

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ В ПЕДИАТРИИ ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY IN PEDIATRICS

■ <https://adair.elpub.ru/>

В НОМЕРЕ:

ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ
У ДЕТЕЙ: ВЫЗОВЫ ТЕРАПИИ
И СТАНДАРТИЗАЦИЯ ИСХОДОВ

РЕИНТРОДУКЦИЯ
ИСКЛЮЧЕННЫХ ПИЩЕВЫХ
ТРИГГЕРОВ КАК ВАЖНЫЙ ЭТАП
ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ
С ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ

ФЕКАЛЬНЫЙ УРОВЕНЬ
ЗОНУЛИНА КАК
ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР
АТОПИЧЕСКОГО МАРША
У ДЕТЕЙ С ПИЩЕВОЙ
АЛЛЕРГИЕЙ

ПОКАЗАТЕЛИ ТРЕС И КРЕС
У ПАЦИЕНТОВ
С ВРОЖДЕННЫМИ
ПОРОКАМИ СЕРДЦА. ДАННЫЕ
НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА

РОЛЬ ПЕРИОСТИНА КАК
ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО МАРКЕРА
ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ
У ДЕТЕЙ

ТОМ 22, ВЫПУСК 3
VOLUME 22, ISSUE 3

СЕНТЯБРЬ 2024
SEPTEMBER 2024



Ассоциация детских аллергологов
и иммунологов России
Наш подписной индекс: 47432

Сентябрь 2024

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ В ПЕДИАТРИИ

Том 22, выпуск 3, сентябрь 2024

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

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

Учредитель и издатель:

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

При поддержке

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

Главный редактор

Ю. С. Смолкин, д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Академии постдипломного образования «ФГБУ ФНКЦ Федерального медико-биологического агентства», президент Общероссийской общественной организации «Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России», научный руководитель, врач аллерголог-иммунолог, врач педиатр ООО «Научно-клинического консультативного центра аллергологии и иммунологии», Москва, Россия

Заместитель главного редактора

Н. А. Лян, к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник, ГАУЗ МНПЦ Медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины им. С. И. Спасокукоцкого ДЗМ, Москва, Россия

Главный научный консультант

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

Научный консультант

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

Заместитель научного консультанта

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

Редакционная коллегия



РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия; **И. М. Корсухая** — д.м.н., проф., ФГБУ Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, Москва, Россия; **И. М. Котиева** — д.м.н., профессор, проректор по научной работе, профессор кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; **А. В. Кудрявцева** — д.м.н., доцент, профессор кафедры детских болезней, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия; **Л. В. Лусс** — д.м.н., проф., ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия; **С. Г. Макарова** — д.м.н., проф., руководитель Центра профилактической педиатрии, НИИЦ здоровья детей, Москва, Россия; **Т. Г. Маланicheva** — д.м.н., проф., ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия; **Н. В. Малюжinskaya** — д.м.н., проф., заведующий кафедрой детских болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия; **Т. П. Маркова** — д.м.н., проф., заведующий кафедрой иммунопатологии и иммунодиагностики, АПО ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия; **Д. Ш. Мачарадзе** — д.м.н., в. н. с. клинического отдела ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия; **Н. Б. Мигачева** — д.м.н., заведующий кафедрой педиатрии, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия; **Д. Б. Мунблит** — д.м.н., ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия, Imperial College London, Лондон, Великобритания; **Д. Ю. Овсянников** — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой педиатрии, ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва, Россия; **А. Н. Пампура** — д.м.н., проф., заведующий отделением аллергологии и клинической иммунологии, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия; **Д. В. Печуров** — д.м.н., проф., заведующий кафедрой детских болезней, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия; **В. А. Ревякина** — д.м.н., проф., заведующий отделением аллергологии, ФГБУН ФИЦ Питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Россия; **Г. И. Смирнова** — д.м.н., проф., профессор кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия; **О. Б. Тамразова** — проф. РАН, д.м.н., кафедра дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института РУДН; **Р. Ф. Хакимова** — д.м.н., проф., ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия; **М. А. Хан** — д.м.н., проф., заведующий Центром медицинской реабилитации, ГБУЗ ДГКБ им. Н. Ф. Филатова ДЗМ, Москва, Россия; **А. А. Чебуркин** — д.м.н., проф., профессор кафедры детских инфекционных болезней, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия; **Э. В. Чурюкина** — к.м.н., доцент, начальник отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний в педиатрии, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; **М. А. Шевцов** — д.б.н., ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, Technical University of Munich, Мюнхен, Германия; **М. Шурин** — д.б.н., проф., директор отделения клинической иммунопатологии, Университет Питтсбурга, Питтсбург, США.

Редакция журнала

«Аллергология и Иммунология в Педиатрии» 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 6, офис 9, Тел.: 8(495) 225-71-04
Факс: 8(495) 225-7107. E-mail: adair@adair.ru

Редакция несет ответственность за размещение рекламных материалов в пределах, установленных рекламной политикой журнала «Аллергология и Иммунология в Педиатрии», <https://adair.elpub.ru/jour/about/editorialPolicies#custom-13>). Редакция предпринимает все установленные законом меры для публикации правомерной и корректной рекламы.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Аллергология и иммунология в педиатрии» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук по специальностям: 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки), 3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки), 3.2.7. Аллергология и иммунология (биологические и медицинские науки). С 1.01.2024 присвоен K2 сроком на 3 года.

Журнал «Аллергология и иммунология в педиатрии» зарегистрирован в Министерстве по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций РФ. Регистрационный номер: ПИ №77-17742 от 9.03.2004 г. Журнал отпечатан в типографии ОАО «ПФОП», Россия, 142100, г. Подольск, Революционный проспект, д. 80/42. Тираж: 1000 экз. Номер подписан в печать: 20.09.2024 г. Материалы журнала распространяются под лицензией Creative Commons Журнал выходит 4 раза в год. Подписку на журнал «Аллергология и иммунология в педиатрии» можно оформить в любом отделении связи на территории России. Подписной индекс издания 47432. Цена свободная.

ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY IN PEDIATRICS

Volume 22, Issue 3, *September 2024*

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

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

Founder and publisher of the journal:	Association of Pediatric Allergists and Immunologists of Russia, 6 Ostrovityanova Str., Moscow, 117513, Russian Federation, phone: +7 495 225 71 04, www.adair.ru • adair@adair.ru
With support of	Kazan State Medical University Samara State Medical University Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia
Editor-in-Chief	Yuri S. Smolkin , Dr. Sci., professor at the Department of Clinical Immunology and Allergology, Academy of Postgraduate Education under FSBU FSCC of the Federal Medical Biological Agency, president Association of Paediatric Allergists and Immunologists of Russia, All-Russian Public Organization, research supervisor, allergist-immunologist, paediatrician at the Scientific and Clinical Advisory Centre of Allergy and Immunology, LLC, Moscow, Russian Federation
Associate Editor	Natalya A. Lyan , Cand. Sci., associate professor, Leading Research Associate, S.I. Spasokukotsky Moscow Centre for research and practice in medical rehabilitation, restorative and sports medicine of Moscow Healthcare Department
Chief Scientific Consultant	Ivan I. Balabolkin , Dr. Sci., professor, corresponding member of RAS, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation
Scientific Consultant	Raisa Y. Meshkova , Dr. Sci., professor, Head of the Department of Immunology and Allergology, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation
Deputy Scientific Consultant	Sergey S. Masalskiy , Cand. Sci., APAIR Secretary, Physician, Association of Pediatric Allergists and Immunologists of Russia, Moscow, Russian Federation

Editorial Board



Eleonora B. Belan — Dr. Sci., professor, Head of the Department of Immunology and Allergology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation; **Rozaliya A. Belovolova** — Dr. Sci., Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation; **Olga V. Borisova** — Dr. Sci., professor, Samara State Medical University, Russian Federation; **Elena A. Borodulina** — Dr. Sci., professor, expert of RAS, Head of the Department of Phthisiology and Pulmonology, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation; **Vilya A. Bulgakova** — Dr. Sci., professor, Head of the Department of Scientific and Information Development, Research Institute of pediatrics and children's health, Central Clinical Hospital of the RAS, Moscow, Russian Federation; **Andrei A. Cheburkin** — Dr. Sci., professor, Professor of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation; **Ella V. Churyukina** — Cand. Sci., assistant professor, Head of the Department of Allergic and Autoimmune Diseases in Pediatrics, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation; **Margarita A. Dodokhova** — Dr. Sci., Head of the Central Research Laboratory, Professor of the Department of Pathological Physiology Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation; **Aleksander V. Karaulov** — Dr. Sci., professor, RAS academician, Head of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation; **Rezeda F. Khakimova** — Dr. Sci., professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation; **Maya A. Khan** — Dr. Sci., professor, Head of the Center for Medical Rehabilitation, SBHI CCCH named after N.F. Filatov, Moscow, Russian Federation; **Irina V. Kondratenko** — Dr. Sci., professor, Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation; **Nikolay G. Korotky** — Dr. Sci., professor, Head of the Department of Dermatology and Venereology, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation; **Irina M. Korsunskaya** — Dr. Sci., professor, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology RAS, Moscow, Russian Federation; **Inga M. Kotieva** — Dr. Sci., professor, Vice-Rector for Scientific Affairs, Professor of the department Pathological Physiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation; **Asya V. Kudryavtseva** — Dr. Sci., assistant professor, Professor at the Department of Pediatrics, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation; **Ludmila V. Luss** — Dr. Sci., professor, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation; **Dali Macharadze** — Doc. Sci., Leading Researcher of Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.N. Gabrichevsky Rosptrebnadzor, Moscow, Russian Federation; **Svetlana G. Makarova** — Dr. Sci., professor, Head of the Center for Preventive Pediatrics, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation; **Tatiana G. Malanicheva** — Dr. Sci., professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation; **Natalia V. Maluzhinskaya** — Dr. Sci., professor, Head of the Department of Childhood Diseases of the Pediatric Faculty, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation; **Tatiana P. Markova** — Dr. Sci., professor, Head of the Department of Immunopathology and Immunodiagnostics, FRCC Specialized Medical Care and Medical Technologies FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation; **Natalya B. Migacheva** — Dr. Sci., Head of the Department of Pediatrics, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation; **Daniil B. Munblit** — Dr. Sci., Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation, Imperial College London, London, United Kingdom; **Dmitry U. Ovsyannikov** — Dr. Sci., assistant professor, Head of the Department of Pediatrics, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation; **Alexander N. Pampura** — Dr. Sci., professor, Head of the Department of Allergology and Clinical Immunology, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation; **Dmitry V. Pechkurov** — Dr. Sci., professor, Head of the Department of childhood diseases, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation; **Vera A. Revyakina** — Dr. Sci., professor, Head of the Department of Allergology, Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russian Federation; **Maxim A. Shevtsov** — Dr. Sci., FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint Petersburg, Russian Federation; Technical University of Munich, Munich, Germany; **Michael Shurin** — Dr. Sci., professor, Director of the Division of Clinical Immunopathology, University of Pittsburgh, USA; **Galina I. Smirnova** — Dr. Sci., professor, Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation; **Olga B. Tamrazova** — Dr. Sci., professor, Department of Dermatovenereology with the course of Cosmetology of the Faculty of Continuing Medical Education of the Medical Institute Peoples' Friendship University of Russia; **Irina N. Zakharova** — Dr. Sci., professor, Head of the Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation; **Olga V. Zaytseva** — Dr. Sci., professor, Head of the Department of Pediatrics, MSMSU after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation; **Aleksander V. Zhestkov** — Dr. Sci., professor, Head of the Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation.

Postal address: «Allergology and Immunology in Pediatrics» 6 Ostrovityanova st., 117513, Moscow, Russia, phone: 8(495) 225-71-04
Fax: 8(495) 225-7107. E-mail: adair@adair.ru

The Editorial Board is responsible for the placement of advertising materials within the limits established by the advertising policy of the journal «Allergology and Immunology in Pediatrics»

The journal «Allergology and Immunology in Pediatrics» is registered with the Ministry of Press, Broadcasting and Mass Communications Russian Federation. Registration number: PI No. 77-17742 dated March 9, 2004. The journal was printed in the printing house of JSC «PFOP», Russia, 142100, Podolsk, Revolutionary avenue, 80/42. Edition: 1000 copies. The issue is signed for publication: September 20, 2024. The journal materials are distributed under a Creative Commons license.

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

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

ОБЗОР

ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ У ДЕТЕЙ: ВЫЗОВЫ ТЕРАПИИ И СТАНДАРТИЗАЦИЯ ИСХОДОВ <i>Федорова Л.А., Петрова Ю.В., Левина Д.М., Корсунский И.А., Корсунский А.А., Мунблит Д.Б.</i>	4
РЕИНТРОДУКЦИЯ ИСКЛЮЧЕННЫХ ПИЩЕВЫХ ТРИГГЕРОВ КАК ВАЖНЫЙ ЭТАП ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ <i>Галимова А.А., Макарова С.Г.</i>	19

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ФЕКАЛЬНЫЙ УРОВЕНЬ ЗОНУЛИНА КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР АТОПИЧЕСКОГО МАРША У ДЕТЕЙ С ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ <i>Приходченко Н.Г., Шуматова Т.А., Коваленко Д.В.</i>	31
ПОКАЗАТЕЛИ ТРЕС И КРЕС У ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА. ДАННЫЕ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА <i>Барычева Л.Ю., Бачиева Л.И., Пучков А.А., Селезнева Ю.Г., Козьмова Н.А.</i>	42
РОЛЬ ПЕРИОСТИНА КАК ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО МАРКЕРА ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ <i>Белых Н.А., Пизнур И.В., Никифоров А.А., Никифорова Л.В.</i>	54

REVIEW

FOOD ALLERGY IN CHILDREN: TREATMENT CHALLENGES AND OUTCOME STANDARDIZATION <i>Lyudmila A. Fyodorova, Yulia V. Petrova, Daria M. Levina, Ilya A. Korsunsky, Anatoliy A. Korsunsky, Daniil B. Munblit</i>	4
REINTRODUCTION OF EXCLUDED FOOD TRIGGERS AS A CRUCIAL STEP IN MANAGING PATIENTS WITH FOOD ALLERGIES <i>Albina A. Galimova, Svetlana G. Makarova</i>	19

ORIGINAL ARTICLES

FECAL ZONULIN AS A PROGNOSTIC MARKER OF ATOPIC MARCH IN CHILDREN WITH FOOD ALLERGY <i>Nelli G. Prihodchenko, Tatiana A. Shumatova, Daria V. Kovalenko</i>	31
TREC AND KREC VALUES IN PATIENTS WITH CONGENITAL HEART DEFECTS — NEONATAL SCREENING DATA <i>Lyudmila Y. Barycheva, Leila I. Bachieva, Andrey A. Puchkov, Julia G. Selezneva, Natalia A. Kozmova</i>	42
THE ROLE OF PERIOSTIN AS AN INFLAMMATORY MARKER IN BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN <i>Natalia A. Belykh, Inna V. Pisnyur, Aleksandr A. Nikiforov, Larisa V. Nikiforova</i>	54

Пищевая аллергия у детей: вызовы терапии и стандартизация исходов

REV — обзорная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-3-4-18>

УДК 616-056.3+616-08-039.73

Дата поступления: 10.08.2024

Дата принятия: 12.09.2024

Дата публикации: 30.09.2024

**Федорова Л. А.^{1,2}, Петрова Ю. В.¹, Левина Д. М.¹, Корсунский И. А.¹, Корсунский А. А.¹, Мунблит Д. Б.²**¹ ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского» ДЗМ, 123317, Шмитовский проезд, 29, г. Москва, Россия² Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), 119991, Трубецкая ул., 8, стр. 2, г. Москва, Россия**Федорова Людмила Анатольевна** — к. м. н., доцент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней, КИДЗ, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), ORCID ID: 0000-0001-9154-3219, e-mail: fedorova_l_a@staff.sechenov.ru.**Петрова Юлия Викторовна** — врач аллерголог-иммунолог, ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского» ДЗМ ORCID ID: 0009-0000-3356-3633, e-mail: petra200@yandex.ru.**Левина Дарья Михайловна** — врач аллерголог-иммунолог, ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского» ДЗМ ORCID ID: 0000-0001-6322-7294, e-mail: levinadasha95@mail.ru.**Корсунский Илья Анатольевич** — д. м. н., врач аллерголог-иммунолог, ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского» ДЗМ ORCID ID: 0000-0002-7822-2477, e-mail: iliakors@gmail.com.**Корсунский Анатолий Александрович** — д. м. н., профессор, профессор кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней, КИДЗ, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), ORCID ID: 0000-0002-9087-1656, e-mail: korsunskiy_a_a@staff.sechenov.ru.**Мунблит Даниил Борисович** — д. м. н., профессор кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней, КИДЗ, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), ORCID ID: 0000-0001-9652-6856, e-mail: munblit_d_b@staff.sechenov.ru.

Резюме

Актуальность. Пищевая аллергия (ПА) является серьезной проблемой здравоохранения, особенно среди детей, с возрастающей распространенностью. Она оказывает значительное влияние на качество жизни пациентов и их семей из-за необходимости избегать аллергенов и рисков тяжелых аллергических реакций, таких как анафилаксия. Несмотря на активные исследования, основное лечение по-прежнему заключается в элиминационной диете, что ограничивает возможности пациентов и требует поиска новых терапевтических решений.

Цель обзора. Настоящий обзор направлен на обобщение современных методов лечения пищевой аллергии, рассмотрение актуальных проблем при оценке эффективности интервенций и обсуждение важности стандартизации исходов клинических исследований для улучшения их сопоставимости и практической значимости.

Содержание. Обзор включает обсуждение современных терапевтических подходов к лечению пищевой аллергии, таких как оральная, эпикутанная и сублингвальная иммунотерапии, которые демонстрируют положительные результаты в достижении толерантности к аллергенам. Особое внимание уделяется проблемам безопасности этих методов, особенно у детей, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований. Кроме того, рассматриваются перспективы использования биологических препаратов, таких как омализумаб, в терапии пищевой аллергии. Также обсуждаются сложности в выборе и стандартизации конечных точек в клинических исследованиях, где большинство фокусируется на десенсибилизации и иммунологических показателях, тогда как такие пациент-ориентированные исходы, как качество жизни, остаются недостаточно изученными. Внедрение «наборов основных исходов» представляет важный шаг для улучшения сопоставимости данных и формирования более объективной базы для клинических рекомендаций.

Выводы. Обзор подчеркивает значительный прогресс в лечении пищевой аллергии, однако отмечает необходимость дальнейших исследований для обеспечения безопасности новых терапий, особенно для детей. Стандартизация исходов в клинических испытаниях играет ключевую роль для улучшения качества и сопоставимости исследований, что, в свою очередь, будет способствовать разработке более эффективных клинических рекомендаций и улучшению качества жизни пациентов.

Ключевые слова: гармонизация, пищевая аллергия, клинические исследования, лечение, набор ключевых исходов

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Федорова Л.А., Петрова Ю.В., Левина Д.М., Корсунский И.А., Корсунский А.А., Мунблит Д.Б. Пищевая аллергия у детей: вызовы терапии и стандартизация исходов. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2024; 22 (3): 4–18. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-3-4-18>

Для корреспонденции:

Мунблит Даниил Борисович, кафедра педиатрии и детских инфекционных болезней, КИДЗ, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва.

Адрес: 119991, г. Москва, Трубецкая ул., 8, стр. 2, Россия.

E-mail: munblit_d_b@staff.sechenov.ru.

For correspondence:

Daniil B. Munblit, Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, KIDZ, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow.

Address: 119991, Trubetskaya str., 8, p. 2, Moscow, Russia.

E-mail: munblit_d_b@staff.sechenov.ru.

Food allergy in children: treatment challenges and outcome standardization

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-3-4-18>

Date of receipt: 10.08.2024

Date of acceptance: 12.09.2024

Date of publication: 30.09.2024

Lyudmila A. Fyodorova^{1,2}, Yulia V. Petrova¹, Daria M. Levina¹, Ilya A. Korsunsky¹, Anatoliy A. Korsunsky¹, Daniil B. Munblit²

¹ *Speransky Children's City Clinical Hospital No. 9, 123317, Shmitovskiy passage, 29, Moscow, Russia*

² *Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Trubetskaya str., 8, p. 2, Moscow, Russia*

Lyudmila Anatolyevna Fyodorova — Cand. Sci., docent, department of pediatrics and pediatric infectious diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), ORCID ID: 0000-0001-9154-3219, e-mail: fedorova_l_a@staff.sechenov.ru.

Yulia Viktorovna Petrova — allergist-immunologist, Speransky Children's City Clinical Hospital No. 9, ORCID ID: 0009-0000-3356-3633, e-mail: petra200@yandex.ru.

Daria Mikhailovna Levina — allergist-immunologist, Speransky Children's City Clinical Hospital No. 9, ORCID ID: 0000-0001-6322-7294, e-mail: levinadasha95@mail.ru.

Ilya Anatolyevich Korsunsky — Dr. Sci., allergist-immunologist, Speransky Children's City Clinical Hospital No. 9, ORCID ID: 0000-0002-7822-2477, e-mail: iliakors@gmail.com.

Anatoliy Alexandrovich Korsunsky — Dr. Sci., professor, department of pediatrics and pediatric infectious diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), ORCID ID: 0000-0002-9087-1656, e-mail: korsunskiy_a_a@staff.sechenov.ru.

Daniil Borisovich Munblit — Dr. Sci., professor, department of pediatrics and pediatric infectious diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), ORCID ID: 0000-0001-9652-6856, e-mail: munblit_d_b@staff.sechenov.ru.

Summary

Relevance. Food allergy (FA) is an important public health concern, particularly among children, with an increasing prevalence. It is associated with a significant decrease in the quality of life for patients and their families due to the need to avoid allergens and the risk of severe allergic reactions, such as anaphylaxis. Despite active research, the primary treatment remains elimination diets, which limit patients' options and highlight the need for new therapeutic solutions.

Aim of the review. This review aims to summarize the current treatment methods for food allergy, discuss the challenges in evaluating the effectiveness of interventions, and highlight the importance of standardizing outcomes in clinical trials to improve comparability and practical relevance.

Content. The review discusses modern therapeutic approaches for food allergy, such as oral, epicutaneous, and sublingual immunotherapies, which have shown positive results in achieving tolerance to allergens. Special attention is given to safety concerns, particularly for children, emphasizing the need for further research. The potential use of biological agents, such as omalizumab, in food allergy treatment is also explored. The review addresses challenges in choosing and standardizing endpoints in clinical trials, where most focus on desensitization and immunological markers, while patient-centered outcomes, such as quality of life, remain under-researched. The implementation of "core outcome sets" is highlighted as an important step toward improving data comparability and forming a more objective basis for clinical recommendations.

Conclusions. The review emphasizes significant progress in food allergy treatment but notes the need for further research to ensure the safety of new therapies, particularly for children. Standardizing outcomes in clinical trials plays a key role in improving the quality and comparability of research, which will, in turn, help develop more effective clinical guidelines and improve patients' quality of life.

Keywords: harmonization, food allergy, clinical trials, treatment, core outcome sets

Conflict of interests: The authors declare no conflict of interest.

For citation: Fyodorova L.A., Petrova Y.V., Levina D.M., Korsunsky I.A., Korsunsky A.A., Munblit D.B. Food allergy in children: treatment challenges and outcome standardization. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2024; 22 (3): 4–18. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-3-4-18>

ВСТУПЛЕНИЕ

Пищевая аллергия (ПА) представляет собой значимую и растущую проблему общественного здравоохранения во всем мире. ПА — это иммунологически опосредованная реакция организма на определенные продукты питания, которая может варьироваться от легких кожных реакций до тяже-

лых и жизнеугрожающих состояний, таких как анафилаксия. За последние десятилетия распространенность ПА, особенно среди детей, значительно увеличилась, что делает ее предметом пристального внимания исследователей и клиницистов [1].

Несмотря на развитие методов диагностики и лечения, на данный момент основным методом

Список сокращений/List of abbreviations:

ДИ:	доверительный интервал
ОИТ:	оральная иммунотерапия
ПА:	пищевая аллергия
РКИ:	рандомизированное клиническое исследование
ЭоЭ:	эозинофильный эзофагит
CDLQI:	индекс качества жизни в дерматологии у детей
COMFA:	основные меры оценки исходов для пищевой аллергии.
COS:	набор ключевых исходов
DLQI:	индекс качества жизни в дерматологии
EASI:	индекс площади и тяжести экземы
EPIT:	эпикутанная иммунотерапия
EREFS:	шкала эндоскопической оценки референса ЭоЭ
FLG:	филаггрин
FAQLQ:	опросник качества жизни у пациентов с пищевой аллергией
HLA:	человеческий лейкоцитарный антиген
HOME:	инициатива «гармонизация методов оценки исходов для экземы»
IDQoL:	индекс качества жизни в дерматологии у младенцев
IL:	интерлейкин
POEM:	ориентированная на пациента мера оценки экземы
PROMs:	оценка результатов, сообщаемых пациентом
RR:	относительный риск
sIgE:	специфический иммуноглобулин E
SCIT:	подкожная иммунотерапия
SLIT:	сублингвальная иммунотерапия
SPINK5:	ингибитор серинпротеазы 5-го типа
SPIRIT:	стандартные элементы протокола: рекомендации для интервенционных исследований
SPT:	прик-тест
Th:	T-хелперы
Tregs:	T-регуляторные клетки

управления ПА остается элиминация аллергена, что существенно ограничивает качество жизни пациентов и их семей [2]. Это особенно актуально для детей, чья социальная активность и психологическое состояние напрямую связаны с ограничениями в питании и риском случайного контакта с аллергенами [3]. Современные интервенционные методы, такие как иммунотерапия, направлены на повышение толерантности к аллергенам и потенциальное достижение ремиссии, однако остаются вызовы, связанные с безопасностью и эффективностью данных подходов.

