J. Eosinophil-derived neurotoxin (EDN), an antimicrobial protein with chemotactic activities for dendritic cells. *Blood*. 2003 Nov 1; 102(9): 3396–403.
 16. Chang-Keun Kim, *MDKorean J Pediatr*. Eosinophil-derived neurotoxin: a novel biomarker for diagnosis and monitoring of asthma. 2013 Jan; 56(1): 8–12.
 17. Taniuchi S., Chihara J., Kojima T., Yamamoto A., Sasai M., Kobayashi Y. Serum eosinophil derived neurotoxin may reflect more strongly disease severity in childhood atopical dermatitis than eosinophil cationic protein. *J DermatolSci*. 2001 May; 26(1): 79–82.
 18. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет; 2017.
 19. Клинические рекомендации МЗ РФ Atopический дерматит у детей. МКБ 10: L20.8/L20.9 Год утверждения (частота пересмотра): 2016. http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_ad.pdf
 20. Аничкова И.В., Архипов В.В., Гембицкая Т.Е. и др. Подростковая медицина. СПб., 1999.
 21. Барановский А.Ю., Кондрашина Э.А. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника. СПб., 2000.
 22. Мазурин А.В., Воронцов И.М. Пропедевтика детских болезней. 2-е изд. СПб., 2000.
 23. Yvonne J. Huang *Asthma Microbiome Studies and the Potential for New Therapeutic Strategies.Curr Allergy Asthma Rep*. 2013 Oct; 13(5): 453–461.
 24. Yvonne J. Huang, Homer A. Boushey, The Microbiome in Asthma.*J Allergy Clin Immunol*. 2015 Jan; 135(1): 25–30.
 25. Kang YB, Cai Y, Zhang H. Gut microbiota and allergy/asthma: From pathogenesis to new therapeutic strategies. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017 May–Jun; 45(3): 305–309.
 26. Безруких П.А. Микроэлементы крови при аллергических заболеваниях у детей. Автореф. дисс. канд. мед. наук., Томск; 2000.
 27. Новикова В.П., Косенкова Т.В., Турганова Е.А., Листопадова А.П. Микроэлементный статус подростков, страдающих бронхиальной астмой. Вопросы детской диетологии. 2017; Т. 15(5): 35–39.
 28. Новикова В.П., Листопадова А.П., Замятин Ю.Е. Нужны ли адсорбенты при лечении бронхиальной астмы? В сборнике: Апрельские чтения материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной памяти профессора М.В. Пиккель. 2018: 159–163.
 29. Оводов Ю.С. Полисахариды цветковых растений: структура и физиологическая активность. Биоорган, химия. 1998; 42(7): 483–581.
 30. Туркина М.Я., Печерина Т.В. Зостерин — новый сорбент для эфферентной терапии. Эфферентная терапия. 2007; 13(4): 39–44.
 31. Хотимченко Ю.С., Кропотов А.В., Кропотов М.Ю. Фармакологические свойства пектинов. Эфферентная терапия. 2001; 7(4): 22–38.
 32. Новикова В.П., Косенкова Т.В., Листопадова А.П., Павлова С.Е., Турганова Е.А., Демченкова О.А. Эфферентность препарата «Зостерин-ультра» в коррек-

- ции микрoэкологических нарушений у детей при бронхиальной астме. *Terra Medica*. 2017; № 1–2 (87–88): 56–61.
33. Новикова В.П., Косенкова Т.В., Листопадова А.П., Павлова С.Е., Турганова Е.А., Демченкова О.А. Возможности энтеросорбции при лечении подростков с бронхиальной астмой. В сборнике: *Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья молодежи Сборник трудов Всероссийской научно-практической конференции*. 2017: 296–306.
 34. Новикова В.П., Ревнова М.О., Листопадова А.П. Синдром раздраженной кишки и пищевая аллергия у детей. *Педиатр*. 2018; Т. 9(2): 71–77. DOI: 10.17816/PED9271–77
 35. Крюкова О.А., Матышева Н. Н., Дрыгин А.Н. Пищевая сенсibilизация у пациентов с болезнями органов пищеварения. *Педиатр*. 2018; Т9(5): 27–35 DOI: 10.17816/PED9527–35
 36. Карпеева Ю.С. Эозинофильный нейротоксин как клинический биомаркер для оценки активности atopических заболеваний. *Медицина: теория и практика*. 2018; Т. 3(приложение): 81–83.