Кроме того, возникает вопрос о том, какие исходы и результаты наиболее релевантны для оценки эффективности лечения ПА [4]. Традиционно многие клинические исследования сосредоточены на таких исходах, как десенсибилизация и иммунологические изменения, в то время как пациент-ориентированные исходы, такие как качество жизни и субъективные восприятия лечения, нередко остаются без должного внимания. Это подчеркивает необходимость стандартизации и гармонизации данных в клинических исследованиях ПА [5].

Цель данной статьи заключается в предоставлении обзора потенциальных подходов лечения пищевой аллергии, обсуждении ключевых проблем оценки эффективности интервенций, а также перспектив по стандартизации исходов в исследованиях и практике, с учетом их важности для пациентов и клинических решений.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

Рост заболеваемости ПА среди детей представляет собой сложную проблему общественного здравоохранения и, вероятнее всего, обусловлен сочетанием генетических, экологических и диетических факторов. За последние десятилетия ПА стала серьезной угрозой, особенно в экономически развитых странах, где пожизненная распространенность варьируется от 4 до 7 % [6]. В Соединенных Штатах за период с 1997 по 2011 год заболеваемость ПА среди детей увеличилась на 50 % [7]. Этот рост подчеркивает многофакторную природу ПА, на развитие которой влияют как наследственные факторы, так и воздействие окружающей среды и изменения в питании.

Недавно опубликованный систематический обзор, обобщающий данные касательно распространенности ПА в Европе [8], продемонстриро-

вал, что совокупная пожизненная распространенность «самостоятельно заявленной» ПА составила 19,9% (95%; доверительный интервал (ДИ) 16,6–23,3), а точечная распространенность — 13,1% (95%; ДИ 11,3–14,8). Точечная распространенность сенсibilизации по данным специфического иммуноглобулина E (sIgE) составила 16,6% (95%; ДИ 12,3–20,8), по данным прик-тестов (SPT) — 5,7% (95%; ДИ 3,9–7,4), а по результатам провокационных проб — 0,8% (95%; ДИ 0,5–0,9). Хотя пожизненная распространенность ПА, как «самостоятельно заявленной», так и по данным положительных результатов провокационных проб изменилась незначительно, точечная распространенность «самостоятельно заявленной» ПА, sIgE и SPT увеличилась по сравнению с предыдущими оценками. Это может отражать как реальное увеличение случаев ПА, так и возросшую осведомленность, расширение списка оцениваемых продуктов или рост числа исследований в странах с недостатком данных в предыдущих обзорах.

К числу наиболее распространенных аллергенов, вызывающих реакции у детей, относятся коровье молоко, куриные яйца, арахис, орехи, рыба и морепродукты. Согласно систематическому обзору Panesar с соавт. [9], белок коровьего молока являлся причиной 29% случаев ПА у детей, а белок куриного яйца — 25%. Белки, входящие в состав данных продуктов, часто вызывают реакции у младенцев и детей раннего возраста. Однако распространенность ПА варьируется в зависимости от географических и этнических факторов. Например, исследования показывают, что у детей азиатского происхождения в Австралии распространенность атопического дерматита и аллергии на арахис выше, по сравнению с детьми других этнических групп [10].

ПА часто сопровождается другими атопическими заболеваниями, такими как астма и атопический дерматит. Так, до двух третей детей с атопическим дерматитом могут проявлять симптомы ПА, несмотря на отсутствие сенсibilизации к распространенным аллергенам окружающей среды [11]. Факт сочетания ПА с другими аллергическими заболеваниями говорит о наличии общих патофизиологических механизмов, что подчеркивает важность поиска интегративных стратегий лечения, направленных на облегчение проявлений сразу нескольких аллергических заболеваний.

Генетические факторы также играют ключевую роль в развитии ПА. Suaini с соавт. в рамках систематического обзора, в который вошли данные 32 исследований, выделили специфические генетические полиморфизмы, ассоциированные с ПА [12]. Ассоциации были выявлены для генов FLG, HLA, IL10, IL13, а также определены другие варианты, включая SPINK5, SERPINB и C11orf30. Тем не менее генетические факторы не могут полностью объяснить быстрый рост заболеваемости ПА. По всей видимости, экологические факторы, особенно связанные с питанием и воздействием аллергенов в раннем возрасте, играют важную роль в формировании иммунного ответа. Исследования показывают, что раннее введение аллергенных продуктов, таких как арахис, может снизить риск развития ПА [13], что в последние годы повлияло на пересмотр рекомендательных документов, касающихся питания младенцев во многих странах [14].

ПА оказывает значительное влияние на психическое благополучие детей и их семей. Дети с пищевыми аллергиями чаще испытывают тревожные расстройства, депрессию и социальную изоляцию по сравнению со сверстниками [15]. Постоянная необходимость избегать аллергенов и страх перед возможными тяжелыми реакциями создают значительное эмоциональное напряжение для детей и их родителей. Это эмоциональное бремя подчеркивает важность включения психологической поддержки в планы лечения ПА, обеспечивая равное внимание как психическому, так и физическому здоровью.

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

Несмотря на активные исследования интервенционных методов терапии ПА, основным методом лечения по-прежнему остается элиминация причинно-значимого аллергена [1]. Элиминация чаще всего применяется в рутинной клинической практике и в Российской Федерации, в отсутствие других альтернативных вариантов. Несмотря на то что подобный подход позволяет снизить риск возникновения острых аллергических состояний, длительное избегание «аллергенов» значительно влияет на качество жизни, ограничивая диету ребенка и создавая психологические трудности для их семей. В последние годы различные методы лечения были

направлены на преодоление этих ограничений с целью активной десенсибилизации и поиска эффективных интервенционных стратегий.

Одним из наиболее перспективных методов является оральная иммунотерапия (ОИТ), которая заключается в постепенном введении аллергенных продуктов под медицинским наблюдением для повышения «порога аллергической реакции». ОИТ продемонстрировала свою эффективность в улучшении качества жизни детей с пищевой аллергией. Исследование Epstein-Rigbi с соавт. [16] показало, что ОИТ позитивно влияет как на детей, так и на их родителей, снижая уровень тревожности и улучшая повседневную жизнь. Однако безопасность ОИТ остается предметом беспокойства, так как на фоне проводимой терапии отмечаются нежелательные реакции, включая анафилаксию, что требует строгого медицинского наблюдения.

Некоторые эксперты считают, что ОИТ может привести к «устойчивой нечувствительности» у значительной части детей [17], что вселяет надежду на возможность развития долгосрочной ремиссии у пациентов с ПА. Механизм действия ОИТ заключается в переключении с Th2-ответа, который способствует продукции IgE и аллергическим реакциям, на более сбалансированный Th1/Th2-ответ, что способствует формированию толерантности [18]. Это подтверждается изменениями в цитокиновом профиле и составе иммунных клеток после проведенной ОИТ, включая снижение уровней цитокинов, связанных с Th2, и увеличение числа регуляторных Т-клеток [19]. Комбинация же ОИТ с такими адъювантами, как омализумаб (анти-IgE моноклональное антитело), продемонстрировало свою эффективность в улучшении результатов лечения, особенно у детей с множественной пищевой аллергией [20, 21], и этот подход дает обнадеживающие результаты в отношении пациентов с более комплексными аллергическими профилями.

Эпикутанная иммунотерапия (ЕРИТ) предлагает менее инвазивную альтернативу, доставляя «аллергены» через кожу с помощью специальных пластырей. Этот метод привлек внимание благодаря потенциально меньшему риску системных реакций по сравнению с ОИТ. Клинические испытания показали эффективность ЕРИТ для арахиса, приведя к увеличению количества переносимого белка. В одном из последних иссле-

дований положительный исход отмечался у 67 % детей в группе вмешательства по сравнению с 33,5 % в группе плацебо (разница риска составила 33,4 процентных пункта; 95 % доверительный интервал 22,4–44,5; $p < 0,001$) [22]. Механизм действия ЕРИТ включает активацию регуляторных Т-клеток (Tregs) и в том числе модуляцию локальных иммунных ответов в коже, что потенциально может привести к развитию системной толерантности [23]. Более низкий риск тяжелых побочных эффектов делает ЕРИТ привлекательным вариантом для маленьких детей, которые подвержены более высокому риску серьезных аллергических реакций [18].

Сублингвальная иммунотерапия (SLIT) заключается в размещении экстрактов аллергенов под языком для их абсорбции через слизистую оболочку рта. Этот метод активно используется в лечении аллергического ринита, но ряд исследований оценивал ее эффективность в лечении ПА. В двух клинических исследованиях, сравнивающих эффективность оральной иммунотерапии (ОИТ) и сублингвальной иммунотерапии (SLIT) при аллергии на арахис и коровье молоко, было установлено, что ОИТ более эффективно вызывает десенсибилизацию по сравнению с SLIT [24, 25]. Однако ОИТ также сопровождалась более высокой частотой симптомов и умеренно-тяжелых реакций, требующих использования эпинефрина, а также большим числом случаев прекращения терапии. Таким образом, данные указывают на то, что SLIT может предложить более высокий профиль безопасности, с меньшим числом системных реакций, чем при ОИТ [26]. Иммунологические механизмы SLIT схожи с ОИТ и включают индукцию Tregs и переключение иммунного ответа в сторону толерантности [18].

Подкожная иммунотерапия (SCIT), традиционно применяемая при аллергиях на пыльцу и клещей домашней пыли, также изучается в качестве альтернативы для лечения ПА. SCIT предполагает введение экстрактов аллергенов с помощью инъекций, что с течением времени может привести к десенсибилизации. Хотя SCIT эффективна для лечения аллергий на «классические аллергены» окружающей среды, ее применение при ПА ограничено из-за высокого риска тяжелых анафилактических реакций [17].

В 2024 году администрация по делам продовольствия и медикаментов (FDA) в США одо-

брило омализумаб для лечения детей и взрослых с одной или несколькими пищевыми аллергиями. Решение было принято в первую очередь по результатам рандомизированного клинического исследования (РКИ), опубликованного в *New England Journal of Medicine* [27]. Из 118 участников, получавших омализумаб, 67 % достигли основной конечной точки (способность участников переносить 600 мг или более белка арахиса), по сравнению с 7 %, получавших плацебо. С точки зрения безопасности значительных различий между группами не наблюдалось, за исключением более частых реакций в месте инъекции в группе омализумаба.

Изучение интервенционных подходов лечения ПА у детей продолжает активно развиваться, и такие методы, как ОИТ, ЕРIT, SLIT и SCIT, предлагают различные преимущества и вызовы. Продолжение исследований необходимо для оптимизации этих методов, повышения безопасности и углубления понимания иммунологических механизмов, лежащих в их основе. Важным аспектом остается учет психосоциальных факторов, что позволит создать более всеобъемлющий и ориентированный на пациента подход к лечению.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

РКИ направлены на определение эффективности конкретного метода лечения, однако мы чаще всего не задумываемся над нюансами определения эффективности. Оценка эффективности тесно связана с выбором соответствующих исходов / конечных точек, которые служат ключевыми показателями успешности лечения и пользы для пациентов. Четко определенные и клинически значимые исходы необходимы для правильной интерпретации результатов исследований, что позволяет извлечь полезные выводы для клинической практики. Важность аккуратного и тщательного выбора первичных конечных точек обсуждается во многих областях медицины, например в исследованиях, связанных с нейрокognитивными исходами при тестировании детских смесей [28], где четкость и релевантность конечных точек являются решающими для получения информативных результатов. Эксперты указывают на необходимость более четкого определения показателей, основанных на «оценке результатов, сообщаемых пациентом» (PROMs),

в онкологических исследованиях для точного отражения воздействия лечения на качество жизни пациентов [29].

Измерение PROMs, классическим примером которого является оценка качества жизни, чрезвычайно важно, так как дает возможность отражать опыт и восприятие лечения самими пациентами, что помогает лучше понять его эффективность безотносительно области медицины, в которой проводится исследование. D'Souza и соавт. демонстрировали ценность PROMs в исследованиях амилоидоза, где пациент-ориентированные исходы дают важные сведения о влиянии лечения на повседневную жизнь [30], а Taylor и соавт. рекомендуют учитывать такие аспекты, как участие в повседневной жизни, в качестве дополнительного показателя в исследованиях хронической боли, что помогает глубже и лучше оценить влияние терапии на пациентов [31].

Высокая гетерогенность определений и методов измерения исходов в различных клинических исследованиях представляет собой значительное препятствие для метасинтеза данных и проведения систематических обзоров. Как отмечают Gianola и соавт. [32], несоответствия в отчетности о результатах затрудняют сравнение данных между исследованиями, что усложняет формирование доказательной базы для их использования при разработке клинических рекомендаций, а затем и принятия решений в рутинной клинической практике. Этот вопрос усугубляется отсутствием консенсуса относительно того, какие исходы в наибольшей степени подходят для оценки эффективности терапии разных заболеваний, что может привести к недопониманию и искажению результатов [33].

Наряду с выбором исходов, методология клинических исследований играет ключевую роль в обеспечении надежности и применимости их результатов. Применение строгих статистических методов и достаточных размеров выборки необходимо для того, чтобы исследования были достаточно мощными для выявления клинически значимых различий. Однако, как неоднократно отмечалось экспертами, многие исследования не соответствуют этим требованиям, что делает их результаты менее общими или клинически значимыми [32]. Необходимо помнить и о том, что статистическая значимость не всегда коррелирует с клинической релевантностью, что под-

черкивает важность осторожной интерпретации результатов РКИ.

Помимо вышеописанных проблем, на результаты РКИ могут негативно повлиять систематические ошибки в отчетности о результатах, которые возникают, когда существуют расхождения между протоколами исследований и опубликованными результатами. Kirkham и соавт. подчеркивают, что такие несоответствия снижают точность систематических обзоров, что делает необходимым более прозрачное документирование изменений в исходах [34]. Ioannidis и соавт. также выражают обеспокоенность тем, что скрытые модификации исходов могут исказить истинную эффективность вмешательства [35]. Эти ошибки могут ввести в заблуждение как врачей, так и пациентов, что в конечном итоге приводит к неправильным решениям и негативно сказывается на медицинской помощи [36].

Также необходимо помнить и о том, что регуляторные стандарты играют значимую роль в формировании структуры клинических исследований. В Соединенных Штатах одобрение новых лекарственных средств регулирующими органами основывается на демонстрации клинической пользы, подтвержденной данными хорошо контролируемых исследований [37]. Это требует глубокого понимания прогрессирования заболевания, воздействия лечения и использования разнообразных исходов, которые отражают многогранный опыт пациентов.

Важным шагом к повышению качества РКИ является разработка и внедрение «наборов основных исходов» (*англ.* Core Outcome Sets, COS), которые стандартизируют измерение результатов в различных исследованиях и описаны в последующих секциях этой статьи. Использование COS позволяет улучшить сопоставимость данных и облегчить их синтез при проведении систематических обзоров. Многие эксперты выступают за внедрение COS в клинические исследования, как это рекомендовано в руководящих принципах «стандартных элементов протокола: рекомендаций для интервенционных исследований» (SPIRIT), чтобы быть уверенными, что конечные точки, оцениваемые в рамках исследований, релевантны для пациентов, а также чтобы повысить гармонизацию их оценки [38]. Это важно и актуально и в аллергологии, где РКИ лечения ПА в основном концентрировались на результатах,

значимых для исследователей и коммерческих инвесторов, таких как «порог реактивности» и «иммунологические изменения» [39].

КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ В РКИ ТЕРАПИИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

При обсуждении проблем измерения исходов в клинических испытаниях лечения пищевой аллергии становится очевидным, что отсутствие стандартизации и направленности на пациент-ориентированные исходы существенно ограничивает возможность применения результатов исследований в клинической практике [4]. В первую очередь, большинство исследований сконцентрированы на объективных показателях, таких как десенсибилизация и ремиссия, что, хотя и полезно с точки зрения научного сообщества, не всегда отражает реальные потребности и приоритеты пациентов.

Самым частым исходом, оцениваемым в РКИ лечения ПА, является десенсибилизация (таблица 1) [40]. Под десенсибилизацией обычно понимают увеличение толерантности пациента к пищевому аллергену, однако эта толерантность сохраняется только при постоянном воздействии аллергена [41]. Этот исход обычно демонстрируется в рамках исследования через повышение порога реакции на аллерген. В противоположность этому, «ремиссия» подразумевает отсутствие клинической реакции после прекращения терапии на определенный период [42]. Пациенты, достигшие десенсибилизации, защищены от аллергических реакций при случайном воздействии аллергена, однако им необходимо продолжать ежедневное лечение, например иммунотерапию, и строго избегать контакта с причинно-значимым аллергеном. В случае ремиссии же пациенты могут прекратить лечение и свободно включать аллерген в свой рацион без ограничений [4].

В рамках РКИ повышение толерантности к аллергену обычно оценивается при помощи провокационных проб, которые по-прежнему не очень распространены на территории Российской Федерации. Однако попытки внедрения провокационных проб в клиническую практику активно предпринимаются в различных учреждениях. Так, например, целесообразность использования провокационных проб в качестве метода диагностики ПА у детей в настоящее время оценивается в рамках исследования «Проведение провокационных

Таблица 1. Примеры клинических исследований по лечению пищевой аллергии у детей и исходов, используемых для оценки эффективности терапии (таблица автора)

Table 1. Examples of clinical trials for the treatment of food allergy in children and the outcomes used to assess the effectiveness of therapy (author's table)

Автор, Год	Страна	Размер выборки и возраст	Аллерген	Интервенция	Длительность лечения	Основной исход	Определение исхода
Cohen с соавт., 2022 [53]	Канада	69 детей, медианный возраст 12 лет (9–15)	Коровье молоко	ОИТ наращивание дозы от 4 мл до 200 мл (эквивалентно 8000 мг белка коровьего молока)	Медиана 24 (17,7–33,4) недели	Десенсибилизация	Вероятность достижения поддерживающей дозы в 200 мл коровьего молока, учитывая такие факторы, как уровень sIgE к молоку, накопленная доза на момент начала и побочные реакции
Maeda с соавт., 2021 [54]	Япония	28 детей, 3–12 лет	Коровье молоко	ОИТ 3300 мг белка коровьего молока (100 мл в сутки)	1 год	Десенсибилизация	Эффективность ОИТ в достижении толерантности к 100 мл молока, уровень специфического IgE, побочные реакции
Palosuo с соавт., 2021 [55]	Финляндия	50 детей, 6–17 лет	Куриное яйцо	ОИТ, доза до 1 г белка яйца	8 и 18 месяцев	Десенсибилизация	Переносимость 1000 мг через 8/18 месяцев, изменение уровней специфических антител (IgE, IgG4, IgA) к компонентам белка яйца (Gal d 1–4), побочные реакции
Fleischer с соавт., 2019 [56]	США, Канада, Австралия, Германия, Ирландия	356 детей, 4–11 лет	Арахис	ЕПИТ, 250 мкг белка арахиса	12 месяцев	Десенсибилизация	Процент участников, которые смогли увеличить дозу арахиса до ≥ 300 мг или ≥ 1000 мг или более, побочные эффекты, такие как кожные реакции и анафилактические реакции
Takaoka с соавт., 2019 [57]	Япония	33 детей, медиана возраста 6 лет	Куриное яйцо	ОИТ с низкоаллергенными печеньями (79–110 мг белка яйца)	4 месяца	Десенсибилизация	Процент «хорошо ответивших» пациентов (тех, кто прошел пищевую пробу без аллергии на 2 г вареного яичного белка), частота побочных реакций

ОИТ, оральная иммунотерапия; ЕПИТ, эпикутанная иммунотерапия; sIgE, специфический иммуноглобулин E.

проб при поливалентной аллергии в отделении реанимации. Оно реализуется коллективом специалистов на базе ГБУЗ ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ.

Существует определенная доказательная база, говорящая о том, что ОИТ вызывает десенсибилизацию у многих пациентов, проходящих лечение, а у части из них может наступить ремиссия

аллергии. Однако долгосрочная устойчивость ремиссии остается неопределенной и варьируется у разных пациентов. Несмотря на эффективность ОИТ в увеличении толерантности к аллергену, влияние на пациент-ориентированные исходы, такие как качество жизни, остается недостаточно изученным. По-прежнему нет полного понимания, улучшает ли ОИТ качество жизни пациентов

получающих терапию. В метаанализе по данным 12 РКИ, опубликованном в журнале The Lancet, было отмечено, что, хотя ОИТ, проводимая пациентам с аллергией на арахис, эффективно повышает порог реакции на аллерген в контролируемых клинических условиях, это не приводит к уменьшению частоты аллергических реакций и анафилаксии в реальной жизни [43]. Наоборот, исследование продемонстрировало, что ОИТ увеличивает относительный риск анафилаксии (RR 3.12) и применение адреналина (RR 2.21) по сравнению с элиминацией аллергена или плацебо. Это подчеркивает противоречие между достигнутой десенсибилизацией и реальными клиническими результатами, такими как частота аллергических реакций. Кроме того, результаты исследования показали, что ОИТ не приводит к улучшению качества жизни пациентов. Этот вывод сделан на основании анализа двух РКИ, использовавших анкеты для оценки качества жизни родителей и детей (FAQLQ). Полученные данные свидетельствуют, что не было значимых различий в улучшении качества жизни между пациентами, получавшими ОИТ, и контрольной группой, которая находилась на элиминационном режиме.

Несмотря на наличие ряда валидированных инструментов для оценки качества жизни, специально разработанных для пациентов с ПА, их использование в РКИ остается непоследовательным, а когда они применяются, это происходит не с той же тщательностью, как для оценки клинических исходов и исходов, нацеленных на оценку безопасности интервенции. В частности, несколько крупных исследований сообщали только об изменениях качества жизни в группе активного лечения, не сравнивая эти изменения с группой плацебо [44]. Этот аспект весьма важен, так как участие в РКИ само по себе может приносить значительные преимущества за счет так называемого плацебо-эффекта.

На сегодняшний день лишь крайне малое число рандомизированных плацебо-контролируемых исследований предоставили данные о сравнении показателей качества жизни после лечения между активной и плацебо группами [45]. При этом все больше данных говорит о том, что клинические состояния (непосредственно нативная ПА, десенсибилизация без ремиссии и ремиссия), а также способность свободно употреблять аллерген без ограничений, тесно связаны с качеством

жизни при пищевой аллергии [46]. Также было установлено, что количество и частота употребления аллергена могут оказывать влияние на показатели качества жизни. В клиническом исследовании PPOIT-003 по ОИТ арахиса у детей, находившихся в ремиссии и способных свободно употреблять арахис, наблюдалось значительное улучшение качества жизни через 12 месяцев после завершения лечения по сравнению с теми, кто был десенсибилизирован, но вынужден был продолжать ежедневный прием фиксированной дозы аллергена [46].

ГАРМОНИЗАЦИЯ ИСХОДОВ В ИССЛЕДОВАНИЯХ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

COS представляют собой стандартизированные наборы исходов, которые следует измерять и представлять во всех клинических исследованиях конкретного заболевания или состояния [5]. Эти наборы включают наиболее важные и релевантные результаты, которые имеют значение как для исследователей, так и для пациентов. COS играют ключевую роль в обеспечении сопоставимости и согласованности данных между разными исследованиями, что в конечном итоге улучшает качество медицинских решений и клинической практики.

Необходимость разработки и внедрения COS обусловлена несколькими важными факторами. Прежде всего, они позволяют исследователям сравнивать и объединять данные из различных исследований, поскольку все исследования используют одни и те же ключевые исходы. Это особенно важно для проведения метаанализов и систематических обзоров, которые формируют основу для клинических рекомендаций. Без стандартного набора исходов результаты отдельных исследований могут быть трудно сопоставимы, что усложняет создание надежной доказательной базы.

Кроме того, COS помогают предотвратить смещение публикации, когда исследователи могут выбирать для публикации только те результаты, которые оказались статистически значимыми или интересными, игнорируя другие важные данные [34]. COS также помогает убедиться в том, что все ключевые исходы будут измерены и представлены, что улучшает качество отчетности и снижает риск искажения информации.

Еще одной важной причиной для внедрения COS является ориентированность на пациента

и включение пациента в процесс принятия решений. COS обычно разрабатываются с участием не только исследователей, но и пациентов, клиницистов и других заинтересованных сторон. Это гарантирует, что в исследования будут включены исходы, которые имеют наибольшее значение для пациентов, такие как качество жизни, функциональные способности и другие аспекты, напрямую влияющие на благополучие людей. Включение пациент-ориентированных показателей помогает лучше понять, как лечение влияет на повседневную жизнь пациентов [47].

Разработка COS для РКИ аллергических заболеваний активно развивается. Наверное, самой проработанной нозологией является атопический дерматит. Разработка COS для экземы, или атопического дерматита, была проведена в рамках международной инициативы «гармонизация методов оценки исходов для экземы» (HOME), начатой в 2010 году. Цель этой инициативы заключалась в создании стандартизированного набора исходов, который можно было бы использовать во всех клинических испытаниях атопического дерматита. COS для атопического дерматита включает основные исходы, которые необходимо измерять, и рекомендует конкретные инструменты для оценки этих исходов [48].

На первых этапах разработчики COS сосредоточились на определении того, какие аспекты заболевания должны быть измерены в РКИ. Основными исходами были выбраны: клинические симптомы (например, зуд и потеря сна), клинические признаки (воспаление кожи), качество жизни, а также долгосрочный контроль заболевания. Важной особенностью этого процесса было участие пациентов, что позволило сделать COS более ориентированным на их нужды, учитывая не только медицинские, но и психологические и социальные аспекты заболевания [48].

Для каждого из основных исходов были выбраны соответствующие инструменты их измерения. Например, для оценки симптомов была выбрана шкала, ориентированная на пациента мера оценки экземы (РОЕМ), которая доказала свою валидность и надежность в различных исследованиях. Для оценки клинических признаков был рекомендован индекс площади и тяжести экземы (EASI), а для измерения качества жизни — индекс качества жизни в дерматологии (DLQI) и его версии для детей и младенцев (CDLQI и IDQoL). Эти ин-

струменты позволяют стандартизировать результаты клинических испытаний, улучшая возможность сопоставления данных и их последующего анализа [49, 50].

Процессы разработки COS для исследований ПА были инициированы сравнительно недавно. Так, в 2022 году были опубликованы результаты проекта по эозинофильному эзофагиту (ЭоЭ). Создание COS стало необходимым шагом ввиду значительной гетерогенности в оценке исходов исследований и отсутствия согласованных показателей, которые можно было бы использовать для сравнения эффективности различных подходов к терапии. COS для ЭоЭ, получивший название COREOS, был разработан в сотрудничестве с международными экспертами, включая гастроэнтерологов, аллергологов, патоморфологов, диетологов и пациентов.

В ходе разработки COS для ЭоЭ были выделены четыре ключевых домена исходов, которые должны учитываться в каждом исследовании: гистопатология, эндоскопия, симптомы, сообщаемые пациентами, и качество жизни, специфичное для ЭоЭ. Эти исходы были выбраны как наиболее важные для оценки эффективности лечения. Например, гистологические изменения, такие как количество эозинофилов в тканях пищевода, и эндоскопические показатели, такие как балл по шкале эндоскопической оценки референса ЭоЭ (EREFS), играют важную роль в определении активности заболевания. Одновременно с этим, субъективные данные, такие как улучшение симптомов дисфагии и повышение качества жизни, также были признаны критически важными для пациентов, что подчеркивает необходимость учитывать не только биомаркеры, но и пациент-ориентированные исходы в клинических исследованиях [51].

Разработка COS для исследований ПА была инициирована в рамках международного исследования «основные меры оценки исходов для пищевой аллергии» (COMFA). Основная цель этого проекта заключалась в стандартизации исходов для клинических испытаний и наблюдательных исследований, направленных на оценку интервенционных тактик при IgE-опосредованной ПА. Исследование проводилось по методу Делфийского консенсуса, в котором приняли участие представители разных заинтересованных сторон: пациенты, страдающие ПА, и члены их семей, представители медицинского сообщества и исследователи. Это позволило разра-

Таблица 2. **Исходы и их определения, использовавшиеся в рамках консенсусного процесса основные меры оценки исходов для пищевой аллергии (COMFA) [52]**Table 2. **Outcomes and their definitions used in the Core Outcomes for Food Allergy (COMFA) consensus process [52]**

Исход	Определение исхода
Приверженность	Степень, с которой человек следует согласованному лечению пищевой аллергии (например, прием лекарств, следование диете и (или) соблюдение/изменение образа жизни).
Сопутствующие аллергические заболевания	Возникновение новых сопутствующих аллергических заболеваний или изменение степени контроля над существующими сопутствующими аллергическими заболеваниями, такими как эозинофильный эзофагит, экзема, астма, аллергический ринит и т. д., с или без воздействия пищи, содержащей причинно-значимый аллерген.
Аллергические симптомы	Возникновение и частота проявлений аллергических симптомов (покалывание и зуд; возвышающиеся зудящие волдыри (крапивница); отек лица, губ (ангиоотек), горла и других частей тела; трудности при глотании; свистящее дыхание (визинг) или одышка; охрипший голос; ощущение головокружения, помутнения сознания, тошноты или рвоты, дисфагия; боли в животе или диарея; анафилаксия; проявления аллергического ринита, такие как насморк (ринит), зуд в глазах (аллергический конъюнктивит), связанные с преднамеренным или непреднамеренным употреблением пищи, содержащей причинно-значимый аллерген.
Десенситизация	Способность употреблять (в результате вмешательства) заранее определенное количество пищи, содержащей триггерный аллерген без аллергических симптомов, которые беспокоят человека с пищевой аллергией. <i>(Этот результат может быть оценен либо в определенный момент времени, либо в нескольких точках времени, непрерывно.)</i>
Экономическое влияние	Финансовые последствия, связанные с расходами на лекарства, продукты питания и расходы, не связанные со здоровьем, вследствие пищевой аллергии. Частота посещения специалистов здравоохранения (например, врача, психотерапевта, психолога), приема препаратов экстренной помощи, посещение больницы или вызова скорой медицинской помощи, включая альтернативную медицину (например, иглотерапевты, натуропаты); косвенные затраты (потеря времени, потеря продуктивности и дополнительные издержки вследствие пищевой аллергии); затраты системы здравоохранения.
Поведение в рамках лечения пищевой аллергии	Степень уверенности, мотивации и существующих знаний способных помочь справиться с пищевой аллергией (способность говорить об аллергии в ресторанах, носить с собой препараты экстренной помощи (такие как адреналин, антигистаминные препараты, ингаляционные стероиды)).
Психологические переживания, связанные с пищевой аллергией	Тревоги (включая фобии), страх, связанный с пищевой аллергией.
Личные и семейные аспекты	Включая, но не ограничиваясь приемом пищи, совместным приготовлением еды, включая влияние на людей, которые живут с человеком с пищевой аллергией; влияние на друзей, сохранение и возможность заводить новые знакомства, строить романтические и личные отношения, участвовать в общественной жизни. Влияние пищевой аллергии на людей, живущих с человеком с пищевой аллергией; отношения внутри семьи и с друзьями.
Ремиссия/устойчивое отсутствие реакции	Способность безопасно употреблять (без ограничений) пищу, содержащую причинно-значимый аллерген.
Работа, учеба и отдых	Воздействие пищевой аллергии на работу, учебу, посещение, участие и вовлеченность в различные активности.
Удовлетворенность вмешательством (лечением)	Степень, с которой вмешательство (под этим понимается любой вид лечения) оправдало ожидания человека с пищевой аллергией и тех, кто обеспечивает уход за ним, членов семей.
Стигма	Страхи или опыт дискриминации, буллинга, исключения из каких-либо активностей, игнорирования работодателем/в школе/детском саду/университете, медицинским работником, социальной группой, семьей/друзьями/соседями и другими.
Достижение первоначальных ожиданий от вмешательства (лечения)	Степень, с которой будут достигнуты ожидания (убеждения) от вмешательства (лечения) или от интервенций в рамках системы здравоохранения.
Качество жизни	Восприятие человеком своего положения в жизни в культуральном контексте и в отношении системы ценностей, в которых он живет, а также в связи с его целями, ожиданиями, стандартами и заботами. Это обобщенный термин, охватывающий как минимум физическое, психическое и социальное здоровье.

ботать унифицированный набор ключевых исходов, которые должны измеряться и сообщаться в каждом исследовании, касающемся ПА [52].

Процесс разработки начался с систематического обзора литературы, в ходе которого была составлена исходная версия списка исходов, который затем был сокращен до 14 исходов, представленных для голосования в рамках консенсусного процесса (таблица 2). Аллергические симптомы и качество жизни были признаны ключевыми для включения в качестве конечных точек во все исследования ПА, поскольку они отражают непосредственное воздействие аллергии на пациента и его повседневную жизнь.

Другие важные исходы, такие как десенсибилизация и ремиссия, не достигли порогового уровня согласия для включения в основной набор, но были признаны значимыми и рекомендованы для рассмотрения в отдельных исследованиях. Важно отметить, что результаты исследования COMFA также подчеркивают необходимость обязательного учета нежелательных явлений, таких как побочные эффекты и анафилаксия, в клинических испытаниях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПА остается серьезной проблемой общественного здравоохранения, особенно в детской популяции. Основной метод лечения на сегодняшний день заключается в элиминации аллергенов, однако данный подход оказывает значительное

влияние на качество жизни пациентов и их семей. В связи с этим современные стратегии лечения, такие как оральная, эпикутанная и сублингвальная иммунотерапии, предлагают перспективные альтернативы, хотя требуют дальнейшего совершенствования для повышения безопасности и эффективности. Внедрение новых методов, таких как использование моноклональных антител (например, омализумаба), также открывает новые горизонты в терапии ПА.

Важнейшим шагом для улучшения качества проводимых клинических исследований по лечению ПА является стандартизация исходов. Использование COS позволяет не только улучшить качество исследований, но и сделать их результаты более сопоставимыми и применимыми на практике. COS способствуют учету важнейших исходов, включая симптомы аллергии, качество жизни пациентов и побочные эффекты терапии, что особенно важно в условиях разнообразных методов лечения и гетерогенности клинических данных.

Для дальнейшего прогресса в лечении ПА необходимы дополнительные исследования, направленные на улучшение существующих методов терапии, а также на разработку новых подходов, которые будут учитывать как клинические, так и психосоциальные аспекты заболевания. Особое внимание должно быть уделено тем исходам, которые были определены как критически важные в рамках осуществленных COS процессов.

REFERENCES

1. Sicherer S.H., Sampson H.A. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141 (1): 41–58.
2. Muraro A., de Silva D., Halken S., et al. Managing food allergy: GA(2)LEN guideline 2022. *World Allergy Organ J.* 2022; 15 (9): 100687.
3. Yamamoto-Hanada K., Pak K., Iwamoto S., Konishi M., Saito-Abe M., Sato M., Miyaji Y., Mezawa H., Nishizato M., Yang L., Kumasaka N., Ohya Y.; Japan Environment and Children's Study (JECS) Group. Parental stress and food allergy phenotypes in young children: A National Birth Cohort (JECS). *Allergy.* 2024 Jul;79(7):1881-1892. <https://doi.org/10.1111/all.16035>.
4. Lloyd M., Patel N., Munblit D., Tang M.L.K. Endpoints and Outcomes After Immunotherapy for Food Allergy: What Is Meaningful for Patients? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023; 11 (4): 998–1007.
5. Williamson P.R., Altman D.G., Bagley H., et al. The COMET Handbook: version 1.0. *Trials.* 2017; 18 (Suppl 3): 280.
6. Kim J.F., McCleary N., Nwaru B.I., Stoddart A., Sheikh A. Diagnostic Accuracy, Risk Assessment, and Cost-effectiveness of Component-resolved Diagnostics for Food Allergy: A Systematic Review. *Allergy.* 2018; 73 (8): 1609–1621.
7. Contributors W., Joint Task Force on Practice Parameters R. Anaphylaxis — a 2020 Practice Parameter Update, Systematic Review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2020; 145 (4): 1082–1123.
8. Spolidoro G.C.I., Amera Y.T., Ali M.M., et al. Frequency of food allergy in Europe: An updated systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2023; 78 (2): 351–368.
9. Panesar S.S., Javad S., Silva Dd, et al. The Epidemiology of Anaphylaxis in Europe: A Systematic Review. *Allergy.* 2013; 68 (11): 1353–1361.

10. Wang Y., Allen K.J., Suaini N.H.A., McWilliam V., Peters R.L. The Global Incidence and Prevalence of Anaphylaxis in Children in the General Population: A Systematic Review. *Allergy*. 2019; 74 (6): 1063–1080.
11. Tsakok T., Marrs T., Mohsin M., et al. Does Atopic Dermatitis Cause Food Allergy? A systematic Review. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016; 137 (4): 1071–1078.
12. Suaini N.H.A., Wang Y., Soriano V.X., et al. Genetic Determinants of Paediatric Food Allergy: A Systematic Review. *Allergy*. 2019; 74 (9): 1631–1648.
13. Skjerven H.O., Lie A., Vettukattil R., et al. Early food intervention and skin emollients to prevent food allergy in young children (PreventADALL): a factorial, multicentre, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2022; 399 (10344): 2398–2411.
14. Silva Dd, Geromi M., Halken S., et al. Primary Prevention of Food Allergy in Children and Adults: Systematic Review. *Allergy*. 2014; 69 (5): 581–589.
15. Vazquez-Ortiz M., Angier E., Blümchen K., et al. Understanding the Challenges Faced by Adolescents and Young Adults With Allergic Conditions: A Systematic Review. *Allergy*. 2020; 75 (8): 1850–1880.
16. Epstein-Rigbi N., Goldberg M.R., Levy M.B., Nachshon L., Elizur A. Quality of Life of Children Aged 8-12 Years Undergoing Food Allergy Oral Immunotherapy: Child and Parent Perspective. *Allergy*. 2020; 75 (10): 2623–2632.
17. Scurlock A.M., Jones S.M. Advances in the Approach to the Patient With Food Allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018; 141 (6): 2002–2014.
18. Muraro A., Agache I., Clark A., et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: Managing Patients With Food Allergy in the Community. *Allergy*. 2014; 69 (8): 1046–1057.
19. Crestani E., Harb H., Charbonnier L.-M., et al. Untargeted Metabolomic Profiling Identifies Disease-Specific Signatures in Food Allergy and Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020; 145 (3): 897–906.
20. Mortz C.G. A Randomized, Double-blind Placebo-controlled Study on the Efficacy of Omalizumab on Food Allergy Threshold in Children With Severe Food Allergy. *Allergy*. 2024; 79 (4): 964–976.
21. Sampath V., Sindher S., Alvarez-Pinzon A.M., Nadeau K. Can Food Allergy Be Cured? What Are the Future Prospects? *Allergy*. 2019; 75 (6): 1316–1326.
22. Greenhawt M., Sindher S.B., Wang J., et al. Phase 3 Trial of Epicutaneous Immunotherapy in Toddlers with Peanut Allergy. *N Engl J Med*. 2023; 388 (19): 1755–1766.
23. Leung D.Y., Guttman-Yassky E. Deciphering the Complexities of Atopic Dermatitis: Shifting Paradigms in Treatment Approaches. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014; 134 (4): 769–779.
24. Narisety S.D., Frischmeyer-Guerrerio P.A., Keet C.A., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of sublingual versus oral immunotherapy for the treatment of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135 (5): 1275–1282 e1-6.
25. Keet C.A., Frischmeyer-Guerrerio P.A., Thyagarajan A., et al. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129 (2): 448–455, e1-5.
26. Togias A., Cooper S., Acebal M.L., et al. Addendum Guidelines for the Prevention of Peanut Allergy in the United States: Report of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases — sponsored Expert Panel. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017; 139 (1): 29–44.
27. Wood R.A., Togias A., Sicherer S.H., et al. Omalizumab for the Treatment of Multiple Food Allergies. *N Engl J Med*. 2024; 390 (10): 889–899.
28. Sun H., Como P., Downey L.C., Murphy D., Ariagno R.L., Rodriguez W.J. Infant Formula and Neurocognitive Outcomes: Impact of Study End-Point Selection. *Journal of Perinatology*. 2015; 35 (10): 867–874.
29. Coleman R.L., Beck J.T., Baranda J., et al. The Use of Patient-Reported Outcome Measures in Phase I Oncology Clinical Trials. *Oncology*. 2021; 99 (7): 444–453.
30. D'Souza A., Hari P., Pasquini M.C., Jacobsen K.K., Flynn K.E. Baseline Patient-Reported Outcomes in Light-Chain Amyloidosis Patients Enrolled on an Interventional Clinical Trial. *Amyloid*. 2019; 26 (sup1): 87–88.
31. Taylor A.M., Phillips K., Patel K.V., et al. Assessment of Physical Function and Participation in Chronic Pain Clinical Trials: IMMPACT/OMERACT Recommendations. *Pain*. 2016; 157 (9): 1836–1850.
32. Gianola S., Castellini G., Corbetta D., Moja L. Rehabilitation Interventions in Randomized Controlled Trials for Low Back Pain: Proof of Statistical Significance Often Is Not Relevant. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2019; 17 (1).
33. Gorst S.L., Prinsen C.A., Salcher-Konrad M., Matvienko-Sikar K., Williamson P., Terwee C.B. Methods Used in the Selection of Instruments for Outcomes Included in Core Outcome Sets Have Improved Since the Publication of the COSMIN/COMET Guideline. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2020; 125: 64–75.

34. Kirkham J.J., Altman D.G., Chan A.W., Gamble C., Dwan K., Williamson P. Outcome Reporting Bias in Trials: A Methodological Approach for Assessment and Adjustment in Systematic Reviews. *BMJ*. 2018; k3802.
35. Ioannidis J.P.A., Caplan A.L., Dal-Ré R. Outcome Reporting Bias in Clinical Trials: Why Monitoring Matters. *BMJ*. 2017; j408.
36. Schilsky R.L. Moving From Evaluation to Value in Cancer Care. *Clinical Cancer Research*. 2015; 21 (5): 947–949.
37. Clair C.O.S., Papadopoulos E.J. Considerations in the Assessment of Clinical Benefit With a Focus on Pain: A Regulatory Perspective. *Neurotherapeutics*. 2020; 17 (3): 770–773.
38. Gargon E., Gurung B., Medley N., et al. Choosing Important Health Outcomes for Comparative Effectiveness Research: A Systematic Review. *Plos One*. 2014; 9 (6): e99111.
39. Sim K., Mijakoski D., Stoleski S., et al. Outcomes for clinical trials of food allergy treatments. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020; 125 (5): 535–542.
40. Rodriguez Del Rio P., Alvaro-Lozano M., Arasi S., et al. Evaluation of clinical outcomes of efficacy in food allergen immunotherapy trials, COFAITH EAACI task force. *Allergy*. 2024; 79 (4): 793–822.
41. Burks A.W., Sampson H.A., Plaut M., Lack G., Akdis C.A. Treatment for food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141 (1): 1–9.
42. Plaut M., Sawyer R.T., Fenton M.J. Summary of the 2008 National Institute of Allergy and Infectious Diseases — US Food and Drug Administration Workshop on Food Allergy Clinical Trial Design. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124 (4): 671–678 e1.
43. Chu D.K., Wood R.A., French S., et al. Oral immunotherapy for peanut allergy (PACE): a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *Lancet*. 2019; 393 (10187): 2222–2232.
44. Dunn Galvin A., Fleischer D.M., Campbell D.E., et al. Improvements in Quality of Life in Children Following Epicutaneous Immunotherapy (EPIT) for Peanut Allergy in the PEPITES and PEOPLE Studies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021; 9 (1): 216–224 e1.
45. Dunn Galvin A., Lloyd M., Hsiao K.C., Tang M.L.K., PPOIT-001 study team. Long-term benefit of probiotic peanut oral immunotherapy on quality of life in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021; 9 (12): 4493–4495 e1.
46. Loke P., Orsini F., Lozinsky A.C., et al. Probiotic peanut oral immunotherapy versus oral immunotherapy and placebo in children with peanut allergy in Australia (PPOIT-003): a multicentre, randomised, phase 2b trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022; 6 (3): 171–184.
47. Schmitt J., Apfelbacher C., Spuls P.I., et al. The Harmonizing Outcome Measures for Eczema (HOME) roadmap: a methodological framework to develop core sets of outcome measurements in dermatology. *J Invest Dermatol*. 2015; 135 (1): 24–30.
48. Williams H.C., Schmitt J., Thomas K.S., et al. The HOME Core outcome set for clinical trials of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2022; 149 (6): 1899–1911.
49. Schmitt J., Langan S., Deckert S., et al. Assessment of clinical signs of atopic dermatitis: a systematic review and recommendation. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132 (6): 1337–1347.
50. Chalmers J.R., Simpson E., Apfelbacher C.J., et al. Report from the fourth international consensus meeting to harmonize core outcome measures for atopic eczema/dermatitis clinical trials (HOME initiative). *Br J Dermatol*. 2016; 175 (1): 69–79.
51. Collaborators C., Ma C., Schoepfer A.M., et al. Development of a core outcome set for therapeutic studies in eosinophilic esophagitis (COREOS). *J Allergy Clin Immunol*. 2022; 149 (2): 659–670.
52. Demidova A., Drewitz K.P., Kimkool P., et al. Core Outcome Set for IgE-mediated food allergy clinical trials and observational studies of interventions: International Delphi consensus study ‘COMFA’. *Allergy*. 2024; 79 (4): 977–989.
53. Cohen C.G., Zhao W.W., Ke D., et al. Elevated Cow’s Milk-Specific IgE Levels Prior to Oral Immunotherapy Decrease the Likelihood of Reaching the Maintenance Dose. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022; 10(1): 215–221 e2.
54. Maeda M., Imai T., Ishikawa R., et al. Effect of oral immunotherapy in children with milk allergy: The ORIMA study. *Allergol Int*. 2021; 70 (2): 223–228.
55. Palosuo K., Karisola P., Savinko T., Fyhrquist N., Alenius H., Makela M.J. A Randomized, Open-Label Trial of Hen’s Egg Oral Immunotherapy: Efficacy and Humoral Immune Responses in 50 Children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021; 9 (5): 1892–1901 e1.
56. Fleischer D.M., Greenhawt M., Sussman G., et al. Effect of Epicutaneous Immunotherapy vs Placebo on Reaction to Peanut Protein Ingestion Among Children With Peanut Allergy: The PEPITES Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019; 321 (10): 946–955.
57. Takaoka Y., Maeta A., Takahashi K., et al. Effectiveness and Safety of Double-Blind, Placebo-Controlled, Low-Dose Oral Immunotherapy with Low Allergen Egg-Containing Cookies for Severe Hen’s Egg Allergy: A Single-Center Analysis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019; 180 (4): 244–249.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Данный научно-практический проект в сфере медицины по соглашению № 2012-6/22 проводится при финансовой поддержке Автономной некоммерческой организации «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении».

FINANCING SOURCE

This project in the field of medicine, under agreement No. 2012-6/22, is being carried out with the financial support of the Autonomous Non-Profit Organization “Moscow Center for Innovative Technologies in Healthcare”.

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Федорова Л. А. — оценка и редактирование текста.

Петрова Ю. В. — оценка и редактирование текста.

Левина Д. М. — оценка и редактирование текста.

Корсунский И. А. — оценка и редактирование текста.

Корсунский А. А. — оценка и редактирование текста.

Мунблит Д. Б. — разработка концепции, формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач, подготовка и создание, оценка и редактирование текста, принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант, утверждение окончательного варианта статьи.

THE AUTHOR'S CONTRIBUTION TO THE WORK

Lyudmila A. Fedorova — text evaluation and editing.

Yulia V. Petrova — text evaluation and editing.

Daria M. Levina — text evaluation and editing.

Ilya A. Korsunsky — text evaluation and editing.

Anatoly A. Korsunsky — text evaluation and editing.

Daniil B. Munblit — concept development, idea formation; formulation and development of key goals and objectives, preparation and creation, text evaluation and editing, taking responsibility for all aspects of the work, ensuring the integrity of all parts of the article and its final version, approval of the final version of the article.

Реинтродукция исключенных пищевых триггеров как важный этап ведения пациентов с пищевой аллергией

REV — обзорная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-3-19-29>

УДК 616-08-031.81

Дата поступления: 23.07.2024

Дата принятия: 31.08.2024

Дата публикации: 30.09.2024

**Галимова А. А., Макарова С. Г.***ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119296, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1, г. Москва, Россия***Галимова Альбина Альбертовна** — младший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии и нутрициологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, ORCID ID: 0000-0002-6701-3872, e-mail: albina86@yandex.ru.**Макарова Светлана Геннадиевна** — д. м. н., доцент, заместитель директора по научной работе ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, ORCID ID: 0000-0002-3056-403X, e-mail: sm27@yandex.ru.

Аннотация

Актуальность. Несмотря на активное изучение механизмов пищевой аллергии (ПА), основным подходом к ведению пациентов с этой патологией остается полное исключение причинно-значимых аллергенов из рациона на определенный период. В то же время постоянно поднимается вопрос о необходимости своевременного повторного введения в рацион исключенных из питания значимых пищевых триггеров, что важно как с точки зрения поддержания оральной толерантности, так и в отношении снижения таких негативных эффектов длительной элиминационной диеты, как нарушение пищевого статуса и пищевого поведения, а также финансового бремени на семью. В то же время четких рекомендаций по реинтродукции (обратному введению в рацион) ранее исключенных пищевых продуктов до недавнего времени не существовало. В отношении аллергии к белкам коровьего молока (АБКМ) такие рекомендации даны 2023 году — в согласительном документе Всемирной аллергологической организации (WAO) — DRACMA.

Цель. Целью данного обзора является изложение современных подходов к реинтродукции пищевых аллергенов в рацион пациентов с пищевой аллергией, а также оценка различных протоколов реинтродукции, включая те, которые применяются при аллергии к белкам коровьего молока (АБКМ).

Материалы и методы. Настоящий обзор представляет собой краткое изложение современных подходов к реинтродукции пищевых аллергенов в рацион, в том числе при различных формах пищевой аллергии — как IgE-опосредованных, так и не-IgE-опосредованных, рассмотрены преимущества различных протоколов ведения пациентов. Особое внимание уделено АБКМ как одной из наиболее распространенных проявлений ПА у детей.

Результаты. Анализ современных подходов продемонстрировал, что современные рекомендации, касающиеся реинтродукции аллергенов, включая те, которые представлены в документе Всемирной аллергологической организации — DRACMA для аллергии на белки коровьего молока, позволяют обеспечить более персонализированный и безопасный подход к реинтродукции аллергенов, что способствует снижению рисков и поддержанию пищевой толерантности.