 37. Кобец А.А. Динамика цитокинов ИЛ-2, ИЛ-4 и индексов крови у детей с atopическим дерматитом с учетом уровня IGE в сыворотке крови. *Таврический медико — биологический вестник*. 2014; Т. 17 № 2(66): 65–67.
- ## REFERENCES
1. Khavkin A.I., Gurova M.M., Novikova V.P. Primeneniye indeksa komorbidnosti dlya otsenki vliyaniya sochetanoy patologii na kharakter techeniya khronicheskogo gastroduodenita u podrostkov. [The use of comorbidity index to assess the effect of comorbidity on the course of chronic gastroduodenitis in adolescents]. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2018; Т. 97(6): 19–25. (in Russian).
 2. Kosenkova T.V., Boytsova Ye.A. Epidemiologicheskiye aspekty pishchevoy neperenosimosti u detey Sankt-Peterburga. [Epidemiological aspects of food intolerance in children of St. Petersburg]. V sbornike: *Pishchevaya neperenosimost' u detey. Sovremennyye aspekty diagnostiki, lecheniya, profilaktiki i diyetoterapii Novikova V.P., Kosenkova T.V. sbornik statey. Pod redaktsiyey Novikovoy V.P., Kosenkovoy T.V. SPb.; 2016: 78–92. (in Russian).*
 3. Goryunova M.M., Mel'nikova I.YU., Petrovskiy A.N. Morfologicheskiye osobennosti slizistoy obolochki dvenadsatiperstnoy kishki u detey s atopicheskim dermatitom. [Morphological features of the duodenal mucosa in children with atopie dermatitis]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2011; № 1: 47–50. (in Russian).
 4. Nevskaya Ye.V., Petrovskiy A.N., Zamyatina YU.Ye., Listopadova A.P., Nazhiganov O.N., Parshutkina O.YU. Gistologicheskaya otsenka slizistoy obolochki pishchevoda u detey s khronicheskim gastritom i soputstvuyushchim atopicheskim dermatitom. [Histological evaluation of the esophageal mucosa in children with chronic gastritis and concomitant atopie dermatitis]. V sbornike: *Pishchevaya neperenosimost' u detey. Sovremennyye aspekty diagnostiki, lecheniya, profilaktiki i diyetoterapii Sbornik trudov*. 2018: 287–291. (in Russian).
 5. Gurina O.P., Blinov A. Ye., Varlamova O.N., Listopadova A.P., Strukov Ye.L., Zemskova Ye.A., Zamyatina YU.Ye. Gormonal'nyy status u detey s khronicheskim gastroduodenitom i komorbidnoy atopicheskoy patologiyey. [Hormonal status in children with chronic gastroduodenitis and comorbid atopie pathology]. V sbornike: *Sovremennyye problemy podrostkovoy meditsiny i reproduktivnogo zdorov'ya molodezhi. Krotinskiye chteniya Sbornik trudov 2-y Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii. Pod redaktsiyey A.S. Simakhodskogo, V.P. Novikovoy, M.F. Ippolitovoy*. 2018: 93–99. (in Russian).
 6. Listopadova A.P. Persistiruyushchiye i latentnyye infektsii pri atopicheskom dermatite i khronicheskome gastroduodenite u detey. [Persistent and latent infections in atopie dermatitis and chronic gastroduodenitis in children In the collection]. V sbornike: *Pishchevaya neperenosimost' u detey. sovremennyye aspekty diagnostiki, lecheniya, profilaktiki i diyetoterapii. Sbornik trudov II Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii. Pod redaktsiyey Novikovoy V.P., Kosenkovoy T.V.* 2017: 135–138. (in Russian).
 7. Markova D.O., Revnova M.O., Gurina O.P., Nasyrov R.A. Kliniko-endoskopicheskoye i immunogistokhimicheskoye issledovaniya v diagnostike i kharakteristike osobennostey porazheniya zheludochno-kishechnogo trakta u detey s pishchevoy allergiyey. [Clinical endoscopic and immunohistochemical studies in the diagnosis and characterization of the characteristics of the gastrointestinal tract in children with food allergies]. *Voprosy detskoy diyetologii*. 2015; Т. 13(5): 5–12. (in Russian).
 8. Vorontsov I.M., Matalygina O.A., Podosinnikov I.S., Gurina O.P., Ishchenko A.M., Babachenko I.V., Sorokina L.M. Kletochnyye aspekty realizatsii vospaleniya pri pishchevoy allergii u detey. [Cellular aspects of the implementation of inflammation in food allergies in children]. *Voprosy okhrany materinstva i detstva*. 1987; Т. 32(5): 26–30. (in Russian).