Заключение. Введение новых рекомендаций по реинтродукции пищевых аллергенов является важным шагом в ведении пациентов с пищевой аллергией. Данные рекомендации позволяют обеспечить более персонализированный подход к лечению пациентов с пищевой аллергией, в том числе к белкам коровьего молока, что снижает риски, связанные с повторным введением аллергенов в рацион, а также способствует уменьшению негативных эффектов элиминационных диет и поддержанию пищевой толерантности у пациентов, что особенно важно для детей с ПА.

Ключевые слова: пищевая аллергия, аллергия к белкам коровьего молока, дети, реинтродукция, толерантность

Конфликт интересов:

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

Для цитирования: Галимова А.А., Макарова С.Г. Реинтродукция исключенных пищевых триггеров как важный этап ведения пациентов с пищевой аллергией. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2024; 22 (3): 19–29. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-3-19-29>

Для корреспонденции:

Галимова Альбина Альбертовна, младший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии и нутрициологии, врач аллерголог-иммунолог отделения стационар-замещающих технологий ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России.

Адрес: 119296, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1, Россия.

E-mail: albina86@yandex.ru.

For correspondence:

Albina Albertovna Galimova, junior researcher at the Laboratory of Clinical Immunology and Nutritional Science of National Medical Research Center of Children's Health.

Address: 119296, Moscow, Lomonosovsky Prospect, 2, bldg. 1, Russia.

E-mail: albina86@yandex.ru.

Reintroduction of excluded food triggers as a crucial step in managing patients with food allergies

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-3-19-29>

Date of receipt: 23.07.2024

Date of acceptance: 31.08.2024

Date of publication: 30.09.2024

Albina A. Galimova, Svetlana G. Makarova

National Medical Research Center of Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation, 119296, Lomonosovskiy Prospekt, 2, building 1, Moscow, Russia

Albina Albertovna Galimova — Junior Researcher at the Laboratory of Clinical Immunology and Nutritional Science of National Medical Research Center of Children's Health, ORCID ID: 0000-0002-6701-3872, e-mail: albina86@yandex.ru.

Svetlana Gennadyevna Makarova — Dr. Sci., Professor, Deputy Director of National Medical Research Center of Children's Health. ORCID ID: 0000-0002-3056-403X, e-mail: sm27@yandex.ru.

Abstract

Introduction. Despite active research into the mechanisms of food allergies (FA), the main approach to managing patients with this condition remains the complete exclusion of causative allergens from the diet for a certain period. At the same time, the question of timely reintroduction of excluded food triggers into the diet is frequently raised, which is important both for maintaining oral tolerance and reducing the negative effects of long-term elimination diets, such as nutritional and eating behavior disorders, as well as financial burdens on families. However, clear recommendations on the reintroduction of previously excluded foods have not existed until recently. Regarding cow's milk protein allergy (CMPA), such recommendations were provided in 2023 in the consensus document of the World Allergy Organization (WAO) — DRACMA.

Aim. The aim of this review is to present current approaches to the reintroduction of food allergens into the diets of patients with food allergies and to evaluate various reintroduction protocols, including those used for cow's milk protein allergy (CMPA).

Material and methods. This review provides a concise summary of current approaches to reintroducing food allergens into the diet, covering both IgE-mediated and non-IgE-mediated forms of food allergy. The advantages of different patient management protocols are discussed, with special attention given to CMPA as one of the most common manifestations of FA in children.

Results. An analysis of modern approaches has demonstrated that modern recommendations regarding the reintroduction of allergens, including those presented in the document of the World Allergological Organization — DRACMA for allergy to cow's milk proteins, allow for a more personalized and safe approach to the reintroduction of allergens, which helps reduce risks and maintain food tolerance.

Conclusions. The introduction of new guidelines for the reintroduction of food allergens is an important step in managing patients with food allergies. These recommendations provide a more personalized approach to treating food-allergic patients, including those with cow's milk protein allergy, reducing the risks associated with reintroducing allergens into the diet. They also help to mitigate the negative effects of elimination diets and maintain oral tolerance in patients, which is particularly important for children with FA.

Keywords: food allergy, cow's milk allergy, children, reintroduction, tolerance

Competing interests:

The authors declare that they have no competing interests.

For citation: Galimova A.A., Makarova S.G. Reintroduction of excluded food triggers as a crucial step in managing patients with food allergies. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2024; 22(3): 19–29. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-3-19-29>

ВВЕДЕНИЕ. Пищевая аллергия (ПА) представляет собой серьезную и широко распространенную проблему здравоохранения во всем мире. Распространенность ПА, установленной на основании анамнеза и аллергологического обследования, варьирует в зависимости от используемых диагностических критериев, методологических подходов и может колебаться в диапазоне от 0,3 до 6% [1, 2]. Наиболее распространенной и сложной для ведения у младенцев и детей младшего воз-

раста является аллергия на белки коровьего молока (АБКМ). Несмотря на растущее количество исследований в области диагностики, лечения и поиска способов снижения чувствительности к некоторым пищевым аллергенам, основным методом лечения ПА остается полное исключение причинно-значимого аллергена из рациона на определенный срок [2, 3, 4]. После отрицательной пищевой провокационной пробы пациентам рекомендуется повторно ввести продукт в свой повсе-

дневный рацион [2, 4]. Периодическое проведение пищевой провокационной пробы важно, поскольку это помогает сократить ненужные диетические ограничения и способствует поддержанию оральной толерантности. Однако после завершения элиминационной диеты остаются вопросы о безопасном и эффективном ведении пациентов на этапе расширения рациона. Примечательно, что, несмотря на отрицательный результат пищевой провокационной пробы, до 44 % детей не могут успешно повторно ввести в рацион ранее исключенный продукт в полном возрастном объеме [5–7]. Причинами неудач повторного введения продукта у детей могут быть нетипичные симптомы во время реинтродукции, страх повтора аллергической реакции, неуверенность в результате провокационной пробы, а также сформировавшиеся особенности пищевого поведения [5, 7–9].

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ С АБКМ

Согласно последним рекомендациям Всемирной аллергологической ассоциации (World Allergy Organization, WAO) для диагностики и лечения предполагаемой легкой или среднетяжелой АБКМ рекомендовано использовать поэтапный подход, включающий элиминационную диету и повторное введение в рацион причинно-значимого белка (в англоязычной литературе используется термин **reintroduction**) как на диагностическом этапе, так и на этапе расширения рациона [10].

Реинтродукция — это процесс повторного введения в рацион пациента продукта, ранее исключенного из-за ПА, после отрицательного результата оральной пищевой провокационной пробы. Этот процесс направлен на подтверждение толерантности к ранее аллергенному продукту и расширение пищевого рациона [10, 11].

АБКМ представляет собой сложную диагностическую задачу, поскольку встречаются как ее гипо-, так и гипердиагностика, обе из которых могут приводить к отрицательным последствиям для здоровья и являются тяжелым финансовым бременем [12]. На первом этапе при подозрении на АБКМ назначается кратковременная диагностическая элиминационная диета, продолжающаяся 2–4 недели. На этот период из рациона ребенка исключаются белки коровьего молока (БКМ) и может быть использован инструмент CoMiss (Cow's Milk-related Symptom Score) для быстрой оценки симптомов связанных с употре-

блением молока. CoMiss — это оценочная шкала, которая учитывает кожные, желудочно-кишечные и респираторные симптомы. Если симптомы полностью или значительно купированы, проводится этап реинтродукции БКМ. В случае если симптомы не купированы, это может свидетельствовать о возможности исключения АБКМ и необходимости поиска других причин симптомов. При IgE-опосредованной ПА пищевую провокационную пробу необходимо проводить под медицинским наблюдением, в то время как при не-IgE-опосредованной форме ПА реинтродукция может осуществляться в домашних условиях. В то же время на диагностическом этапе не рекомендовано проводить пищевую провокационную пробу пациентам с анафилаксией в анамнезе или с синдромом энтероколита, индуцированным пищевыми белками (Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome, FPIES), если нет сомнений в том, что причиной развития аллергической реакции является молоко или конкретный продукт [10].

Если после повторного введения наблюдается возвращение симптомов, диагноз АБКМ подтверждается, и ребенку рекомендуется продолжить соблюдение лечебной безмолочной диеты продолжительностью на 6–12 мес. По истечении срока лечебной элиминационной диеты вновь проводится реинтродукция; в случае отрицательного результата диагноз АБКМ снимается, а молочные продукты возвращаются в рацион. Если же АБКМ подтверждается, пациенту вновь назначается длительная лечебная безмолочная диета, а его состояние продолжает мониториться с возможностью пересмотра рекомендаций через 6–12 мес. [10].

В согласительном документе DRACMA, 2023 [10], впервые даны подробные практические рекомендации по реинтродукции продуктов, содержащих БКМ в рацион. Перед началом реинтродукции необходимо провести тщательную оценку истории заболевания пациента, включая анализ результатов провокационных проб и наличие сопутствующих аллергических заболеваний [10]. Вопрос о сроках для повторного введения молока в рацион после лечебной элиминационной диеты остается дискуссионным, поскольку не проводилось рандомизированного контролируемого исследования для определения этой точки [10].

При контролируемом и безопасном возвращении исключенных ранее продуктов в рацион организм может постепенно развивать толерантность

к пищевым белкам. Считается, что развитие пищевой толерантности модулируется комбинацией дендритных, регуляторных Т- и В-клеток (Treg и Breg), а также участием микробиома и кишечного барьера, что приводит к снижению воспалительных процессов [13, 14]. Breg- и Treg-клетки способствуют выработке таких противовоспалительных цитокинов, как IL-10 и TGF- β , которые играют важную роль в поддержании иммунного гомеостаза, предотвращении аллергической сенсибилизации и способствуют развитию толерантности [15]. Тогда как длительное исключение продукта из рациона может нарушить толерантность и увеличить риск развития аллергических реакций [16].

Считается, что реинтродукция должна быть поэтапной и тщательно контролируемой. Начальные дозы должны быть минимальными, чтобы снизить риск возникновения аллергических реакций [10]. В тех случаях, когда повторное введение причинно-значимого белка проводят в домашних условиях, пациенты и члены их семей должны быть проинформированы о процессе реинтродукции, возможных симптомах аллергии и мерах первой помощи при возникновении реакций. Показано, что обучение помогает снизить тревожность и повысить приверженность пациента к процессу [17].

После успешной реинтродукции продукта рекомендуется продолжать его регулярное употребление для поддержания толерантности [10]. Регулярное наблюдение за пациентом позволяет своевременно выявлять возможные аллергические реакции и корректировать диетотерапию при необходимости. Процесс повторного введения пищевого триггера в рацион должен быть адаптирован к индивидуальным особенностям пациента, включая возраст, тип и тяжесть аллергической реакции, а также наличие других аллергических заболеваний. Индивидуальный подход помогает минимизировать риск и улучшить результаты [10].

Как уже отмечалось, продолжительность лечебной элиминационной диеты составляет не менее 6 мес. или до достижения возраста 9–12 мес. [10, 18]. Сроки элиминации основаны преимущественно на наблюдениях, что многие младенцы с АБКМ формируют толерантность примерно к этому возрасту, особенно при не-IgE-опосредованной ПА. Однако научных данных на эту тему почти нет. По результатам небольшого исследования, 80% с проктоколитом, индуцированным пищевыми белками (Food protein-induced allergic proctocolitis, FPIAP), «пере-

росли» АБКМ к 6,3 мес., что предполагает возможность повторного введения молочных продуктов после 6 мес. [18]. Однако это требует дальнейшего изучения, поскольку одно из крупных исследований продемонстрировало связь FPIAP с повышенным риском развития IgE-опосредованной АБКМ в дальнейшем [20]. Длительные элиминационные диеты, даже при их обоснованном назначении, приводят к тому, что многие пациенты сталкиваются с трудностями при повторном введении в рацион исключенных продуктов [21].

Сроки формирования толерантности при IgE-опосредованной форме ПА могут быть более замедленными, чем при не-IgE-опосредованной ПА. Провокационная пищевая проба для установления толерантности необходима в большинстве случаев пациентам с IgE-опосредованной ПА и FPIES, которые находились на строгой элиминационной диете [10].

На этапе расширения рациона при повторном введении причинно-значимого аллергена после элиминационной диеты, если симптомы возвращаются, рекомендовано продолжить диету еще на 3–6 месяцев. Однако также нет доказательств, подтверждающих данную рекомендацию по продолжительности элиминационной диеты. При сохранении повышенных уровней специфического IgE к причинно-значимым аллергенам реинтродукцию проводят под медицинским наблюдением, особенно при тяжелых симптомах. Для легкой или умеренной не-IgE-опосредованной ПА рекомендуется начинать с небольших объемов аллергена, например, следуя принципам лестницы [21, 23].

Реинтродукция продуктов по принципу «молочной лестницы», используемая для постепенного введения пищевых аллергенов в рацион, становится все более распространенной.

Изначально протокол «молочной лестницы» был создан для ведения пациентов с не-IgE-опосредованной АБКМ. Однако в согласительном документе DRACMA приводится анализ исследований, проведенных в ряде стран, который позволил разработать рекомендации по применению этого протокола при других формах АБКМ [10]. Протокол «лестницы» может быть использован с целью реинтродукции при не-IgE-опосредованной ПА, таких как FPIAP и FPE, а также в некоторых случаях при FPIES (энтероколит, индуцированный пищевыми белками). Кроме того, данный протокол может быть рассмотрен и при

Таблица 1. Повторное введение белков коровьего молока после периода лечебной элиминационной диеты при IgE-опосредованной ПА (адаптировано из Meyer R. et al. [10])

Table 1. Reintroduction of cow's milk proteins after a period of therapeutic elimination diet in IgE-mediated food allergy (adapted from Meyer R. et al. [10])

IgE-опосредованная АБКМ		
	Молочная лестница	Цельное молоко
Условия	- Обычно под наблюдением врача в медицинском учреждении - Отдельные случаи могут быть рассмотрены для реинтродукции дома - Возраст младше 3 лет - Отсутствие анафилаксии или свистящего дыхания от любой причины - Диаметр волдыря менее 8 мм при проведении кожной пробы на молоко	- Обычно под наблюдением врача в условиях медицинского учреждения - По усмотрению врача можно рассмотреть введение молока дома для детей, которые хорошо переносят молоко в выпечке в прошлом и имели только легкие симптомы при употреблении большого объема цельного молока
Плюсы	- До 70 % детей, которые реагируют на цельное молоко, переносят его в выпечке - Высокий шанс на успех - Сводит к минимуму ненужное исключение молока из рациона, когда доступ к пищевым тестам ограничен	- Простой подход - Короткий период - Легко найти продукты
Минусы	- Длительный процесс, требующий больше усилий - Некоторые виды выпечки могут не подходить для маленьких детей - Дети, реагирующие на молоко в выпечке, склонны к более серьезным симптомам и имеют более высокий риск анафилаксии	- Более аллергенная форма молока может вызвать выраженные симптомы - Дети с трудностями при кормлении могут отказаться пробовать новую пищу в условиях медицинского учреждения и ограниченного времени

IgE-опосредованных формах ПА для оценки толерантности и постепенного введения молочного белка в рацион после периода лечебной элиминационной диеты [10]. Основной принцип заключается во введении в рацион аллергенного продукта в термически обработанном виде: вначале — в составе выпечки в небольших количествах, за которыми следуют более высокие дозы аллергена

с меньшей термической обработкой. Процесс повышения дозы аллергенного продукта медленный и постепенный. Нет установленного минимального или максимального времени для завершения протокола «молочной лестницы» или продолжительности каждого этапа, так как они корректируются на основании индивидуальных факторов пациента, таких как особенности клинических

Таблица 2. Повторное введение белков коровьего молока после периода лечебной элиминационной диеты при не-IgE-опосредованной ПА (адаптировано из Meyer R, et al. [10])

Table 2. Reintroduction of cow's milk proteins after a period of therapeutic elimination diet in non-IgE-mediated food allergy, FPIAP, FPE (adapted from Meyer R, et al. [10])

Не-IgE-опосредованная АБКМ: FPIAP, FPE		
	Молочная лестница	Цельное молоко
Условия	- Обычно проводится дома - Нужен активно вовлеченный член семьи или опекун	- Может проводиться дома, поскольку симптомы обычно проявляются с задержкой, например, через несколько дней - Обычно вовлекаются нижние отделы ЖКТ: кровавый стул, диарея, дискомфорт
Плюсы	- Начинают с менее аллергенных форм продукта, используя меньшие дозы - Более легкие симптомы	- Более простой подход - Короткий период - Легко найти продукт
Минусы	- Длительный процесс - Более трудоемкий - Некоторые виды выпечки могут не подходить для младенцев и маленьких детей	Более аллергенная форма молока может вызвать выраженные симптомы

Таблица 3. Повторное введение белков коровьего молока после периода лечебной элиминационной диеты при не-IgE-опосредованной ПА, *FPIES* (адаптировано из Meyer R, et al. [10])Table 3. Reintroduction of cow's milk proteins after a period of therapeutic elimination diet in non-IgE-mediated food allergy, *FPIES* (adapted from Meyer R, et al. [10])

<i>FPIES</i>		
	Молочная лестница	Цельное молоко
Условия	- Обычно под наблюдением врача в медицинских учреждениях - Пациенты с легкими симптомами при употреблении больших объемов молока в анамнезе могут рассматриваться для постепенной реинтродукции в домашних условиях	Обычно под наблюдением врача в медицинских учреждениях
Плюсы	- Некоторые дети с <i>FPIES</i> на БКМ могут переносить молоко в выпечке - Более постепенное введение, начиная с нижней ступени - Домашняя обстановка обычно более удобна для младенцев и родителей - Дети, с большей вероятностью попробуют новую еду в знакомой обстановке и при отсутствии ограничений по времени - Может вызвать более легкие симптомы нижних отделов желудочно-кишечного тракта по сравнению с неукротимой рвотой при остром <i>FPIES</i>	Не требуется специального приготовления продукта с БКМ
Минусы	- Неясно, какой процент пациентов с <i>FPIES</i> переносит молоко в выпечке - Если пациент переносит молоко в выпечке, потребуется еще одна проба с цельным/сырым молоком - Риск появления симптомов <i>FPIES</i> дома - Неясно, будут ли симптомы на молоко в выпечке мягче, чем на цельное молоко - Длительный процесс, требующий много усилий со стороны опекуна/родителя - Некоторые виды выпечки могут не подходить для детей грудного и раннего возраста или не переноситься ими - Если введение прекратили из-за неспецифических желудочно-кишечных симптомов в легкой форме, это может привести к ненужному длительному исключению молока из рациона	- Большая доза может вызвать более сильную рвоту - Может потребоваться внутривенный доступ и может быть трудно обеспечить безопасность - Ребенок может отказаться пробовать новую еду в незнакомой обстановке и в условиях ограниченного времени

проявлений ПА, возраст, тип аллергической реакции и другие клинические факторы. Дети могут переносить топленое молоко, молоко в составе выпечки или йогурт, но продолжать реагировать на цельное сырое молоко [24].

В согласительном документе WAO эксперты впервые привели сравнительный анализ особенностей реинтродукции молочного белка по протоколу «молочной лестницы» и проведения открытой провокационной пробы посредством цельного молока [10]. В документе также обсуждаются плюсы и минусы этих двух способов на этапе реинтродукции при разных формах АБКМ.

При Ig-E-опосредованной ПА для прогнозирования положительной пищевой провокационной

пробы и переносимой дозы могут быть использованы такие критерии, как результаты кожных проб и уровень специфических IgE к термостабильным белкам. При АБКМ важным предиктором является уровень специфического IgE к казеину, причем пороговые значения варьируют от 0,72 до 1,47 kU/L в зависимости от исследования. Для кожных проб пороговое значение составляет более 4,5 мм [25]. В случае с реакцией на запеченные яйца важным предиктором является уровень специфического IgE к овомукоиду, который составляет 1,09 kU/L, а пороговое значение кожных проб на яичный белок составляет 10 мм [26, 27].

Подобные «лестницы» рассматриваются и для других пищевых аллергенов. Введение пшеницы,

как и в случае с «молочной лестницей», часто начинают под медицинским наблюдением, особенно в случае тяжелых аллергических реакций в анамнезе [10]. В некоторых случаях, когда риск низок, реинтродукция может быть начата дома. Первоначальный этап введения предполагает использование минимальных объемов продукта (например, $\frac{1}{4}$ ломтика хлеба или 10 грамм отварных макарон). Каждый последующий этап заключается в постепенном увеличении объема потребляемого аллергена, вплоть до возрастной нормы [11].

Реинтродукцию яиц часто начинают в медицинском учреждении. Дома возможно введение в случае, если ребенок ранее переносил термически обработанные формы яиц и имел лишь легкие реакции на них. Начинают с запеченных продуктов, таких как кексы или хлеб, где яйцо подвергнуто продолжительной высокотемпературной обработке, что приводит к денатурации ряда белков и снижению их аллергенности. На следующем этапе переходят к вареным яйцам или омлету, где яйца подвергаются меньшей обработке. И уже заключительный этап включает введение сырых (в составе глазури или соуса) или минимально термически обработанных яиц [12].

Продолжаются исследования по возможностям использования оральной иммунотерапии (ОИТ) при ПА, в том числе при АБКМ. ОИТ назначается исключительно пациентам с IgE-опосредованной ПА и является предпочтительным методом для предотвращения анафилаксии и тяжелых реакций при случайном контакте с аллергеном. Данный метод включает ежедневное потребление постепенно возрастающих доз аллергена на этапе повышения дозы, после чего следует поддержание постоянной дозы на этапе поддерживающей терапии с целью модуляции специфического иммунного ответа на белки молока, согласно специально разработанным протоколам [13, 15].

Несмотря на различия между опубликованными протоколами, они имеют некоторые общие ключевые особенности [15]. Обычно протокол ОИТ включает фазу наращивания, при

которой все большее количество молока вводится под присмотром врача в специализированном клиническом учреждении, надлежащим образом оборудованном на случай развития анафилаксии [16].

После этого максимальная переносимая доза принимается ежедневно в домашних условиях. Дозы обычно увеличивают либо еженедельно, либо раз в две недели, пока не будет достигнута определенная пороговая доза. На этом этапе начинается фаза поддерживающей терапии, во время которой пациенты обычно потребляют ежедневно постоянную дозу коровьего молока и молочных продуктов (часто максимально переносимое количество в конце фазы наращивания) [17]. Графики различаются по количеству доз, вводимому продукту (свежее или топленое молоко, смешанное с различными типами наполнителей), количеству молочных белков на дозу, интервалу между дозами и поддерживающей дозе [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Длительное избегание пищевых аллергенов может привести к нарушению оральной толерантности и повышению риска развития аллергических реакций. Другая сторона проблемы — риск нарушения нутритивного статуса и пищевого поведения ребенка. Таким образом, важно исследовать стратегии, направленные на безопасную реинтродукцию пищевых продуктов в переносимом объеме, чтобы поддерживать толерантность и улучшать качество жизни пациентов.

Эффективная реинтродукция должна включать поэтапное увеличение дозы аллергена под медицинским наблюдением, что поможет минимизировать риски развития аллергических реакций. Индивидуальный подход, основанный на тщательной оценке истории заболевания и особенностей пациента, с учетом возраста, тяжести клинических симптомов, формы ПА, является ключевым элементом успешного восстановления пищевой толерантности и постепенного расширения рациона за счет ранее исключенных продуктов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Burney P.G., Potts J., Kummeling I., et al. The prevalence and distribution of food sensitization in European adults. *Allergy*. 2014; 69 (3): 365–371. <https://doi.org/10.1111/all.12341>.
2. Muraro A., Roberts G., Worm M., et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014; 69 (8): 1026–1045. <https://doi.org/10.1111/all.12437>.
3. Клинические рекомендации. Пищевая аллергия [интернет]. 2021.

4. Макарова С.Г., Балаболкин И.И., Фисенко А.П. Пищевая аллергия у детей и подростков: монография. Москва: ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; 2021. 288 с. (Информационные материалы)
5. Dambacher W.M., de Kort E.H., Blom W.M., Houben G.F., de Vries E. Double-blind placebo-controlled food challenges in children with alleged cow's milk allergy: prevention of unnecessary elimination diets and determination of eliciting doses. *Nutr J*. 2013; 12 (1): 12–22. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-12-22>.
6. Miceli Sopo S., Monaco S., Greco M., Onesimo R. Prevalence of adverse reactions following a passed oral food challenge and factors affecting successful re-introduction of foods. A retrospective study of a cohort of 199 children. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016; 44 (1): 54–58. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2015.04.010>.
7. van der Valk J.P., Gerth van Wijk R., Dubois A.E., de Groot H., de Jong N.W. Failure of introduction of cashew nut after a negative oral food challenge test in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016; 27 (6): 654–658. <https://doi.org/10.1111/pai.12591>.
8. Oole- Groen C.J., Brand P.L. Double-blind food challenges in children in general paediatric practice: useful and safe, but not without pitfalls. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014; 42 (4): 269–274. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2013.06.005>.
9. Strinnholm A., Winberg A., Hedman L., Ronmark E., Lindh V. Reintroduction failure is common among adolescents after double-blind placebo-controlled food challenges. *Acta Paediatr*. 2017; 106 (2): 282–287. <https://doi.org/10.1111/apa.13673>.
10. Meyer R., Venter C., Bognanni A., et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guideline update - VII - Milk elimination and reintroduction in the diagnostic process of cow's milk allergy. *World Allergy Organ J*. 2023; 16 (7): 100785. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2023.100785>.
11. Gau J., Wang J. Rate of food introduction after a negative oral food challenge in the pediatric population. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017; 5 (2): 475–476. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.06.027>.
12. Fiocchi A., Bognanni A., Brożek J., Ebisawa M., Schünemann H.; WAO DRACMA guideline group. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines update - I - Plan and definitions. *World Allergy Organ J*. 2022; 15 (1): 100609. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100609>.
13. Wambre E., Jeong D., Tordesillas L., Berin M.C. Oral Tolerance Development and Maintenance. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018; 38 (1): 27–37. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2017.09.003>.
14. Satitsuksanoa P., Jansen K., Głobińska A., et al. Regulatory immune mechanisms in tolerance to food allergy. *Front Immunol*. 2018; 9: 2939. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02939>.
15. Ho H.E., Bunyavanich S. Role of the microbiome in food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018; 18 (4): 27. doi:10.1007/s11882-018-0780-z.
16. Du Toit G., Sampson H.A., Plaut M., Burks A.W., Akdis C.A., Lack G. Food allergy: Update on prevention and tolerance. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141 (1): 30–40. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.11.010>.
17. Ditlof C., Hummel R., Wong S., Alexanian-Farr M., et al. Food reintroduction after passing an oral food challenge: A cross-sectional structured interview-based assessment of barriers, challenges, and impact on quality of life. *J Allergy Clin Immunol*. 2021; 147 (2 Suppl). <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.12.057>.
18. Vandenplas Y., Broekaert I., Domellöf M., et al. An ESPGHAN position paper on the diagnosis, management and prevention of cow's milk allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. Published online July 26, 2023. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003897>.
19. Aguirre C.P.M., Vasconcelos P.D.S.P., Caldas J.P.S., Lomazi E.A., Bellomo-Brandão M.A. Induced proctocolitis - oral food challenge should be done to confirm the diagnosis of cow's milk allergy in neonates? *Arq Gastroenterol*. 2022; 59 (3): 365–369. <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.202203000-66>.
20. Martin V.M., Virkud Y.V., Phadke N.A., Su K.W., Seay H., Atkins M.R., Keet C., Shreffler W.G., Yuan Q. Increased IgE-mediated food allergy with food protein-induced allergic proctocolitis. *Pediatrics*. 2020; 146 (3). <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0202>.
21. Емельяшенков Е.Е., Макарова С.Г., Мурашкин Н.Н., Галимова А.А., Пронина И.Ю., Ясаков Д.С. Влияние элиминационной диеты на качество жизни и пищевое поведение детей с тяжелой формой атопического дерматита и пищевой аллергией. *Медицинский алфавит*. 2023; (8): 69–74. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-8-69-74>.
22. Athanasopoulou P., Deligianni E., Dean T., Dewey A., Venter C. Use of baked milk challenges and milk ladders in clinical practice: a worldwide survey of healthcare professionals. *Clin Exp Allergy*. 2017; 47 (3): 430–434. <https://doi.org/10.1111/cea.12890>.
23. Nowak-Węgrzyn A., Bloom K.A., Sicherer S.H., Shreffler W.G., Noone S., Wanich N., Sampson H.A. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122 (2): 342–347.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.05.043>.
24. Monaco S., Russo G., Romano A., et al. Yogurt is tolerated by the majority of children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergol Immunopathol*. 2019; 47: 322–327. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2018.10.005>.

25. Ayats-Vidal R., Valdesoiro-Navarrete L., García-González M., Asensio-De la Cruz O., Larramona-Carrera H., Bosque-García M. Predictors of a positive oral food challenge to cow's milk in children sensitized to cow's milk. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020; 48 (6): 568–575. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2020.03.007>.
26. Ogata M., Yoshida T., Kido J., et al. Safety of oral food challenge for individuals with low egg white and ovomucoid-specific IgE antibodies. *Int Arch Allergy Immunol*. 2024; 185 (1): 33–42. <https://doi.org/10.1159/000531955>.
27. Kabil N., Stokes J. Cracking the Egg: Predictors of Baked Egg Oral Food Challenge Outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018; 121 (5 Suppl).
28. Venter C., Meyer R., Ebisawa M., Athanasopoulou P., Mack D.P. Food allergen ladders: A need for standardization. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022; 33 (1). <https://doi.org/10.1111/pai.13714>.
29. Meyer R., De Koker C., Dziubak R., Godwin H., Reeve K., Chebar-Lozinsky A., Foong R.-X., Skrapac A.-K., Ellmer M., Shah N. The Challenge of Home Allergen Reintroductions Using the Ladder Approach in Children With Non-IgE Mediated Gastrointestinal Food Allergy. *Front Allergy*. 2021; 2: 721686. <https://doi.org/10.3389/falgy.2021.721686>.
30. Ye L., Wong T., Lavine E., Cook V.E., Erdle S.C. Using the Canadian egg ladder in children with food protein-induced enterocolitis syndrome: a case series. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2023; 19 (1): 87. <https://doi.org/10.1186/s13223-023-00843-x>.
31. Bognanni A., Chu D.K., Firmino R.T., et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) guideline update - XIII - Oral immunotherapy for CMA — Systematic review. *World Allergy Organ J*. 2022; 15 (9): 100682. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2022.100682>.
32. Pajno G.B., Fernandez-Rivas M., Arasi S., et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2018; 73 (4): 799–815. <https://doi.org/10.1111/all.13319>.
33. Guillaume P., Guillaume L. Oral immunotherapy for food allergy: Translation from studies to clinical practice? *World Allergy Organ J*. 2023; 16 (2): 100747. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2023.100747>.
34. Brozek J.L., Firmino R.T., Bognanni A., et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guideline update - XIV — Recommendations on CMA immunotherapy. *World Allergy Organ J*. 2022; 15 (4): 100646. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2022.100646>.

REFERENCES

1. Burney P.G., Potts J., Kummeling I., et al. The prevalence and distribution of food sensitization in European adults. *Allergy*. 2014; 69 (3): 365–371. <https://doi.org/10.1111/all.12341>.
2. Muraro A., Roberts G., Worm M., et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2014; 69 (8): 1026–1045. <https://doi.org/10.1111/all.12437>.
3. Clinical guidelines. Food allergy [internet]. 2021. (In Russ.)
4. Makarova S.G., Balabolkin I.I., Fisenko A.P. Food allergy in children and adolescents: monograph. Moscow: FGAU "NMIC of Children's Health" of the Ministry of Health of Russia; 2021. 288 p. (Informational materials) (In Russ.)
5. Dambacher W.M., de Kort E.H., Blom W.M., Houben G.F., de Vries E. Double-blind placebo-controlled food challenges in children with alleged cow's milk allergy: prevention of unnecessary elimination diets and determination of eliciting doses. *Nutr J*. 2013; 12 (1): 12–22. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-12-22>.
6. Miceli Sopo S., Monaco S., Greco M., Onesimo R. Prevalence of adverse reactions following a passed oral food challenge and factors affecting successful re-introduction of foods. A retrospective study of a cohort of 199 children. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016; 44 (1): 54–58. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2015.04.010>.
7. van der Valk J.P., Gerth van Wijk R., Dubois A.E., de Groot H., de Jong N.W. Failure of introduction of cashew nut after a negative oral food challenge test in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016; 27 (6): 654–658. <https://doi.org/10.1111/pai.12591>.
8. Oole-Groen C.J., Brand P.L. Double-blind food challenges in children in general paediatric practice: useful and safe, but not without pitfalls. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014; 42 (4): 269–274. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2013.06.005>.
9. Strinnholm A., Winberg A., Hedman L., Ronmark E., Lindh V. Reintroduction failure is common among adolescents after double-blind placebo-controlled food challenges. *Acta Paediatr*. 2017; 106 (2): 282–287. <https://doi.org/10.1111/apa.13673>.
10. Meyer R., Venter C., Bognanni A., et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guideline update - VII - Milk elimination and reintroduction in the diagnostic process of cow's milk allergy. *World Allergy Organ J*. 2023; 16 (7): 100785. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2023.100785>.
11. Gau J., Wang J. Rate of food introduction after a negative oral food challenge in the pediatric population. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017; 5 (2): 475–476. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.06.027>.

12. Fiocchi A., Bognanni A., Brożek J., Ebisawa M., Schünemann H.; WAO DRACMA guideline group. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines update - I - Plan and definitions. *World Allergy Organ J.* 2022; 15 (1): 100609. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100609>.
13. Wambre E., Jeong D., Tordesillas L., Berin M.C. Oral Tolerance Development and Maintenance. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2018; 38 (1): 27–37. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2017.09.003>.
14. Satitsuksanoa P., Jansen K., Głobińska A., et al. Regulatory immune mechanisms in tolerance to food allergy. *Front Immunol.* 2018; 9: 2939. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02939>.
15. Ho H.E., Bunyavanich S. Role of the microbiome in food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018; 18 (4): 27. doi:10.1007/s11882-018-0780-z.
16. Du Toit G., Sampson H.A., Plaut M., Burks A.W., Akdis C.A., Lack G. Food allergy: Update on prevention and tolerance. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141 (1): 30–40. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.11.010>.
17. Ditlof C., Hummel R., Wong S., Alexanian-Farr M., et al. Food reintroduction after passing an oral food challenge: A cross-sectional structured interview-based assessment of barriers, challenges, and impact on quality of life. *J Allergy Clin Immunol.* 2021; 147 (2 Suppl). <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.12.057>.
18. Vandenplas Y., Broekaert I., Domellöf M., et al. An ESPGHAN position paper on the diagnosis, management and prevention of cow's milk allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* Published online July 26, 2023. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003897>.
19. Aguirre C.P.M., Vasconcelos P.D.S.P., Caldas J.P.S., Lomazi E.A., Bellomo-Brandão M.A. Induced proctocolitis - oral food challenge should be done to confirm the diagnosis of cow's milk allergy in neonates? *Arq Gastroenterol.* 2022; 59 (3): 365–369. <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.202203000-66>.
20. Martin V.M., Virkud Y.V., Phadke N.A., Su K.W., Seay H., Atkins M.R., Keet C., Shreffler W.G., Yuan Q. Increased IgE-mediated food allergy with food protein-induced allergic proctocolitis. *Pediatrics.* 2020; 146 (3). <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0202>.
21. Emelyashenkov E.E., Makarova S.G., Murashkin N.N., Galimova A.A., Pronina I.Y., Yasakov D.S. Influence of an elimination diet on the quality of life and eating behavior of children with severe atopic dermatitis and food allergies. *Med Al'fab.* 2023; (8): 69–74. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-8-69-74>. (In Russ.)
22. Athanasopoulou P., Deligianni E., Dean T., Dewey A., Venter C. Use of baked milk challenges and milk ladders in clinical practice: a worldwide survey of healthcare professionals. *Clin Exp Allergy.* 2017; 47 (3): 430–434. <https://doi.org/10.1111/cea.12890>.
23. Nowak-Węgrzyn A., Bloom K.A., Sicherer S.H., Shreffler W.G., Noone S., Wanich N., Sampson H.A. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122 (2): 342–347.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.05.043>.
24. Monaco S., Russo G., Romano A., et al. Yogurt is tolerated by the majority of children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergol Immunopathol.* 2019; 47: 322–327. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2018.10.005>.
25. Ayats-Vidal R., Valdesoiro-Navarrete L., García-González M., Asensio-De la Cruz O., Larramona-Carrera H., Bosque-García M. Predictors of a positive oral food challenge to cow's milk in children sensitized to cow's milk. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2020; 48 (6): 568–575. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2020.03.007>.
26. Ogata M., Yoshida T., Kido J., et al. Safety of oral food challenge for individuals with low egg white and ovomucoid-specific IgE antibodies. *Int Arch Allergy Immunol.* 2024; 185 (1): 33–42. <https://doi.org/10.1159/000531955>.
27. Kabil N., Stokes J. Cracking the Egg: Predictors of Baked Egg Oral Food Challenge Outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018; 121 (5 Suppl).
28. Venter C., Meyer R., Ebisawa M., Athanasopoulou P., Mack D.P. Food allergen ladders: A need for standardization. *Pediatr Allergy Immunol.* 2022; 33 (1). <https://doi.org/10.1111/pai.13714>.
29. Meyer R., De Koker C., Dziubak R., Godwin H., Reeve K., Chebar-Lozinsky A., Foong R.-X., Skrapac A.-K., Ellmer M., Shah N. The Challenge of Home Allergen Reintroductions Using the Ladder Approach in Children With Non-IgE Mediated Gastrointestinal Food Allergy. *Front Allergy.* 2021; 2: 721686. <https://doi.org/10.3389/falgy.2021.721686>.
30. Ye L., Wong T., Lavine E., Cook V.E., Erdle S.C. Using the Canadian egg ladder in children with food protein-induced enterocolitis syndrome: a case series. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2023; 19 (1): 87. <https://doi.org/10.1186/s13223-023-00843-x>.
31. Bognanni A., Chu D.K., Firmino R.T., et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) guideline update - XIII - Oral immunotherapy for CMA — Systematic review. *World Allergy Organ J.* 2022; 15 (9): 100682. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2022.100682>.
32. Pajno G.B., Fernandez-Rivas M., Arasi S., et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy.* 2018; 73 (4): 799–815. <https://doi.org/10.1111/all.13319>.

33. Guillaume P., Guillaume L. Oral immunotherapy for food allergy: Translation from studies to clinical practice? World Allergy Organ J. 2023; 16 (2): 100747. doi:10.1016/j.waojou.2023.100747.
34. Brozek J.L., Firmino R.T., Bognanni A., et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guideline update - XIV — Recommendations on CMA immunotherapy. World Allergy Organ J. 2022; 15 (4): 100646. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2022.100646>.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors state that there is no external funding for the study.

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Галимова А. А. — сбор и обработка медицинской документации; разработка общей концепции статьи, подготовка первоначального текста.

Макарова С. Г. — разработка общей концепции статьи, редактирование и доработка текста.

THE AUTHORS' CONTRIBUTION TO THE WORK

Albina A. Galimova — collection and processing of medical documentation; development of the overall concept of the article, preparation of the initial draft.

Svetlana G. Makarova — development of the overall concept of the article, editing and revision of the text.

ИДЕАЛЬНОЙ ПИЩЕЙ ДЛЯ ГРУДНОГО РЕБЕНКА ЯВЛЯЕТСЯ МОЛОКО МАТЕРИ

NAN® ГИПОАЛЛЕРГЕННЫЙ 1

Эффективность, подтвержденная исследованием GINI на протяжении 20 лет¹

Уникальный частично гидролизованный белок OPTIPRO® НА



- Доказанное снижение риска развития аллергических заболеваний¹
- Легкое усвоение и переваривание²
- Здоровый рост и развитие^{3,4}

Пробиотик B. lactis



- Формирование здоровой кишечной микробиоты⁵
- Укрепление иммунитета^{6,7}

на **41%**

снижение риска развития атопического дерматита к 20 годам¹

на **55%**

снижение риска развития бронхиальной астмы в возрасте 16-20 лет¹



1. Gappa M. Long-term effects of hydrolyzed formulae on atopic diseases in the GINI study, Allergy, 2021
2. Billeaud C. et al. Gastric emptying in infants with or without gastro-esophageal reflux according to the type of milk. Eur J Clin Nutr, 1990
3. Ziegler et al. Formula with reduced content of improved, partially hydrolyzed protein and probiotics: infant growth and health. Monatsschrift Kinderheilkunde, 2003
4. Von Berg, Andrea et al. The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: the German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized doubleblind trial. The Journal of allergy and clinical immunology, 2003
5. Yuniaty T. Impact of Bifidobacterium lactis supplementation on fecal microbiota in infants delivered vaginally compared to Caesarean section. Paediatrica Indonesiana, 2013
6. Langhendries J.P. et al. Effect of a fermented infant formula containing viable bifidobacteria on the fecal flora composition and pH of healthy full-term infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1995
7. Mohan R. Effects of Bifidobacterium lactis Bb12 Supplementation on Body Weight, Fecal pH, Acetate, Lactate, Calprotectin, and IgA in Preterm Infants, 2008

®Владелец товарных знаков: Société des Produits nestlé S. A. (Швейцария). Товар зарегистрирован.

ВАЖНОЕ ЗАМЕЧАНИЕ: Мы считаем, что грудное вскармливание является идеальным началом питания для младенцев и полностью поддерживаем рекомендацию Всемирной организации здравоохранения об исключительно грудном вскармливании в течение первых шести месяцев жизни с последующим введением адекватного питательного прикорма вместе с продолжением грудного вскармливания до двухлетнего возраста. Мы также понимаем, что грудное вскармливание не всегда возможно для родителей. Мы рекомендуем медицинским работникам информировать родителей о преимуществах грудного вскармливания. Если родители решают отказаться от грудного вскармливания, медицинские работники должны проинформировать родителей о том, что такое решение может быть трудно отменить и что введение частичного кормления из бутылочки уменьшит количество грудного молока. Родители должны учитывать социальные и финансовые последствия использования детской смеси. Поскольку младенцы растут по-разному, медицинские работники должны посоветовать родителям подходящее время для введения прикорма. Детские смеси и продукты прикорма всегда следует готовить, использовать и хранить в соответствии с инструкциями на этикетке, чтобы избежать риска для здоровья ребенка.

ИНФОРМАЦИЯ ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

Фекальный уровень зонулина как прогностический маркер атопического марша у детей с пищевой аллергией

RAR — научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-3-31-41>

УДК 616.34 - 092.19

Дата поступления: 22.05.2024

Дата принятия: 31.07.2024

Дата публикации: 30.09.2024

**Приходченко Н. Г., Шуматова Т. А., Коваленко Д. В.**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 690002, Владивосток, проспект Острякова, 2, Россия

Приходченко Нелли Григорьевна — д. м. н., доцент, профессор Института педиатрии Тихоокеанского государственного медицинского университета, ORCID ID: 0000-0002-2106-2572, e-mail: prikhodchenko_n@mail.ru.

Шуматова Татьяна Александровна — д. м. н., профессор, директор Института педиатрии Тихоокеанского государственного медицинского университета, ORCID ID: 0000-003-2668-8483, e-mail: shumatov@mail.ru.

Коваленко Дарья Вадимовна — ассистент Института педиатрии Тихоокеанского государственного медицинского университета, ORCID ID: 0000-0002-4852-6103, e-mail: sunny.dashu@mail.ru.

Аннотация

Актуальность. Дебют аллергических заболеваний чаще всего происходит в раннем детском возрасте с появления пищевой аллергии, что в последующем может привести к реализации атопического марша. Повышенная проницаемость кишечника при высокой продукции зонулина, основного модератора плотных контактов кишечника, может являться важным звеном развития коморбидных аллергических заболеваний.

Материалы и методы. С целью изучения значимости фекального зонулина как маркера прогнозирования атопического марша у детей с пищевой аллергией было проведено кросс-секционное ретроспективное исследование 73 детей в возрасте 5 лет, у которых на первом году жизни был выставлен диагноз пищевой аллергии (ПА) к белкам коровьего молока. У всех детей при постановке диагноза на первом году жизни в кале определяли содержание зонулина методом ELISA.

Результаты. В результате динамического наблюдения все дети с пищевой аллергией были разделены на 2 группы: первую группу составили дети с пищевой аллергией, у которых в течение 5 лет развился аллергический ринит и (или) бронхиальная астма (I группа, n = 39), вторую группу составили 34 ребенка с пищевой аллергией, которые не реализовали атопический марш в течение 5 лет наблюдения (II группа, n = 34). Наше исследование показало статистически значимые различия в фекальном уровне зонулина на первом году жизни: I группа Me = 2,39 нг/мл (Q1-Q3: 1,78–2,65 нг/мл), II группа Me = 1,85 нг/мл (Q1-Q3: 0,49–0,91 нг/мл), p = 0,034. Выявлены сильные прямые корреляционные связи (коэффициент корреляции Спирмена S = 0,681 (p < 0,05)) между уровнем зонулина в кале в дебюте заболевания и развитием аллергического ринита и (или) бронхиальной астмы до 5 лет, данные подтверждены при сравнении площадей под кривыми при проведении ROC-анализа, AUC при изучении фекального зонулина как прогностического маркера риска реализации атопического марша у детей составляет 0,887, оптимальный порог (точка отсечения) 1,94 нг/мл.

Выводы. Фекальный уровень зонулина у детей с пищевой аллергией может являться эффективным прогностическим маркером развития атопического марша, его значение в кале выше 1,94 нг/мл свидетельствовало о высоком риске развития у детей с пищевой аллергией к белкам коровьего молока аллергического ринита и (или) бронхиальной астмы в течение 5 лет.

Ключевые слова: фекальный уровень зонулина, атопический марш, пищевая аллергия, дети, проницаемость кишечного барьера

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Приходченко Н. Г., Шуматова Т. А., Коваленко Д. В. Фекальный уровень зонулина как прогностический маркер атопического марша у детей с пищевой аллергией. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2024; 3: 31–41. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-3-31-41>

Для корреспонденции:

Приходченко Нелли Григорьевна, д. м. н., доцент, профессор Института педиатрии Тихоокеанского государственного медицинского университета.

Адрес: 690002, Владивосток, проспект Острякова, 2, Россия.

E-mail: prikhodchenko_n@mail.ru.

For correspondence:

Nelli Grigorievna Prikhodchenko, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University.

Address: 2, Ostryakov Avenue, 690002, Vladivostok, Russia.

E-mail: prikhodchenko_n@mail.ru.

Fecal zonulin as a prognostic marker of atopic march in children with food allergy

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-3-31-41>

Date of receipt: 22.05.2024

Date of acceptance: 31.07.2024

Date of publication: 30.09.2024

Nelli G. Prihodchenko, Tatiana A. Shumatova, Daria V. Kovalenko

Pacific State Medical University, 2, Ostryakov Avenue, 690002, Vladivostok, Russia

Nelli Grigorievna Prihodchenko — Dr. Sci., Associate Professor, Professor, Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University, ORCID ID: 0000-0002-2106-2572, e-mail: prihodchenko_n@mail.ru.

Tatyana Alexandrovna Shumatova — Dr. Sci., Professor, Director of the Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University, ORCID ID: 0000-003-2668-8483, e-mail: shumatov@mail.ru.

Daria Vadimovna Kovalenko — assistant of Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University, ORCID ID: 0000-0002-4852-6103, e-mail: sunny.dashu@mail.ru.

Abstract

Introduction. The onset of allergic diseases most often occurs in early childhood with the onset of food allergies, which can subsequently lead to the implementation of the atopic march. Increased intestinal permeability with high production of zonulin, the main moderator of intestinal tight junctions, can be an important link in the development of comorbid allergic diseases.

Material and methods. In order to study the significance of fecal zonulin as a marker for predicting the atopic march in children with food allergy, a cross-sectional retrospective study was conducted on 73 children aged 5 years who were diagnosed with food allergy (FA) to cow's milk proteins in the first year of life. In all children, when the diagnosis was made in the first year of life, the content of zonulin in feces was determined using the ELISA method.

Results. As a result of dynamic observation, all children with food allergy were divided into 2 groups: the first group consisted of children with food allergy who developed allergic rhinitis and/or bronchial asthma within 5 years (group I, n = 39), group 2 consisted of 34 children with food allergy who did not implement the atopic march within 5 years of observation (group II, n = 34). Our study showed statistically significant differences in the fecal zonulin level in the first year of life: group I Me = 2.39 ng/ml (Q1-Q3: 1.78–2.65 ng/ml), group II Me = 1.85 ng/ml (Q1-Q3: 0.49–0.91 ng/ml), $p = 0.034$. Strong direct correlations were found (Spearman correlation coefficient $S = 0.681$ ($p < 0.05$)) between the zonulin level in feces at the onset of the disease and the development of allergic rhinitis and/or bronchial asthma up to 5 years of age, the data were confirmed by comparing the areas under the curves during ROC analysis, AUC in the study of fecal zonulin as a prognostic marker of the risk of atopic march in children is 0.887, the optimal threshold (cutoff point) is 1.94 ng/ml.

Conclusions. Fecal zonulin level in children with food allergy can be an effective prognostic marker of atopic march development, its values in feces above 1.94 ng/ml allow us to predict with a high degree of probability the risk of atopic march development in children with food allergy to cow's milk proteins within 5 years.

Keywords: fecal zonulin level, atopic march, food allergy, children, intestinal barrier permeability

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interest.

For citation: Prihodchenko N. G., Shumatova T. A., Kovalenko D.V. Fecal zonulin as a prognostic marker of atopic march in children with food allergy. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2024; 3: 31–41. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-3-31-41>

Глобальным бременем для системы здравоохранения и качества жизни пациентов в целом является повсеместное увеличение частоты встречаемости, продолжительности и тяжести аллергических заболеваний, что отмечается в последние несколько десятилетий. Аллергические заболевания наиболее часто начинают проявляться у детей раннего возраста, и стартовым заболеванием является пищевая аллергия (ПА), которая с каждым годом встречается все чаще. Согласно данным различных авторов, до 10 % детей первого года жизни в настоящее

время страдает пищевой аллергией [1, 2]. Также отмечено, что дети с ПА в раннем возрасте в более позднем возрасте имеют повышенный риск развития других аллергических заболеваний, в том числе и после приобретения иммунной толерантности к первичным пищевым аллергенам, что способствует реализации атопического марша (АМ) [3, 4]. АМ характеризуется значительными затратами для системы здравоохранения и для семей, и является практически самым дорогостоящим аллергическим состоянием [5, 6].

Рядом авторов было выявлено, что развитию клинических проявлений ПА у детей предшествует повышение проницаемости слизистой оболочки кишечника для макромолекул [7, 8]. Так, авторы указали на наличие связи между повышенной проницаемостью кишечного барьера и развитием аллергических заболеваний дыхательной системы (аллергический ринит и бронхиальная астма), установлена прямая корреляционная связь между тяжестью заболеваний и проницаемостью кишечника [7]. Настоящий факт может быть объяснен тем, что одновременное наличие дефектов слизистой оболочки может отмечаться во многих органах, и, в свою очередь, антигенная нагрузка и влияние факторов окружающей среды могут привести к появлению клинических проявлений этого дефекта изначально в одном органе с последующим присоединением симптомов поражения со стороны других органов и систем [9, 10]. Так, например, в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки и бронхов наблюдались одинаковые гистологические изменения [11, 12].