 9. Gurina O.P., Dement'yeva Ye.A., Blinov A. Ye., Varlamova O.N., Timokhina V.I. Osobennosti immunnogo reagirovaniya pri atopii u detey. [Features of the immune response in children with atopie]. *Pediatr*. 2014; Т. 5(4): 95–103. (in Russian).
 10. Gurina O.P., Dement'yeva Ye.A., Blinov A. Ye., Varlamova O.N. Sensibilizatsiya k pishchevym i ingalyatsionnym allergenam u detey s atopicheskimi zabolevaniyami. [Sensitization to food and inhalation allergens in

- children with atopic diseases]. V sbornike: Pishchevaya neperenosimost' u detey. Sovremennyye aspekty diagnostiki, lecheniya, profilaktiki i diyetoterapii Sbornik trudov. 2018: 202–210. (in Russian).
11. Vlasova T.M., Novikova V.P., Vlasova M.V., Shats L.I. Eozinofily i eozinofilii. Differentsial'naya diagnostika eozinofilii u detey. [Eosinophils and eosinophilia. Differential diagnosis of eosinophilia in children]. V sbornike: Oblastnaya detskaya klinicheskaya bol'nitsa: kliniko-dagnosticheskiye i organizatsionnyye problemy. Sbornik nauchnykh trudov. SPb.; 2008: 375–387. (in Russian).
 12. Vinogradova T.V., Chuslyayeva A.A., Ruzhitskaya Ye.A. i dr. Osobennosti tsitokinovogo statusa u detey s atopicheskimi dermatitami. [Features of cytokine status in children with atopic dermatitis]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2013; 9: 55. (in Russian).
 13. Kato M., Tsukagoshi H., Yoshizumi M. et al. Different cytokine profile and eosinophil activation are involved in rhinovirus- and RS virus-induced acute exacerbation of childhood wheezing. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 1 Pt 2: e87–94.
 14. Talley N.J., Kephart G.M., McGovern T.W., Carpenter H.A., Gleich G.J. Deposition of eosinophil granule major basic protein in eosinophilic gastroenteritis and celiac disease. *Gastroenterology*. 1992 Jul; 103(1): 137–45.
 15. Yang D., Rosenberg H.F., Chen Q., Dyer K.D., Kurosaka K., Oppenheim J.J. Eosinophil-derived neurotoxin (EDN), an antimicrobial protein with chemotactic activities for dendritic cells. *Blood*. 2003 Nov 1; 102(9): 3396–403.
 16. Chang-Keun Kim, MD Korean J Pediatr. Eosinophil-derived neurotoxin: a novel biomarker for diagnosis and monitoring of asthma. 2013 Jan; 56(1): 8–12.
 17. Taniuchi S., Chihara J., Kojima T., Yamamoto A., Sasai M., Kobayashi Y. Serum eosinophil derived neurotoxin may reflect more strongly disease severity in childhood atopic dermatitis than eosinophil cationic protein. *J Dermatol Sci*. 2001 May; 26(1): 79–82.
 18. Natsional'naya programma «Bronkhial'naya astma u detey. Strategiya lecheniya i profilaktika». [«Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention»]. 5-ye izd., pererab. i dop. M.: Original-maket; 2017. (in Russian).
 19. Klinicheskiye rekomendatsii MZ RF Atopicheskiy dermatit u detey. [Atopic dermatitis in children]. MKB10: L20.8/L20.9 God utverzhdeniya (chastota peresmotra): 2016. http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_ad.pdf (in Russian).
 20. Anichkova I.V., Arhipov V.V., Gembickaya T.E. i dr. Podrostkovaya medicina. [Adolescent medicine]. SPb., 1999.
 21. Baranovskiy A.YU., Kondrashina E.H.A. Disbakterioz i disbioz kishchev. [Dysbacteriosis and intestinal dysbiosis]. SPb., 2000.
 22. Mazurin A.V., Voroncov I.M. Propedevtika detskikh boleznej. [Propedeutics of children's diseases]. 2-e izd. SPb., 2000.
 23. Yvonne J. Huang Asthma Microbiome Studies and the Potential for New Therapeutic Strategies. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013 Oct; 13(5): 453–461.
 24. Yvonne J. Huang, Homer A. Boushey, The Microbiome in Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Jan; 135(1): 25–30.