В настоящее время, обнаружен только один физиологический посредник, отвечающий за регуляцию проницаемости кишечника, и им является человеческий зонулин [13, 14]. Было показано, что зонулин обратимо открывает плотные соединения в рецепторе, активируемом протеазой 2 (PAR2), и рецепторе эпидермального фактора роста (EGFR), что приводит к смещению ZO-1 из плотного соединения. В физиологических условиях существует жесткий контроль транспорта антигена слизистой оболочки (отбор антигена), который в сочетании со специфическими иммунными клетками и медиаторами хемокинов и цитокинов приводит к анергии и, следовательно, к толерантности слизистой оболочки [14]. Неадекватная выработка повышенного количества зонулина с последующей потерей барьерной функции кишечника приводит к транспорту антигена из просвета в собственную пластинку, вызывает врожденные и иммунорегуляторные реакции, формируя провоспалительную микросреду. Если этот процесс продолжается, устанавливается адаптивный иммунный ответ, вызывающий выработку провоспалительных цитокинов, в том числе гамма-интерферона (IFN- γ) и фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), которые приводят к дальнейшему открытию парацеллюлярного пути и пассажу антигенов, создавая порочный круг [15]. Более того, было

показано, что презентация антигена в макрофагах человека регулируется зонулином. Это изменяет профиль цитокинов и приводит к переходу от иммунной толерантности к патологическим реакциям с последующим возникновением аллергического или хронического воспалительного заболевания, природа которого зависит от генетического статуса человека, определяющего, какой орган или ткань станет мишенью для воспалительного процесса [16]. Повышение проницаемости кишечника вследствие увеличения уровня зонулина является ключевым фактором повышенной чувствительности к экзогенным аллергенам и реализации атопического марша [15–16].

ЦЕЛЬ настоящего исследования состояла в изучении значимости фекального уровня зонулина как маркера прогнозирования атопического марша у детей с пищевой аллергией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Данная работа является продолжением и дополнением к научно-исследовательским работам, выполняемым ФГБОУ ВО ВГМУ Минздрава России. Некоторые результаты данного исследования были опубликованы ранее [17–18]. Было проведено кросс-секционное ретроспективное исследование 73 детей в возрасте 5 лет, у которых на первом году жизни был выставлен диагноз пищевой аллергии (ПА) к белкам коровьего молока. Диагноз был выставлен в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями, рекомендациями Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов, Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии. Исследование sIgE к коровьему молоку для подтверждения диагноза проводилось с помощью анализатора PHADIA 250 (технология ImmunoCAP, диапазон измерения sIgE к молекулярным компонентам составляет от 0,10 до 100 kUA/l). Группу сравнения составили 20 здоровых детей контрольной группы, с неотягощенным аллергическим анамнезом. Все пациенты дали письменное согласие на участие в исследовании.

У всех детей при постановке диагноза на первом году жизни в кале определяли содержание зонулина — с использованием реактивов фирмы Immundiagnostik (Германия) методом энзим-связанного иммуносорбентного анализа (ELISA — enzyme-linked immunosorbent assay). Всем детям

Таблица 1. Средние значения, медиана, интерквартильный размах фекального уровня зонулина у детей с пищевой аллергией и здоровых детей (таблица автора)

Table 1. Mean values, median, interquartile range of fecal zonulin levels in children with food allergy and healthy children (author's table)

Зонулин, нг/мл	ПА (n = 73)	Контрольная группа (n = 20)
Среднее	2,18	0,76
Минимум	0,84	0,26
Максимум	4,64	1,51
Среднее отклонение	0,35	0,19
Медиана	2,28	0,705
Квартиль 1	1,75	0,49
Квартиль 3	2,65	0,91

с пищевой аллергией была назначена строгая элиминационная диета с исключением белка коровьего молока. Динамическое наблюдение за пациентами осуществлялось в течение 5 лет.

Обработку полученных результатов исследования проводили на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 13.3 фирмы StatSoft Inc. (США). Использовались методы непараметрической статистики. Данные представлены в виде медианы и квартилей (Me (Q1; Q3)). Непараметрический тест Манна — Уитни рассчитывали для сравнения количественных показателей, коррекция на множественность сравнений проводилась по методу Холма. Корреляционный анализ с определением коэффициента корреляции Спирмена использовали для определения связи, ее степени и значимости различий между признаками. Чувствительность (Se), а также специфичность (Spe) выявленных предикторов была оценена с помощью ROC-кривых, были определены пороги отсечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Средний возраст детей на момент постановки диагноза составил 7,0 [4,0–10,0] месяцев, 48 (65,7%) мальчиков и 25 (34,3%) девочек. Первые симптомы пищевой аллергии возникали в первые шесть месяцев жизни у 50 детей (68,5%), при этом у 27,4% (n = 20) в первые три месяца жизни.

Наиболее частым проявлением пищевой аллергии на момент постановки диагноза в нашем исследовании являлись гастроинтестинальные симптомы (срыгивания и рвота, изменение характера и нарушение консистенции стула, плохие прибавки в массе тела, синдром мальабсорбции), которые

отмечались у 78% детей (n = 57). Неустойчивый характер стула имели 50 детей (68,5%), кишечные колики и повышенное газообразование — 27 детей (36,9%), диарейный синдром был характерен для 18 пациентов (24,7%), запоры — у 12 детей (16,4%), срыгивания отмечались у 49 пациентов (67,1%), рвота у 9 детей (12,3%).

Кожные симптомы отмечались у 49 пациентов (67,1%). При этом у большинства детей (n = 42, 57,5%) кожные проявления носили легкий характер, быстро регрессировали на фоне проводимых диетических лечебных мероприятий и наружной терапии. У 4 детей (5,5%) кожный синдром проявлялся в виде уртикарных высыпаний после употребления продуктов, содержащих коровье молоко, высыпания проходили самостоятельно или при применении антигистаминных препаратов.

У 45,2% (n = 33) детей имелось сочетание симптомов поражения кожи и желудочно-кишечного тракта, кожные симптомы у этих детей отличались более выраженными высыпаниями, торпидными к применяемой терапии.

У всех детей с пищевой аллергией в период острых клинических проявлений при постановке диагноза было проведено определение уровня фекального зонулина (таблица 1). Наше исследование показало статистически значимое (p = 0,014) повышение содержания фекального зонулина у пациентов с ПА (Me = 2,28 нг/мл, Q1-Q3: 1,75–2,65 нг/мл) по сравнению с показателями контрольной группы (Me = 0,76 нг/мл, Q1-Q3: 0,49–0,91 нг/мл).

В результате динамического наблюдения было установлено, что толерантность к белку коровьего молока сформировало 15,1% детей (n = 11) в воз-

расте 2 лет, 41,1 % детей ($n = 30$) в возрасте 3 лет, 36,9 % детей ($n = 27$) в возрасте 5 лет. У 6,9 % детей ($n = 5$) сохранялись признаки ПА к белку коровьего молока через 5 лет от момента установки диагноза.

У 17 детей (23,3 %) в течение периода наблюдения развился аллергический ринит, у 12 — бронхиальная астма (16,4 %), у 10 (13,7 %) — аллергический ринит и бронхиальная астма. 34 ребенка (46,6 %) не имели коморбидных аллергических состояний.

Мы проанализировали исходный уровень зонулина в дебюте заболевания у всех наблюдавшихся детей в зависимости от реализации атопического марша. Первую группу составили дети с пищевой аллергией, у которых в течение 5 лет развился аллергический ринит и (или) бронхиальная астма (I группа, $n = 39$), вторую группу составили 34 ребенка с пищевой аллергией, которые не реализовали атопический марш в течение 5 лет наблюдения (II группа, $n = 34$).

Средние концентрации фекального зонулина у детей I группы составил $Me = 2,39$ нг/мл ($Q1-Q3$: 1,78–2,65 нг/мл), у детей II группы — $Me = 1,85$ нг/мл ($Q1-Q3$: 0,49–0,91 нг/мл), у детей из группы сравнения составили ($Me = 0,76$ нг/мл, $Q1-Q3$: 1,38–2,19 нг/мл), $p = 0,034$. Выявлены сильные прямые корреляционные связи (коэффициент корреляции Спирмена $S = 0,681$ ($p < 0,05$)) между уровнем зонулина в кале в дебюте заболевания и развитием аллергического ринита и (или) бронхиальной астмы (реализацией атопического марша).

Для оценки диагностических значений полученных результатов были использованы следующие тесты: диагностическая чувствительность (Se), диагностическая специфичность (Sp), прогностическая ценность положительного результата (PPV), прогностическая ценность отрицательного результата (NPV), точность теста (диагностическая эффективность теста) (De). Распределение групп осуществлялось на основании дискриминантного анализа.

Анализ результатов тестирования анализируемых групп установил чувствительность модели прогнозирования на уровне 90,9 %, а специфичность — 76,4 %. При этом прогностическая ценность положительного результата составила 85,7 %, а отрицательного результата — 74,6 %. Это свидетельствует о том, что уровень зонулина в кале в дебюте заболевания является неинвазив-

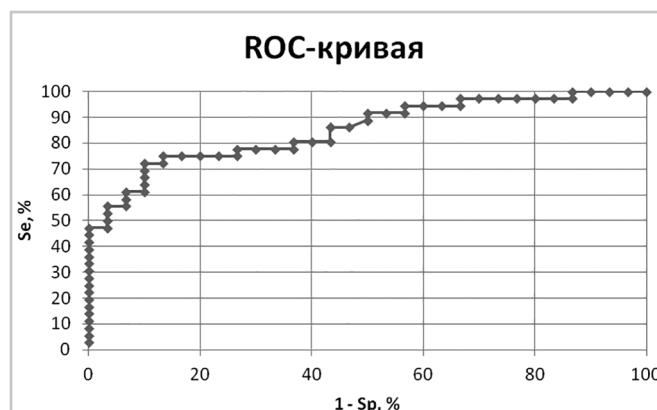


Рис. 1. ROC-анализ при сравнении площадей под кривыми (иллюстрация автора)

Fig. 1. ROC analysis when comparing areas under the curves (illustration by the author)

ным критерием риска реализации атопического марша у детей с пищевой аллергией и может использоваться в качестве объективного прогностического маркера, свидетельствующего о риске развития аллергического ринита и (или) бронхиальной астмы.

Данные наблюдения были подтверждены при использовании ROC-анализа при сравнении площадей под кривыми (Area Under Curve — AUC) (рис. 1).

Показатель AUC при изучении фекального зонулина как прогностического маркера риска реализации атопического марша у детей составляет 0,887, оптимальный порог (точка отсечения) 1,94 нг/мл. Согласно существующим подходам к оценке результатов ROC-анализа, величина AUC на уровне 0,8–0,9 соответствует хорошему качеству модели и может быть использована в клинической практике.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ. Формирование синдрома повышенной эпителиальной проницаемости занимает особое место в патогенезе аллергических заболеваний. Нарушение барьерной функции, вызванное дефектами плотных контактов эпителия, оказывает системный эффект и позволяет триггерам окружающей среды легче проникать в дыхательные пути и затем взаимодействовать с иммунными и воспалительными клетками, по сути, являясь фактором реализации системного аллергического воспаления и формирования атопического марша [19, 20].

В продолжение наших предыдущих исследований [18] мы обнаружили, что у пациентов

с реализованным атопическим маршем уровень фекального зонулина в дебюте пищевой аллергии был значительно выше, чем у детей, сформировавших толерантность к коровьему молоку и не реализовавших других аллергических заболеваний в течение 5 лет. Именно зонулин является одним из немногих физиологических медиаторов парациллюлярной кишечной проницаемости и связан с развитием персистирующего воспаления. Неадекватная активация продукции зонулина вызывает функциональную потерю эпителиального барьера и приводит к нарушению толерантности с последующим развитием аллергических заболеваний кишечника [21]. Ряд исследований продемонстрировал, что у пациентов с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом определяются повышенные уровни зонулина в сыворотке крови и сопутствующая повышенная проницаемость кишечника [22, 23], длительная антигенная стимуляция иммунной системы в последующем приводит к воспалению дыхательных путей [24].

Эти данные согласуются с результатами систематического обзора, проведенного Alduraywish S. A. с соавторами [25], которые показали, что у детей с ПА риск развития аллергического ринита и бронхиальной астмы в 2,1–5,3 раза и 1,6–5,1 раза выше, чем у детей без ПА соответственно. При этом сенсibilизация к пищевым аллергенам до 2 лет увеличивала риск развития астмы (объединенное отношение шансов OR 2,9, 95 % доверительный интервал (ДИ) 2,0–4,0), атопического дерматита (объединенное OR 2,7, 95 % ДИ 1,7–4,4) и аллергического ринита (объединенное OR 3,1, 95 % ДИ 1,9–4,9) [25]. Авторы убедительно доказали, что у детей раннего возраста с пищевой аллергией существует высокий риск возникновения дополнительных аллергических заболеваний с прогрессированием атопического марша. Поэтому предотвращение развития атопического марша и (или) его прогрессирования на ранней стадии имеет важное значение.

Наше исследование показало, что пороговое значение фекального уровня зонулина, равное 1,94 нг/мл, эффективно для прогнозирования риска реализации атопического марша. Данный метод позволяет с высокой долей вероятности прогнозировать риск развития атопического марша в течение 5 лет у детей с пищевой аллергией к белкам коровьего молока с высокой чувствительностью и специфичностью и предоставляет возмож-

ность проводить профилактические мероприятия пациентам из группы риска. Предсказательная ценность отрицательного теста также велика, что позволяет достаточно надежно прогнозировать не только высокий, но и низкий риск реализации атопического марша.

На данный момент предлагаются различные стратегии, направленные на модерацию факторов окружающей среды, микробиома, а также изменения подходов к питанию детей из группы риска по формированию аллергии и атопического марша [25–30]. Учитывая многофакторность аллергической патологии, на настоящий момент не существует доказательных рекомендаций об эффективности каких-либо конкретных профилактических подходов, но некоторые меры, предлагаемые и используемые в настоящее время, действительно могут снижать риск возникновения и прогрессирования атопического марша. Питание детей первого года жизни считается одним из наиболее значимых модифицируемых факторов в раннем возрасте и важной мишенью для персонализированных вмешательств с целью предотвращения атопического марша.

В большинстве исследований, известных на настоящий момент, доказан протективный эффект длительного (более 6 месяцев жизни) грудного вскармливания, поскольку оно снижает не только частоту атопического дерматита, но и других аллергических заболеваний [25].

Анализ данных когорты German Infant Nutritional Intervention (GINI) в 20-летнем катамнезе показал, что, если грудное вскармливание невозможно, интервенционное использование смеси на основе частично-гидролизированных сывороточных белков (NAN® Гипоаллергенный 1, Nestle, Германия) в первые 4 месяца жизни оказывает значимое профилактическое влияние на риск развития атопического дерматита на протяжении всех 20 лет наблюдения, а также снижает распространенность бронхиальной астмы и аллергического ринита [26].

Полученные в клинических исследованиях разных авторов данные по изучению возможной профилактической эффективности разных смесей на основе частично-гидролизированных белков (pHF-W) послужили основанием для переосмысления результатов многочисленных исследований эффективности pHF-W в профилактике развития аллергических заболеваний.

Процесс гидролиза белков является ключевым фактором, определяющим их биологическую функцию, связанную с образованием специфических пептидов. Размер пептида сам по себе слишком упрощен для оценки аллергенного и толерогенного потенциала. Аминокислотная последовательность в пептидах, на которую напрямую влияет метод гидролиза, играет важную роль в их способности вызывать аллергическую реакцию и (или) иммунную толерантность. Представленные в многочисленных источниках данные показывают, что не все рНФ-В одинаковы в отношении их толерогенного потенциала, поскольку разные рНФ-В различаются по своему пептидному составу, который зависит от применяемой технологии производства каждой конкретной смеси. С этих позиций особый интерес вызывает метаанализ, проведенный Н. Szajewska и А. Horvath [27], в который были включены рандомизированные исследования оценки эффективности для профилактики аллергии у детей одной смеси на основе частично гидролизированных сывороточных белков (NAN® Гипоаллергенный 1, Nestle, Германия). Данные, представленные в этих исследованиях, предоставили дополнительные доказательства того, что данный рНФ-В является толерогенным и способен снижать риск развития atopического дерматита у детей из группы риска.

В исследовании Li X. с соавторами (2024) также были получены достаточные доказательства того, что рНФ-В снижают риск развития экземы у детей в возрасте младше или старше 2 лет (OR: 0,71; 95% ДИ: 0,52, 0,96 и OR: 0,79; 95% ДИ: 0,67, 0,94, соответственно). Также авторы выявили умеренные систематические доказательства, указывающие на то, что рНФ-В снижает риск хрипов в возрасте 0–2 лет (OR: 0,50; 95% ДИ: 0,29, 0,85) [28].

В недавнем эксперименте оценивалось влияние детской молочной смеси NAN® Гипоаллергенный (Nestle, Германия) на трансэпидермальную потерю воды (TEWL) и выработку аллергических антител у мышей, на кожно подвергшихся воздействию *Aspergillus fumigatus* [29]. Добавление

смеси в питание новорожденных мышей приводило к значительному снижению TEWL и общего IgE, при этом было установлено, что в коже мышей и первичных кератиноцитах человека после воздействия рНФ-В модулировалась экспрессия гена аквапорина-3, связанная с гидратацией кожи. Улучшение кожного барьера может быть дополнительным механизмом, посредством которого рНФ-В в составе смеси NAN® Гипоаллергенный может потенциально снижать риск развития atopического марша.

Один из ключевых вопросов в разработке профилактических стратегий atopического марша заключается в том, когда следует вводить потенциально аллергенные продукты в рацион младенцев, чтобы способствовать эффективному формированию к ним иммунологической толерантности. В результате нескольких интервенционных исследований развивается научный консенсус о том, что более раннее (но не ранее 4 месяцев) введение этих продуктов может быть рекомендовано для улучшения прогноза и предотвращения развития atopического марша [31].

Таким образом, глобальный рост аллергических заболеваний значительно снижает качество жизни и обуславливает поиск новых подходов к их лечению и профилактике. Теория atopического марша облегчает наше понимание патофизиологии коморбидности аллергических заболеваний и дополнительно способствует раннему выявлению, профилактике и лечению детей с риском прогрессирования atopического марша. Наше исследование продемонстрировало возможность исследования фекального уровня зонулина для прогнозирования риска реализации atopического марша. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения и стандартизации порогового значения зонулина как биомаркера аллергического воспаления. В настоящее время терапевтические и профилактические стратегии пищевой аллергии переходят от «пассивной» элиминационной диеты к «активной» диетотерапии, способной сократить продолжительность заболевания и защитить от возникновения atopического марша.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пампура А.Н. Пищевая аллергия у детей раннего возраста. Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2016; 95(3):152–157.
2. Renz H., Allen K.J., Sicherer S.H. et al. Food allergy. Nat Rev Dis Primers. 2018; 4: 17098. Published 2018 Jan 4. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.98>.

3. Aw M., Penn J., Gauvreau G.M., Lima H., Sehmi R. Atopic march: collegium internationale allergologicum update. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020; 181: 1–10. <https://doi.org/10.1159/000502958>.
4. Приходченко Н.Г., Самаль Т.Н., Украинцев С.Е., и др. Ступенчатая диетотерапия аллергии к белкам коровьего молока: новая стратегия безопасной смены этапов. *Вопросы детской диетологии.* 2021; 19 (2): 14–22.
5. Paparo L., Picariello G., Bruno C., et al. Tolerogenic effect elicited by protein fraction derived from different formulas for dietary treatment of cow's milk allergy in human cells. *Front Immunol.* 2021; 1: 3910. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.604075>.
6. Ревякина В.А. Проблема пищевой аллергии на современном этапе. *Вопросы питания.* 2020; 89 (4): 186–192. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10052>.
7. Ибрагимова З.З., Гаджиева С.М., Абдурашидова Л.М., и др. Патологическая физиология пищевой аллергии у детей. *International Journal of Medicine and Psychology.* 2023; 6 (1): 160–166.
8. Yavuz S.T., Buyuktiryaki B., Sahiner U.M. et al. Factors that predict the clinical reactivity and tolerance in children with cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013; 110 (4): 284–289.
9. Wang C.W., Preclaro I.A., Lin W.H., Chung W.H. An Updated Review of Genetic Associations With Severe Adverse Drug Reactions: Translation and Implementation of Pharmacogenomic Testing in Clinical Practice. *Front Pharmacol.* 2022; 13: 886377. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.886377>.
10. Sochaczewska D., Ziętek M., Dołęgowska B., Kordek A., Szczuko M. Implications of Indirect Biomarkers of Intestinal Permeability in the Stools of Newborns and Infants with Perinatal Risk Factors for Intestinal Colonization Disorders and Infant Feeding Patterns. *Nutrients.* 2022; 14 (11): 2224. <https://doi.org/10.3390/nu14112224>.
11. Levy M.L., Ward A., Nelson S. Management of children and young people (CYP) with asthma: a clinical audit report. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2018; 28 (1): 16. <https://doi.org/10.1038/s41533-018-0087-5>.
12. West C.E., Renz H., Jenmalm M.C., et al. The gut microbiota and inflammatory noncommunicable diseases: associations and potentials for gut microbiota therapies. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135: 3–13; quiz 14. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.11.012>.
13. Ohlsson B., Orho-Melander M., Nilsson P.M. Higher levels of serum zonulin may rather be associated with increased risk of obesity and hyperlipidemia, than with gastrointestinal symptoms or disease manifestations. *Int J Mol Sci.* 2017; 18 (3): 582. <https://doi.org/10.3390/ijms18030582>.
14. Kolyva S., Triga M., Kritikou D., Chrysis D. The effect of feeding patterns on serum zonulin levels in infants at 3–4 months of age. *Eur J Pediatr.* 2021; 180 (11): 3273–3278. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04102-2>.
15. Meyer R., Fox A.T., Chebar Lozinsky A., Michaelis L.J., Shah N. Non-IgE-mediated gastrointestinal allergies. Do they have a place in a new model of the Allergic March. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019; 30 (2): 149–158. <https://doi.org/10.1111/pai.13000>.
16. Fasano A. All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases. *F1000Res.* 2020; 9: 1000. <https://doi.org/10.12688/f1000research.20510.1>.
17. Приходченко Н.Г., Шуматова Т.А., Катенкова Э.Ю., Коваленко Д.В. Клинические фенотипы пищевой аллергии к коровьему молоку у детей в зависимости от молекулярного профиля сенсибилизации. *Аллергология и Иммунология в Педиатрии.* 2022; 2: 13–18. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-2-13-18>.
18. Приходченко Н.Г., Шуматова Т.А., Коваленко Д.В. и др. Оценка диагностической значимости зонулина как маркера состоятельности кишечного барьера у детей с пищевой аллергией. *Современные проблемы науки и образования.* 2020; 5: 87. <https://doi.org/10.17513/spno.30095>.
19. Yang L., Fu J., Zhou Y. Research Progress in Atopic March. *Front Immunol.* 2020; 11: 1907. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01907>.
20. Приходченко Н.Г., Шуматова Т.А., Григорян Л.А., Гордеев А.В. Плотные межклеточные контакты и зонулин в формировании оральной толерантности и пищевой аллергии. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2019; 4 (78): 5–9.
21. Yamaide F., Oniki N., Fikri B., Sato N., Nakano T., Shimojo N. Cord blood zonulin is associated with high-level sensitization to food allergen and food allergy development. *Allergol Int.* 2023; S1323–8930 (23) 00109-0. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2023.10.005>.
22. Koksall B.T., Zengin H.Y., Ozbek O.Y. Assessment of Mucosa-Associated Epithelial Chemokine, Thymus-Expressed Chemokine, Periostin and Zonulin Levels in Infants With Atopic Dermatitis. *Indian J Dermatol.* 2022; 67 (3): 312. https://doi.org/10.4103/ijd.ijd_834_21.
23. Niewiem M., Grzybowska-Chlebowczyk U. Assessment of Selected Intestinal Permeability Markers in Children with Food Allergy Depending on the Type and Severity of Clinical Symptoms. *Nutrients.* 2022; 14 (20): 4385. <https://doi.org/10.3390/nu14204385>.
24. Baioumy S.A., Elgendy A., Ibrahim S.M. [et al.]. Association between serum zonulin level and severity of house dust mite allergic asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2021; 17 (1): 86. Published 2021 Aug 31. <https://doi.org/10.1186/s13223-021-00586-7>.