 25. Kang YB, Cai Y, Zhang H. Gut microbiota and allergy/asthma: From pathogenesis to new therapeutic strategies. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017 May–Jun; 45(3): 305–309.
 23. Bezrukhikh P.A. Mikroelementy krovi pri allergicheskikh zabolevaniyakh u detey. [Trace elements of the blood in allergic diseases in children]. Avtoref. diss. kand. med. nauk., Tomsk; 2000. (in Russian).
 24. Novikova V.P., Kosenkova T.V., Turganova Ye.A., Listopadova A.P. Mikroelementnyy status podrostkov, stradayushchikh bronkhial'noy astmoy. [The trace element status of adolescents suffering from bronchial asthma]. *Voprosy detskoy diyetologii*. 2017; T. 15(5): 35–39. (in Russian).
 25. Novikova V.P., Listopadova A.P., Zamyatina YU.Ye. Nuzhny li adsorbenty pri lechenii bronkhial'noy astmy? [Do you need adsorbents in the treatment of bronchial asthma?] V sbornike: Aprel'skiye chteniya materialy mezhdunarodnykh nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem, posvyashchennoy pamyati professora M.V. Pikel'. 2018: 159–163. (in Russian).
 26. Ovodov YU.S. Polisakharidy tsvetkovykh rasteniy: struktura i fiziologicheskaya aktivnost'. [Polysaccharides of flowering plants: structure and physiological activity]. *Bioorgan, khimiya*. 1998; 42(7): 483–581. (in Russian).
 27. Turkina M.YA., Pecherina T.V. Zosterin — novyy sorbent dlya efferentnoy terapii. [Zosterin — a new sorbent for efferent therapy]. *Efferentnaya terapiya*. 2007; 13(4): 39–44. (in Russian).
 28. Khotimchenko YU.S., Kropotov A.V., Kropotov M.YU. Farmakologicheskiye svoystva pektinov. [Pharmacological properties of pectins]. *Efferentnaya terapiya*. 2001; 7(4): 22–38. (in Russian).
 29. Novikova V.P., Kosenkova T.V., Listopadova A.P., Pavlova S. Ye., Turganova Ye.A., Demchenkova O.A. Effektivnost' preparata «Zosterin-ul'tra» v korrektsii mikroekologicheskikh narusheniy u detey pri bronkhial'noy astme. [The effectiveness of the drug «Zosterin-ultra» in the correction of microecological disorders in children with bronchial asthma]. *Terra Medica*. 2017; № 1–2(87–88): 56–61. (in Russian).
 30. Novikova V.P., Kosenkova T.V., Listopadova A.P., Pavlova S. Ye., Turganova Ye.A., Demchenkova O.A. Vozmozhnosti enterosorbtsii pri lechenii podrostkov s bronkhial'noy astmoy. [Possibilities of enterosorption in the treatment of adolescents with asthma]. V sborni-

- ke: Sovremennyye problemy podrostkovoy meditsiny i reproduktivnogo zdorov'ya molodezhi Sbornik trudov Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii. 2017: 296–306. (in Russian).
31. Novikova V.P., Revnova M.O., Listopadova A.P. Sindrom razdrazhennoy kishki i pishchevaya allergiya u detey. [Irritable bowel syndrome and food allergies in children]. *Pediatr.* 2018; T. 9(2): 71–77. DOI: 10.17816/PED9271–77. (in Russian).
32. Kryukova O.A., Matysheva N. N., Drygin A.N. Pishchevaya sensibilizatsiya u patsiyentov s boleznyami organov pishchevareniya. [Food sensitization in patients with diseases of the digestive system]. *Pediatr.*, 2018; T9(5): 27–35 DOI: 10.17816/PED9527–35. (in Russian).
33. Karpeyeva YU.S. Eozinofil'nyy neyrotoksin kak klinicheskii biomarker dlya otsenki aktivnosti atopicheskikh zabolevaniy. [Eosinophilic neurotoxin as a clinical biomarker for assessing the activity of atopic diseases]. *Meditcina: teoriya i praktika.* 2018; T. 3(prilozheniye): 81–83. (in Russian).
34. Kobets A.A. Dinamika tsitokinov IL-2, IL-4 i indeksov krovi u detey s atopicheskim dermatitom s uchotom urovnya IGE v syvorotke krovi. [The dynamics of cytokines IL-2, IL-4 and blood indices in children with atopic dermatitis, taking into account the level of IGE in the blood serum]. *Tavricheskiy mediko-biologicheskii vestnik.* 2014; T. 17 № 2(66): 65–67. (in Russian).