25. Alduraywish S.A., Lodge C.J., Campbell B., Allen K.J., Erbas B., Lowe A.J., Dharmage S.C. The march from early life food sensitization to allergic disease: A systematic review and meta-analyses of birth cohort studies. *Allergy*. 2016; 71: 77–89. <https://doi.org/10.1111/all.12784>.
26. Gappa M., Filipiak-Pittroff B., Libuda L., von Berg A., Koletzko S., Bauer C.P., Heinrich J., Schikowski T., Berdel D., Standl M. Long-term effects of hydrolyzed formulae on atopic diseases in the GINI study. *Allergy*. 2021 Jun; 76 (6): 1903–1907. <https://doi.org/10.1111/all.14709>.
27. Szajewska H., Horvath A. A partially hydrolyzed 100 % whey formula and the risk of eczema and any allergy: an updated metaanalysis. *World Allergy Organ J*. 2017; 26; 10 (1): 27. <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0158-z>.
28. Li X., He T., Duan S., Liang J., Feng G., Li F., Shen Z., Ye W., Liu B., Jiang B., Chen Y., Liu N., Szeto I.M., Cai L. Infant Formulas With Partially or Extensively Hydrolyzed Milk Proteins for the Prevention of Allergic Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Adv Nutr*. 2024; 15 (5): 100217. <https://doi.org/10.1016/j.advnut.2024.100217>.
29. Holvoet S., Nutten S., Dupuis L., Donnicola D., Bourdeau T., Hughes-Formella B., Simon D., Simon H.U., Carvalho R.S., Spergel J.M., Koletzko S., Blanchard C. Partially Hydrolysed Whey-Based Infant Formula Improves Skin Barrier Function. *Nutrients*. 2021; 13 (9): 3113. <https://doi.org/10.3390/nu13093113>.
30. Boggio Marzet C., Burgos F., Del Compare M., Gerold I., Tabacco O., Vinderola G. Approach to probiotics in pediatrics: the role of *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Arch Argent Pediatr*. 2022; 120 (1): e1–e7. <https://doi.org/10.5546/aap.2022.eng.e1>.
31. Vale S.L., Lobb M., Netting M.J., Murray K., Clifford R., Campbell D.E., Salter S.M. A systematic review of infant feeding food allergy prevention guidelines — can we AGREE? *World Allergy Organ J*. 2021; 14 (6): 100550. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100550>.

REFERENCES

1. Pampura A.N. Food allergies in young children. *Pediatrics*. Journal named after G.N. Speransky. 2016; 95(3):152–157. (In Russ.)
2. Renz H., Allen K.J., Sicherer S.H. et al. Food allergy. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4: 17098. Published 2018 Jan 4. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.98>.
3. Aw M., Penn J., Gauvreau G.M., Lima H., Sehmi R. Atopic march: collegium internationale allergologicum update. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020; 181: 1–10. <https://doi.org/10.1159/000502958>.
4. Prikhodchenko N.G., Samal T.N., Ukrainsev S.E. et al. Stepped diet therapy for allergies to cow's milk proteins: a new strategy for safe change of stages. *Questions of children's dietetics*. 2021; 19 (2): 14–22. <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2021-2-14-22>. (In Russ.)
5. Paparo L., Picariello G., Bruno C., et al. Tolerogenic effect elicited by protein fraction derived from different formulas for dietary treatment of cow's milk allergy in human cells. *Front Immunol*. 2021; 1: 3910. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.604075>.
6. Revyakina V.A. The problem of food allergies at the present stage. *Nutrition issues*. 2020; 89 (4): 186–192. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10052>. (In Russ.)
7. Ibragimova Z.Z., Gadzhieva S.M., Abdurashidova L.M. et al. Pathological physiology of food allergies in children. *International Journal of Medicine and Psychology*. 2023; 6 (1): 160–166. (In Russ.)
8. Yavuz S.T., Buyuktyraki B., Sahiner U.M., et al. Factors that predict the clinical reactivity and tolerance in children with cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013; 110 (4): 284–289.
9. Wang C.W., Preclaro I.A., Lin W.H., Chung W.H. An Updated Review of Genetic Associations With Severe Adverse Drug Reactions: Translation and Implementation of Pharmacogenomic Testing in Clinical Practice. *Front Pharmacol*. 2022; 13: 886377. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.886377>.
10. Sochaczewska D., Ziętek M., Dołęgowska B., Kordek A., Szczuko M. Implications of Indirect Biomarkers of Intestinal Permeability in the Stools of Newborns and Infants with Perinatal Risk Factors for Intestinal Colonization Disorders and Infant Feeding Patterns. *Nutrients*. 2022; 14 (11): 2224. <https://doi.org/10.3390/nu14112224>.
11. Levy M.L., Ward A., Nelson S. Management of children and young people (CYP) with asthma: a clinical audit report. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2018; 28 (1): 16. <https://doi.org/10.1038/s41533-018-0087-5>.
12. West C.E., Renz H., Jenmalm M.C. [et al.]. The gut microbiota and inflammatory noncommunicable diseases: associations and potentials for gut microbiota therapies. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135: 3–13; quiz 14. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.11.012>.
13. Ohlsson B., Orho-Melander M., Nilsson P.M. Higher levels of serum zonulin may rather be associated with increased risk of obesity and hyperlipidemia, than with gastrointestinal symptoms or disease manifestations. *Int J Mol Sci*. 2017; 18 (3): 582. doi: 10.3390/ijms18030582.

14. Kolyva S., Triga M., Kritikou D., Chrysis D. The effect of feeding patterns on serum zonulin levels in infants at 3–4 months of age. *Eur J Pediatr.* 2021; 180 (11): 3273–3278. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04102-2>.
15. Meyer R., Fox A.T., Chebar Lozinsky A., Michaelis L.J., Shah N. Non-IgE-mediated gastrointestinal allergies – Do they have a place in a new model of the Allergic March. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019; 30 (2): 149–158. <https://doi.org/10.1111/pai.13000>.
16. Fasano A. All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases. *F1000Res.* 2020; 9: 1000. <https://doi.org/10.12688/f1000research.20510.1>.
17. Prikhodchenko N.G., Shumatova T.A., Katenkova E.Yu., Kovalenko D.V. Clinical phenotypes of food allergy to cow's milk in children depending on the molecular profile of sensitization. *Allergology and Immunology in Pediatrics.* 2022; 2: 13–18. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-2-13-18>. (In Russ.)
18. Prikhodchenko N.G., Shumatova T.A., Kovalenko D.V. Assessment of the diagnostic significance of zonulin as a marker of the consistency of the intestinal barrier in children with food allergies. *Modern problems of science and education.* 2020; 5: 87. <https://doi.org/10.17513/spno.30095>. (In Russ.)
19. Yang L., Fu J., Zhou Y. Research Progress in Atopic March. *Front Immunol.* 2020; 11: 1907. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01907>. PMID: 32973790; PMCID: PMC7482645.
20. Prikhodchenko N.G., Shumatova T.A., Grigoryan L.A., Gordeets A.V. Tight intercellular junctions and zonulin in the formation of oral tolerance and food allergy. *Pacific Medical Journal.* 2019; 4 (78): 5–9. (In Russ.)
21. Yamaide F., Oniki N., Fikri B., Sato N., Nakano T., Shimojo N. Cord blood zonulin is associated with high-level sensitization to food allergen and food allergy development. *Allergol Int.* 2023; S1323–8930(23)00109-0. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2023.10.005>.
22. Koksai B.T., Zengin H.Y., Ozbek O.Y. Assessment of Mucosa-Associated Epithelial Chemokine, Thymus-Expressed Chemokine, Periostin and Zonulin Levels in Infants With Atopic Dermatitis. *Indian J Dermatol.* 2022; 67 (3): 312. https://doi.org/10.4103/ijid.ijd_834_21.
23. Niewiem M., Grzybowska-Chlebowczyk U. Assessment of Selected Intestinal Permeability Markers in Children with Food Allergy Depending on the Type and Severity of Clinical Symptoms. *Nutrients.* 2022; 14 (20): 4385. <https://doi.org/10.3390/nu14204385>.
24. Baioumy S.A., Elgendy A., Ibrahim S.M. [et al.]. Association between serum zonulin level and severity of house dust mite allergic asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2021; 17 (1): 86. Published 2021 Aug 31. <https://doi.org/10.1186/s13223-021-00586-7>.
25. Alduraywish S.A., Lodge C.J., Campbell B., Allen K.J., Erbas B., Lowe A.J., Dharmage S.C. The march from early life food sensitization to allergic disease: A systematic review and meta-analyses of birth cohort studies. *Allergy.* 2016; 71: 77–89. <https://doi.org/10.1111/all.12784>.
26. Gappa M., Filipiak-Pittroff B., Libuda L., von Berg A., Koletzko S., Bauer C.P., Heinrich J., Schikowski T., Berdel D., Standl M. Long-term effects of hydrolyzed formulae on atopic diseases in the GINI study. *Allergy.* 2021 Jun; 76 (6): 1903–1907. <https://doi.org/10.1111/all.14709>.
27. Szajewska H., Horvath A. A partially hydrolyzed 100 % whey formula and the risk of eczema and any allergy: an updated metaanalysis. *World Allergy Organ J.* 2017; 26; 10 (1): 27. <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0158-z>.
28. Li X., He T., Duan S., Liang J., Feng G., Li F., Shen Z., Ye W., Liu B., Jiang B., Chen Y., Liu N., Szeto I.M., Cai L. Infant Formulas With Partially or Extensively Hydrolyzed Milk Proteins for the Prevention of Allergic Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Adv Nutr.* 2024; 15 (5): 100217. <https://doi.org/10.1016/j.advnut.2024.100217>.
29. Holvoet S., Nutten S., Dupuis L., Donnicola D., Bourdeau T., Hughes-Formella B., Simon D., Simon H.U., Carvalho R.S., Spergel J.M., Koletzko S., Blanchard C. Partially Hydrolysed Whey-Based Infant Formula Improves Skin Barrier Function. *Nutrients.* 2021; 13 (9): 3113. <https://doi.org/10.3390/nu13093113>.
30. Boggio Marzet C., Burgos F., Del Compare M., Gerold I., Tabacco O., Vinderola G. Approach to probiotics in pediatrics: the role of *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Arch Argent Pediatr.* 2022; 120 (1): e1–e7. English, Spanish. <https://doi.org/10.5546/aap.2022.eng.e1>.
31. Vale S.L., Lobb M., Netting M.J., Murray K., Clifford R., Campbell D.E., Salter S.M. A systematic review of infant feeding food allergy prevention guidelines – can we AGREE? *World Allergy Organ J.* 2021; 14 (6): 100550. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100550>.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ И СОГЛАСИЕ НА УЧАСТИЕ

Исследование было проведено с учетом требований Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правил клинической практики в Российской Федерации», утвержденных Приказом

Министерства РФ от 19.06.2003, № 266. Данное исследование было одобрено Междисциплинарным локальным комитетом по этике ФГБОУ ВО ТГМУ Министерства здравоохранения РФ.

ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE

The study was conducted taking into account the requirements of the Helsinki Declaration of the World Association “Ethical Principles of Conducting Scientific Medical Research with human Participation” as amended in 2000 and the “Rules of Clinical Practice in the Russian Federation” approved by Order of the Ministry of the Russian Federation dated 06/19/2003, No. 266. This study was approved by the Interdisciplinary Local Ethics Committee of the Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при финансовой поддержке компании ООО «Нестле Россия».

FINANCING SOURCE

The article is published with financial support from «Nestle Rossiya LLC».

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Приходченко Н. Г. — разработка концепции, формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач, анализ и интерпретация полученных данных, применение статистических и математических методов для анализа и синтеза данных исследования, подготовка и создание, оценка и редактирование текста, принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Шуматова Т. А. — развитие ключевых целей и задач, проведение исследований, в частности сбор данных, ресурсное обеспечение исследования, утверждение окончательного варианта статьи, контроль и ответственность руководства за планирование и проведение научной деятельности.

Коваленко Д. В. — проведение исследований, в частности сбор данных, участие в научном дизайне, ресурсное обеспечение исследования, предоставление пациентов, лабораторных образцов для анализа, утверждение окончательного варианта статьи.

THE AUTHORS' CONTRIBUTION TO THE WORK

Nelly G. Prikhodchenko — conceptualization, formal analysis, investigation, visualization, writing — original draft.

Tatyana A. Shumatova — conceptualization, formal analysis, investigation, visualization, writing — review & editing.

Darya V. Kovalenko — investigation, conducting a research and investigation process, specifically performing the experiments, and data/evidence collection. Specifically writing the initial draft (including substantive translation). Provision of study materials, and patients.

Показатели TREC и KREC у пациентов с врожденными пороками сердца. Данные неонатального скрининга

RAR — научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-3-42-53>

УДК 576.8.097.1.3:616-053.3

Дата поступления: 21.07.2024

Дата принятия: 31.08.2024

Дата публикации: 30.09.2024

**Барычева Л. Ю.¹, Бачиева Л. И.¹, Пучков А. А.², Селезнева Ю. Г.³, Козьмова Н. А.¹**

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра иммунологии с курсом ДПО, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Краевая детская клиническая больница», 355029, г. Ставрополь, ул. Семашко, д. 3, Россия

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр», 355041, г. Ставрополь, ул. Ломоносова, д. 44, Россия

Барычева Людмила Юрьевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой иммунологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, ORCID ID: 0000-0002-4069-0566, e-mail: for_ludmila@inbox.ru.

Бачиева Лейла Ибрагимовна — соискатель кафедры иммунологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, ORCID ID: 0009-0008-7785-4676, e-mail: bachleila@mail.ru.

Пучков Андрей Анатольевич — главный врач ГБУЗ СК КДКБ, e-mail: kdkb@kdkb.ru.

Селезнева Юлия Геннадьевна — зав. лабораторией неонатального скрининга, врач клинической лабораторной диагностики ГБУЗ СК СККПЦ, e-mail: ruta260315@gmail.com.

Козьмова Наталья Александровна — ассистент кафедры иммунологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, ORCID ID: 0000-0003-0971-5347, e-mail: n-kozlova@mail.ru.

Аннотация

Актуальность. Дети с врожденными пороками сердца (ВПС) имеют высокий риск инфекционных осложнений с неблагоприятным исходом, что связано с неадекватным иммунным ответом. TREC и KREC являются признанными биомаркерами Т- и В-клеточного лимфопоэза у новорожденных.

Цель исследования: оценить количество кольцевых участков ДНК — TREC и KREC у детей с врожденными пороками сердца.

Материалы и методы. При проведении исследования использовались данные неонатального скрининга на первичные иммунодефициты в Ставропольском крае за период с 01.01.2023 по 30.06.2024. Осуществлен анализ TREC и KREC у 43 новорожденных с ВПС по сравнению со здоровыми младенцами.

Результаты исследования. Показатели TREC и KREC у детей с ВПС были ниже, чем у здоровых детей. Установлена связь уровней TREC с абсолютной лимфопенией, развитием инфекционных осложнений. Определено снижение KREC у младенцев с ВПС и генетическими синдромами. Установлено, что уровень TREC менее 650 копий на 10⁵ клеток может быть предиктором развития инфекционных осложнений у новорожденных с ВПС.

Выводы: уменьшение числа копий TREC и KREC в неонатальном скрининге позволяет выявить детей с ВПС с высоким риском инфицирования, открывая потенциальные возможности для профилактической терапии.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, TREC, KREC

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Барычева Л.Ю., Бачиева Л.И., Пучков А.А., Селезнева Ю.Г., Козьмова Н.А. Показатели TREC и KREC у пациентов с врожденными пороками сердца. Данные неонатального скрининга. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2024; 3: 42–53. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-3-42-53>

Для корреспонденции:

Барычева Людмила Юрьевна, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой иммунологии с курсом ДПО Ставропольского государственного медицинского университета.

Адрес: 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310, Россия.

E-mail: for_ludmila@inbox.ru.

For correspondence:

Barycheva Lyudmila Yur'evna, Doctor of Medical Sciences, Professor, head of department of Immunology with the course of APE of Stavropol State Medical University.

Address: 310 Mira str., 355017, Stavropol, Russia.

E-mail: for_ludmila@inbox.ru.

TREC and KREC values in patients with congenital heart defects — neonatal screening data

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-3-42-53>

date of receipt: 21.07.2024

Date of acceptance: 31.08.2024

Date of publication: 30.09.2024

Lyudmila Y. Barycheva¹, Leila I. Bachieva¹, Andrey A. Puchkov², Julia G. Selezneva³, Natalia A. Kozmova¹

¹ Stavropol State Medical University, 310 Mira str., Stavropol, 355017, Russia

² Regional Children's Clinical Hospital, 3 Semashko str., Stavropol, 355029, Russia

³ Stavropol Regional Clinical Perinatal Center, 44 Lomonosov str., Stavropol, 355041, Russia

Lyudmila Yur'evna Barycheva — Dr. Sci., Professor, head of department of Immunology with the course of APE of Stavropol State Medical University, ORCID ID: 0000-0002-4069-0566, e-mail: for_lyudmila@inbox.ru.

Leila Ibragimovna Bachieva — candidate of department of Immunology with course of APE of Stavropol State Medical University, ORCID ID: 0009-0008-7785-4676, e-mail: bachleila@mail.ru.

Andrey Anatolyevich Puchkov — Chief Physician of the State Budgetary healthcare Institution of the Stavropol Territory Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: kdkb@kdkb.ru.

Julia Gennadievna Selezneva — Head of the laboratory of neonatal screening, doctor of clinical laboratory diagnostics of the State Budgetary Healthcare Institution of the Stavropol Territory of the Stavropol Regional Clinical Perinatal Center, ruta260315@gmail.com.

Natalia Alexandrovna Kozmova — assistant of department of Immunology with the course of APE of Stavropol State Medical University, ORCID ID: 0000-0003-0971-5347, e-mail: n-kozмова@mail.ru.

Abstract

Relevance. Children with congenital heart disease (CHD) are at high risk of infectious complications with unfavorable outcomes, which is associated with inadequate immune responses. TREC and KREC are recognized biomarkers of T- and B-cell lymphopoiesis.

Objective of the study: to evaluate the number of circular DNA segments — TREC and KREC in children with congenital heart defects.

Materials and methods. The study used data from neonatal screening for primary immunodeficiencies in the Stavropol region from January 1, 2023, to June 30, 2024. An analysis of TREC and KREC was conducted in 43 newborns with CHD compared to healthy infants.

Results. The levels of TREC and KREC in children with CHD were lower than in healthy children. A correlation was established between TREC levels and absolute lymphopenia, as well as the development of infectious complications. A decrease in KREC was identified in infants with CHD and genetic syndromes. It was shown that a TREC level of less than 650 copies per 10^5 cells may be a predictor of the development of infectious complications in newborns with CHD.

Conclusions. The reduction in the number of TREC and KREC copies in neonatal screening allows for the identification of children with CHD at high risk of infection, opening potential opportunities for preventive therapy.

Keywords: congenital heart defects, TREC, KREC

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interest.

For citation: Barycheva L.Y. Bachieva L.I., Puchkov A.A., Selezneva J.G., Kozmova N.A. TREC and KREC values in patients with congenital heart defects — neonatal screening data. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2024; 3: 42–53. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-3-42-53>

Актуальность. Эксцизионные кольца генов реаранжировки Т-клеточных рецепторов (TREC) и к-делеционные круги эксцизии (KREC) образуются во время дифференцировки иммунных клеток на территории центральных органов иммунопоэза на этапе формирования их антигенраспознающего репертуара и являются маркерами недавно образовавшихся Т- и В-лимфоцитов [1, 2]. Мультиплексный анализ TREC и KREC мето-

дом ПЦР в режиме реального времени применяется в неонатальном скрининге во многих странах мира для диагностики у новорожденных тяжелой комбинированной иммунной недостаточности (ТКИН) и других врожденных ошибок иммунитета [1, 2]. Кроме ТКИН, определение TREC позволяет выявить и другие формы Т-клеточной лимфопении (TCL), включая синдромы Ди Джорджи, CHARGE, Якобсена, Луи-Бар, Вискот-

та — Олдрича, Маккьюсика, Нунан, Дауна, а также вторичные TCL у младенцев с пороками сердца, желудочно-кишечного тракта, неонатальной лейкемией, глубокой степенью недоношенности [3, 4, 5, 6]. Показано, что не-ТКИН TCL встречаются в 3–4 раза чаще, чем ТКИН [3, 7]. Высокий процент детей с аномальными показателями TREC имеют врожденный порок сердца (ВПС) [3, 7].

Известно, что младенцы с ВПС страдают от частых инфекций с высоким риском осложнений и фатальных исходов [8]. Клинические исследования свидетельствуют о низких показателях Т-лимфоцитов и их субпопуляций у детей с ВПС, что подтверждает важную роль TCL в развитии инфекционных осложнений [8, 9]. Ранее было показано, что уменьшение числа копий TREC у новорожденных может быть связано с пороками сердца [3, 5, 7, 10]. Однако распространенность Т-клеточной лимфопении у детей с ВПС до конца не определена.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оценить результаты неонатального скрининга (TREC, KREC) у детей с врожденными пороками сердца.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование с включением младенцев с диагностированными структурными ВПС, рожденных в Ставропольском крае в период с 01.01.2023 по 30.06.2024 г. Отбор пациентов проводился на базе Ставропольских клинических перинатальных центров № 1 и № 2, а также отделения патологии новорожденных и недоношенных краевой детской клинической больницы г. Ставрополя. Диагноз врожденного порока сердца устанавливался в соответствии с клиническими рекомендациями на основании клинико-инструментальных данных с учетом МКБ-9. Осуществлен анализ архивных историй болезни пациентов. В исследование включены дети с ВПС, рожденные на сроке гестации более 34 недель, исключены младенцы с другими причинами вторичных лимфопений, в том числе глубоко недоношенные, с пороками ЖКТ, неонатальным лейкозом, рожденные от ВИЧ-инфицированных матерей и матерей, получавших иммуносупрессивную терапию во время беременности.

Результаты исследования TREC и KREC у 43 детей с ВПС и 100 здоровых детей были получены при проведении неонатального скринин-

га и предоставлены лабораторией неонатального скрининга ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр» (СККПЦ). Забор крови у доношенных новорожденных производился в возрасте 24–48 ч., у недоношенных — 144–168 ч. (Приказ Минздрава РФ от 21.04.2022 № 274Н.) Исследование одобрено Локальным этическим комитетом СтГМУ. Родители пациентов подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Определение TREC и KREC выполнялось в исследовательском центре Краевой клинической больницы № 1 им. С. В. Очаповского (г. Краснодар) методом количественной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени для анализа пятен высушенной крови. Применялись тест-системы «ТК-SMA» Генериум.

Критериями положительного результата на ТКИН и другие врожденные ошибки иммунитета считали пороговый уровень TREC и KREC менее 100 на 100 000 копий клеток в соответствии с порядком скрининга [11].

При получении низких уровней TREC/KREC осуществлялся первый этап подтверждающей диагностики на тест-бланке в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н. П. Бочкова». У новорожденных с аномальными TREC/KREC, по данным ретеста, выполнялось расширенное иммунофенотипирование (ИФТ) в иммунологической лаборатории НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева и молекулярно-генетическое исследование с определением делеции 22q11.2 и 10p14, а также экзомного (NGS), а при необходимости полно-экзомного (WGS) секвенирования в МГНЦ им. Н. П. Бочкова. Пациентов с одним или несколькими показателями ИФТ ниже референсных значений ($CD3 < 1500$ кл/мкл, $CD3CD45RA < 60\%$, $CD19 < 400$ кл/мкл) при отсутствии патогенных вариантов в генах первичных ИДС относили в группу вторичных лимфопений [11].

Статистический анализ данных осуществлялся с использованием программного обеспечения Statistica 10. Демографические данные, а также показатели эксцизионных колец генов реаранжировки представлялись с помощью описательной статистики в виде медианы и интерквартильного размаха. Для сравнения показателей TREC и KREC использовали U-критерий Манна — Уитни. При оценке значимости TREC/KREC в качестве предикторов инфекционных осложнений использо-

вали анализ ROC-кривых. Значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. В исследование включены 43 младенца (25 мальчиков и 18 девочек) с пороками сердца, охваченные программой неонатального скрининга в течение 1,5 лет. У 5 (11,6%) младенцев верифицированы цианотические пороки, в том числе тетрада Фалло (2), единственный желудочек сердца (1), транспозиции магистральных сосудов (2). Среди нецианотических пороков диагностировались коарктация аорты — 7,9%, стеноз аортального клапана — 10,5%, дефекты межпредсердной — 21,1% и межжелудочковой перегородок — 44,7%, атриовентрикулярная коммуникация (7,9%), артериальный проток (7,9%). В 9 (20,9%) случаях ВПС обнаруживались в структуре генетически обусловленных заболеваний: синдромов Эдвардса — 4,6%, Апера — 2,3%, Дауна — 13,9%. Оперативное лечение выполнено у 15 (34,9%) пациентов.

40 детей родились доношенными (гестационный возраст ≥ 37 недель), трое — умеренно недоношенными (32–36 недель). Низкий вес при рождении относительно срока гестации имели 9 (20,9%) детей. У 28 (65,1%) новорожденных диагностировалась гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) средней степени тяжести, у 2 (4,7%) — ГИЭ тяжелой степени с развитием ВЖК. У 28 (65,1%) младенцев развились серьезные инфекции, в том числе пневмония — 25 (58,1%), бронхолит/бронхит — 1 (2,3%), некротизирующий энтероколит — 1 (2,3%), инфекции мочевыводящих путей — 5 (11,6%), кожи — 2,3% (1).

Аномальные TREC (менее 100 копий на 10^5 клеток) получены у 2 детей, что составило 22,2% от 9 случаев вторичных лимфопений, верифицированных в СК в течение 1,5 лет (с 01.01.23 по 01.07.24 г.).

Пациент 1. Рожден на 39-й неделе гестации, с признаками асфиксии, ДН 2-й ст., госпитализирован в ОРИТ. В период новорожденности диагностирован ВПС: стеноз легочной артерии, функционирующее овальное окно. В рамках неонатального скрининга детектировано низкое количество KREC — 70 копий на 100 тыс. лейкоцитов, подтвержденное в ретесте. В гемограмме в возрасте 3 недель жизни выявлена умеренная лимфопения — 2900 кл/мкл. По данным иммунофенотипирования определено нормальное со-

держание CD3 — 2700 кл/мкл, CD4 — 2300 кл/мкл, CD8 — 490 кл/мкл, значительное снижение CD19 — 50 кл/мкл, а также признаки транзиторной младенческой гипои иммуноглобулинемии (IgA — 0 г/л, IgG — 3,16 г/л, IgM — 0,51 г/л). Молекулярно-генетическое исследование не выявило клинически значимых мутаций при полноэкзомном секвенировании. Ребенок перенес неонатальную пневмонию, в последующем серьезных инфекционных заболеваний не отмечалось. Лимфопения разрешилась в возрасте 3 месяцев.

Пациент 2. Мальчик родился недоношенным на 34-й неделе гестации с весом 1490 г, оценкой по шкале Апгар 4 балла. На 22-й неделе беременности выполнен кордоцентез, кариотипирование, верифицирован синдром Эдвардса. При рождении состояние тяжелое, обусловленное сердечно-сосудистой недостаточностью, ДН 2–3-й ст., гипоксически-ишемической энцефалопатией 2-й ст. Подтвержден ВПС высокой категории сложности: общий атриовентрикулярный канал. ДМПП (3,5 мм), ДМЖП (5 мм), ОАП (2,5 мм) с признаками легочной гипертензии. По результатам НС после достижения постконцептуального возраста 37 недель выявлены низкие KREC — 96 копий на 100 000 клеток. При выполнении ИФТ установлены нормальные показатели CD3 — 3474 кл/мкл, CD3CD4CD45RA — 1844 кл/мкл, низкие CD19 — 132 кл/мкл. По данным WGS клинически значимых мутаций не обнаружено.

В течение 4 месяцев наблюдения регистрировались непрерывно рецидивирующие бактериальные инфекции (пневмония, омфалит, энтероколит, средний отит, пиодермия), отсутствие прибавки в весе, цитопенический синдром (уровень тромбоцитов $50\text{--}90 \cdot 10^9/\text{л}$, анемия 2–3-й ст.), потребность в непрерывной антибактериальной и противогрибковой терапии. При мониторинге гуморальных факторов иммунитета определялось снижение сывороточных иммуноглобулинов (IgA — 0,1 г/л, IgG — 2,9 г/л, IgM — 0,35 г/л). Находится в реанимационном отделении СККПЦ, прогноз сомнителен.

При оценке результатов скрининга в общей группе ВПС выявлено статистически значимое снижение показателей TREC — 1198 [698; 1717], ($p < 0,05$) и KREC — 954 [587; 1253] копий на 10^5 клеток, $p < 0,01$ по сравнению со здоровыми детьми (рис. 1, 2).

Определено снижение показателей TREC у новорожденных с цианотическими ВПС, генетическими заболеваниями в сочетании с ВПС, а также

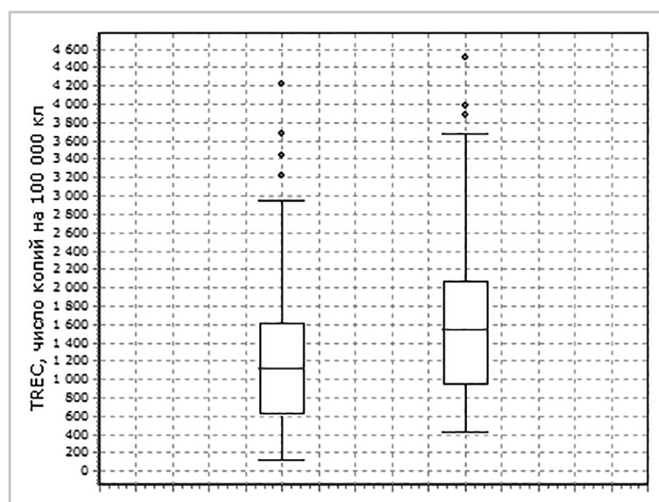


Рис. 1. Показатели TREC у детей с врожденными пороками сердца (иллюстрация автора)

Fig. 1. TREC indicators in children with congenital heart defects (illustration by the author)

Примечание: p — различия по сравнению со здоровыми детьми (критерий Манна — Уитни)

Note: p — differences compared to healthy children (Mann — Whitney test)

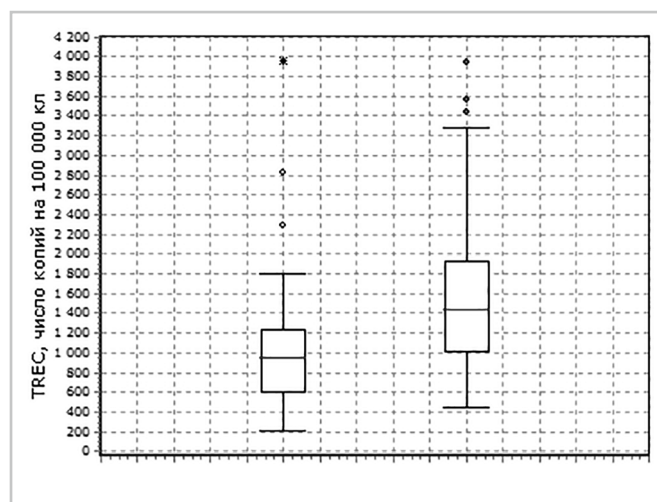


Рис. 2. Показатели KREC у детей с врожденными пороками сердца (иллюстрация автора)

Fig. 2. KREC indicators in children with congenital heart defects (illustration by the author)

Примечание: p — различия по сравнению со здоровыми детьми (критерий Манна — Уитни)

Note: p — differences compared to healthy children (Mann — Whitney test)

у детей с летальным исходом (табл. 1). Однако ввиду малочисленности групп различия не были статистически значимыми. Как и предполагалось, содержание TREC оказалось существенно ниже у младенцев с лимфопенией (уровень лимфоцитов менее 3000 кл/мкл) — 729,0 [567,0; 1332,0] копий на 10^5 клеток, $p = 0,049$.

Количество копий KREC было ниже у новорожденных с ВПС в структуре генетических заболе-

ваний (1180,5 [573,5; 1579,5] копий на 10^5 клеток, $p = 0,04$) по сравнению с детьми с ВПС без генетических синдромов. Не получено статистически значимой разницы в зависимости от вида ВПС, исхода заболевания.

Установлено снижение показателей TREC у новорожденных с ВПС и инфекционными осложнениями — 923 [563; 1245] при сопоставлении с группой без инфекционных эпизодов —

Таблица 1. Показатели TREC и KREC у новорожденных с пороками сердца в зависимости от демографической характеристики (таблица автора)

Table 1. TREC and KREC indicators in newborns with heart defects, depending on demographic characteristics (author's table)

Показатели	Генетическое заболевание		Число лимфоцитов		Характер ВПС		Исход	
	есть	нет	>3000 кл/мкл	<3000 кл/мкл	с цианозом	без цианоза	живы	умерли
	n=8	n=35	n=14	n=29	n=5	n=38	n=39	n=4
TREC, копий / 10^5 клеток	1180,5 [573,5; 1579,5]	1201,0 [702,0; 1800,0]	1233,0 [923,0; 1 910,0]	729,0 [567,0; 1332,0]*	1201,0 [702,0; 1483,0]	1359,0 [694,0; 1800,0]	1198,0 [702,0; 1800,0]	959,5 [520; 1891,5]
KREC, копий / 10^5 клеток	533,5 [417,0; 792,5]**	1020,0 [632,0; 1451,0]	813,5 [585,0; 1514,0]	1020,0 [619,0; 1245,0]	954,0 [798,0; 1260,0]	944,0 [563,0; 1245,0]	943,0 [792,5; 2507,5]	954,0 [563,0; 1260,0]

ПРИМЕЧАНИЕ: * — ДОСТОВЕРНОСТЬ РАЗЛИЧИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЧИСЛА ЛИМФОЦИТОВ, ** — ДОСТОВЕРНОСТЬ РАЗЛИЧИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ДЕТЕЙ С ГЕНЕТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И БЕЗ НИХ, $p < 0,05$ (КРИТЕРИЙ МАННА — УИТНИ)

NOTE: * — THE RELIABILITY OF DIFFERENCES IN INDICATORS DEPENDING ON THE NUMBER OF LYMPHOCYTES, ** — THE RELIABILITY OF DIFFERENCES IN INDICATORS IN CHILDREN WITH AND WITHOUT GENETIC DISEASES, $p < 0.05$ (MANN — WHITNEY CRITERION)

1877 [1427; 2855] копий на 10^5 клеток, $p=0,001$. Аналогичные закономерности установлены и при анализе KREC — 708,5 [430,3; 1047,8] и 1260 [954; 1747] копий на 10^5 клеток соответственно, $p=0,01$.

По результатам ROC-анализа снижение TREC менее 650 копий на 10^5 клеток позволило прогнозировать инфекционные осложнения у новорожденных с ВПС (OR — 10,1; CI 2,35–43,3, $p=0,049$) с чувствительностью (87,4%), специфичностью (64,7%), положительной (78,7%) и отрицательной (73,3%) предсказательной ценностью (AUC — 0,87).

Уменьшение KREC менее 580 копий на 10^5 клеток увеличивало риск инфекционных осложнений у новорожденных с ВПС (OR — 10,9; CI 2,34–51,2, $p=0,067$), однако уровень статистической значимости был больше 0,05.

ОБСУЖДЕНИЕ. Несмотря на современные достижения в терапии врожденных пороков сердца, дети с ВПС имеют высокий риск инфекционной заболеваемости и смертности в период новорожденности [9, 12, 13]. Установлено, что структурные ВПС сопровождаются уменьшением количества и зрелости иммунных клеток, снижением дифференцировки Т-лимфоцитов в тимусе, дефицитом IgG, IgA [14, 15]. Такие особенности иммунного статуса определяют повышенную заболеваемость РС-инфекцией, увеличивая риск развития бронхопневмонии и бронхоолита с летальным исходом не менее чем в 25 раз [15].

Показано, что ВПС предрасполагают к развитию сепсиса и длительной ИВЛ, что обусловлено не только изменениями в малом круге кровообращения, но и иммунной компрометированностью [16]. Рутинная тимэктомия при коррекции ВПС может усугубить Т-клеточную лимфопению и чувствительность к инфекциям в последующем [17, 18].

В настоящем исследовании установлено, что новорожденные с ВПС имеют более низкие уровни TREC и KREC по сравнению со здоровыми детьми в нашей когорте, а также при сопоставлении с референсными значениями, полученными ранее с использованием заявленных тест-систем [19].

Аномальные показатели TREC выявлены у 2 (4,7%) детей, не имевших молекулярно-генетических признаков первичных ИДС. Их доля в структуре вторичных лимфопений по резуль-

татам НС в регионе составила 22,2%. Получено закономерное снижение TREC у пациентов с низким абсолютным содержанием лимфоцитов.

По данным других исследовательских центров, на долю врожденных пороков сердца в структуре вторичных лимфопений приходится от 24 до 40% [1, 7, 20]. В работе К. Kennedy et al. аномальные уровни TREC (ниже пороговых значений, установленных для ПИД) определены у 0,99% новорожденных с ВПС [21].

У 9 детей с ВПС, имеющих верифицированный генетический дефект (синдромы Дауна, Эдвардса, Апера) выявлено снижение числа копий KREC по сравнению с младенцами с ВПС без генетических синдромов. Известно не менее 13 заболеваний, объединяющих пороки сердца и генетически детерминированный иммунодефицит, в том числе синдромы Дауна [22, 23], Ди Джорджи [24, 25, 26], Кабуки [27, 28], Тернера [15], врожденной асплении [29]. Выявлено снижение TREC и KREC при этих заболеваниях [22, 24].

Некоторые из генов (*CHD7*, *FOXP1*, *GATA4*, *JAG1*, *NKX2*, *TBX1*), ассоциированных с ВПС, играют ключевую роль не только в морфогенезе сердца, но и развитии тимуса [30]. Так, гаплонедостаточность *TBX1*, ключевого гена при болезни Ди Джорджи, способствует развитию пороков сердца, гипоплазии тимуса и паращитовидных желез, контролируя экспрессию почти 2000 генов [31, 32].

Большая часть пациентов с синдромом Дауна имеют тимус небольших размеров с аномальной структурой [22]. Изменения миело- и лимфопоэза приводят к снижению Т- и В-клеток у 90% детей [34]. В качестве потенциальных механизмов развития ИДС рассматривают изменение экспрессии микро-РНК в иммунных клетках, усиление передачи сигналов с TLR2, приводящих к иммунной дисрегуляции [34]. Низкое количество копий TREC у новорожденных с синдромом Дауна отражает снижение дифференцировки Т-лимфоцитов в тимусе и их транспорта в периферический кровоток [22].

Изучению связи между врожденными пороками сердца и иммунными дефектами посвящены фундаментальные исследования последних лет [9, 15, 35]. Показано, что эмбриональное развитие тимуса и сердца объединены общими клетками предшественниками — клетками нервного гребня, участвующими в развитии сердечно-со-

судистой системы, а также капсулы и пероциты тимуса [35]. Потеря или нарушение регуляции сигнальных путей клеток нервного гребня способствует развитию как пороков сердца, так и гипоплазии тимуса [35, 36].

Кроме того, перинатальные факторы риска, такие как прием лекарственных препаратов, курение сигарет, гестационный сахарный диабет, недостаточное питание или врожденные инфекции связаны не только с развитием пороков сердца, но и внутриутробной атрофией тимуса [37, 38]. Дефект развития Т-лимфоцитов у новорожденных с ВПС отражается на периферическом компартменте иммунокомпетентных клеток [9]. У пациентов с пороками сердца и атрофией тимуса определяется низкое количество Т-лимфоцитов, а также наивных Т-клеток (RTE), недавно завершивших интратимическое развитие и мигрировавших в периферический кровоток [9]. Низкие показатели RTE коррелируют со сниженным уровнем TREC [5, 39, 40].

В исследовании B.T. Davey et al. медиана уровня TREC у новорожденных с ВПС была существенно ниже, чем в популяции [14]. Пациенты с ВПС, требующие госпитализации по поводу инфекционного заболевания, имели более низкие значения TREC по сравнению с детьми без инфекционных осложнений [14], что согласуется с полученными нами данными.

Низкие показатели TREC установлены у новорожденных с тяжелыми критическими пороками сердца [35, 41, 42]. Определено, что аномальные TREC и KREC могут использоваться в качестве

предикторов потенциально фатальных инфекций у недоношенных новорожденных с ВПС [14, 43].

В отличие от других исследований [41, 42, 44], нами не получено статистически значимых различий в зависимости от вида ВПС и его тяжести, что может быть связано с недостаточным количеством испытуемых в группах с цианотическими пороками сердца и умерших детей.

Следует учитывать, что рутинная тимэктомия в раннем возрасте при коррекции ВПС может усугубить Т-клеточную лимфопению и иммунную компрометированность у младенцев с низкими TREC при рождении и ухудшить прогноз [17, 18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Таким образом, у новорожденных с пороками сердца отмечается уменьшение числа копий TREC и KREC, что дает возможность выявлять пациентов с высоким риском инфекционных осложнений.

Уменьшение числа копий TREC менее 650 копий на 10^5 клеток в неонатальном скрининге позволяет выявить детей с ВПС с высоким риском инфицирования, открывая потенциальные возможности для профилактической терапии.

Детям с ВПС и установленной вторичной лимфопенией могут быть рекомендованы профилактические курсы противомикробных средств, заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов, применение паливизумаба, сохранение тимуса при коррекции ВПС [14].

К ограничениям настоящего исследования следует отнести ретроспективный дизайн, небольшое число испытуемых, короткий интервал наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Puck J.M. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia. *Immunol Rev.* 2019; 287 (1): 241–252. <https://doi.org/10.1111/imr.12729>.
2. van der Burg M., Mahlaoui N., Gaspar H.B., Pai S.Y. Universal Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency (SCID). *Front Pediatr.* 2019; 7: 373. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00373>.
3. Kwan A., Abraham R.S., Currier R. et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA.* 2014; 312 (7): 729–738. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.9132>.
4. Kobrynski L.J. Identification of non-severe combined immune deficiency T-cell lymphopenia at newborn screening for severe combined immune deficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019; 123 (5): 424–427. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.08.006>.
5. Currier R., Puck J.M. SCID newborn screening: What we've learned. *J Allergy Clin Immunol.* 2021; 147 (2): 417–426. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.10.020>.
6. Gans M.D., Gavrilova T. Retrospective Analysis of a New York Newborn Screen Severe Combined Immunodeficiency Referral Center. *J Clin Immunol.* 2020; 40 (3): 456–465. <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00757-y>.
7. Nevid M., Richmond G.W., Davies S. et al. Non-immunologic conditions associated with low TREC values. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 145 (2): AB214. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.12.244>.

8. Swirski, F.K., Nahrendorf M. Cardioimmunology: the immune system in cardiac homeostasis and disease. *Nat Rev Immunol.* 2018; 18 (12): 733–744. <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0065-8>.
9. Bremer S.J., Boxnick A., Glau L. et al. Thymic Atrophy and Immune Dysregulation in Infants with Complex Congenital Heart Disease. *J Clin Immunol.* 2024; 44 (3): 69. <https://doi.org/10.1007/s10875-024-01662-4>.
10. Mauracher A.A., Pagliarulo F., Faes L. et al. Causes of low neonatal T-cell receptor excision circles: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5 (5): 1457–1460.e22. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.02.009>.
11. Воронин С.В., Зинченко Р.А., Ефимова И.Ю. и др. Неонатальный скрининг, постнатальная диагностика и тактика доклинического лечения и профилактики первичных иммунодефицитов у детей. *Педиатрия им. Г. Н. Сперанского.* 2023; 102 (2): 11–33. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2023-102-2-11-33>.
12. Yuki K., Koutsogiannaki S. Neutrophil and T Cell Functions in Patients with Congenital Heart Diseases: A Review. *Pediatr Cardiol.* 2021; 42 (7): 1478–1482. <https://doi.org/10.1007/s00246-021-02681-3>.
13. GBD 2017 Congenital Heart Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of congenital heart disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Child Adolesc Heal.* 2020; 4 (3): 185–200. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(19\)30402-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30402-X).
14. Davey B.T., Elder R.W., Cloutier M.M. et al. T-cell receptor excision circles in newborns with congenital heart disease. *J Pediatr.* 2019; 213: 96–102.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.05.061>.
15. Singampalli K.L., Jui E., Shani K. et al. Congenital Heart Disease: An Immunological Perspective. *Front Cardiovasc Med.* 2021; 8: 701375. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.701375>.
16. Huang R., Zhu L., Guo H. et al. Cellular immunity profile in children with congenital heart disease and bronchopneumonia: evaluation of lymphocyte subsets and regulatory T cells. *Cent Eur J Immunol.* 2014; 39: 488–492. <https://doi.org/10.5114/ceji.2014.47734>.
17. Gudmundsdottir J., Söderling J., Berggren H. et al. Long-term clinical effects of early thymectomy: Associations with autoimmune diseases, cancer, infections, and atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141 (6): 2294–2297.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.01.037>.
18. Kooshesh K.A., Foy B.H., Sykes D.B. et al. Health consequences of thymus removal in adults. *N Engl J Med.* 2023; 389 (5): 406–417. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2302892>.
19. Хаджиева М.Б., Калинина Е.В., Сальникова Л.Е. и др. Определение TREC/KREC для постнатальной диагностики первичных иммунодефицитных состояний. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2020; 19 (4): 110.
20. Kwan A., Abraham R.S., Currier R. et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA.* 2014; 312 (7): 729–738. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.9132>.
21. Kennedy K., Rychik J., Heimall J., Dodds K. TREC screening in pediatric patients with congenital heart disease. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 145 (2): AB2013. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.12.243>.
22. Eissa, E., Affi, H.H., Abo-Shanab, A.M. et al. Importance of TREC and KREC as molecular markers for immunological evaluation of Down syndrome children. *Sci Rep.* 2023; 13 (1): 15445. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-42370-0>.
23. Ramba M., Bogunovic D. The immune system in Down Syndrome: Autoimmunity and severe infections. *Immunol Rev.* 2024; 322 (1): 300–310. <https://doi.org/10.1111/imr.13296>.
24. Framme, J.L., Lundqvist, C., Lundell, A.C. et al. Long-Term Follow-Up of Newborns with 22q11 Deletion Syndrome and Low TRECs. *J Clin Immunol.* 2022; 42 (3): 618–633. <https://doi.org/10.1007/s10875-021-01201-5>.
25. Crowley T.B., Campbell I.M., Liebling E.J. et al. Distinct immune trajectories in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome and immune-mediated diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2022; 149 (1): 445–450. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.06.007>.
26. Liao H.C., Liao C.H., Kao S.M. et al. Detecting 22q11.2 deletion syndrome in newborns with low T cell receptor excision circles from severe combined immunodeficiency screening. *J Pediatr.* 2019; 204: 219–224. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.08.072>.
27. Margot H., Boursier G., Duflos C. et al. Immunopathological manifestations in Kabuki syndrome: a registry study of 177 individuals. *Genet Med.* 2020; 22 (1): 181–188. <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0623-x>.
28. Leonardi L., Testa A., Feleppa M. et al. Immune dysregulation in Kabuki syndrome: a case report of Evans syndrome and hypogammaglobulinemia. *Front Pediatr.* 2023; 11: 1087002. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1087002>.
29. Squire J.D., Sher M. Asplenia and Hyposplenism: An Underrecognized Immune Deficiency. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2020; 40 (3): 471–483. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2020.03.006>.

30. Mustillo P.J., Sullivan K.E., Chinn I.K. et al. Clinical Practice Guidelines for the Immunological Management of Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome and Other Defects in Thymic Development. *J Clin Immunol.* 2023; 43 (2): 247–270. <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01418-y>.
31. Pala F., Notarangelo L.D., Bosticardo M. Inborn errors of immunity associated with defects of thymic development. *Pediatr Allergy Immunol.* 2022; 33 (8): e13832. <https://doi.org/10.1111/pai.13832>.
32. Romano R., Cillo F., Moracas C. et al. Epigenetic alterations in inborn errors of immunity. *J Clin Med.* 2022; 11 (5): 1261. <https://doi.org/10.3390/jcm11051261>.
33. Huggard D., Kelly L., Ryan E. et al. Increased systemic inflammation in children with Down syndrome. *Cytokine.* 2020; 127: 154938. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154938>.
34. Huggard D., Koay W.J., Kelly L. et al. Altered Toll-Like Receptor Signalling in Children with Down Syndrome. *Mediators Inflamm.* 2019; 2019: 4068734. <https://doi.org/10.1155/2019/4068734>.
35. Erhardt S., Zheng M., Zhao X. et al. The cardiac neural crest cells in heart development and congenital heart defects. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2021; 8 (8): 89. <https://doi.org/10.3390/jcdd8080089>.
36. Brandstadter J.D., Maillard I. Notch signalling in T cell homeostasis and differentiation. *Open Biol.* 2019; 9 (11): 190187. <https://doi.org/10.1098/rsob.190187>.
37. Dolk H., McCullough N., Callaghan S. et al. Risk factors for congenital heart disease: The Baby Hearts Study, a population-based case-control study. *PLoS ONE.* 2020; 15 (2): e0227908. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227908>.
38. Jones C.A., Nisenbaum R., De Souza L.R., Berger H. Antenatal corticosteroid administration is associated with decreased growth of the fetal thymus: a prospective cohort study. *J Perinatol.* 2020; 40 (1): 30–38. <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0554-z>.
39. Speckmann C., Nennstiel U., Hönig M. et al. Prospective newborn screening for SCID in Germany: a first analysis by the Pediatric Immunology Working Group (API). *J Clin Immunol.* 2023; 43 (5): 965–978. <https://doi.org/10.1007/s10875-023-01450-6>.
40. Ravkov E., Slev P., Heikal N. Thymic output: assessment of CD4+ recent thymic emigrants and T-cell receptor excision circles in infants. *Cytometry B Clin Cytom.* 2017; 92 (4): 249–257. <https://doi.org/10.1002/cyto.b.21341>.
41. Medova V., Hulinkova I., Laiferova N. et al. The importance of defining the age-specific TREC/KREC levels for detection of various inborn errors of immunity in pediatric and adult patients. *Clin Immunol.* 2022; 245: 109155. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2022.109155>.
42. Дегтярева Е.А., Мвела Б.М., Продеус А.П., и др. Иммунодефицитные состояния при врожденных пороках сердца (обзор литературы). *Педиатрическая фармакология.* 2023; 20 (5): 507–514. <https://doi.org/10.15690/pf.v20i5.2647>.
43. Jiang T., Li Z., Zhang Q. Advances in neonatal screening for primary immune deficiencies (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2016; 11 (5): 1542–1544. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3119>.
44. Ng K.F., Goenka A., Manyika F., Bernatoniene J. The Multifaceted Syndromic Primary Immunodeficiencies in Children. *Journal of Clinical Medicine.* 2023; 12 (15): 4964. <https://doi.org/10.3390/jcm12154964>.

REFERENCES

1. Puck J.M. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia. *Immunol Rev.* 2019; 287 (1): 241–252. <https://doi.org/10.1111/imr.12729>.
2. van der Burg M., Mahlaoui N., Gaspar H.B., Pai S.Y. Universal Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency (SCID). *Front Pediatr.* 2019; 7: 373. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00373>.
3. Kwan A., Abraham R.S., Currier R. et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA.* 2014; 312 (7): 729–738. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.9132>.
4. Kobrynski L.J. Identification of non-severe combined immune deficiency T-cell lymphopenia at newborn screening for severe combined immune deficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019; 123 (5): 424–427. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.08.006>.
5. Currier R., Puck J.M. SCID newborn screening: What we've learned. *J Allergy Clin Immunol.* 2021; 147 (2): 417–426. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.10.020>.
6. Gans M.D., Gavrilova T. Retrospective Analysis of a New York Newborn Screen Severe Combined Immunodeficiency Referral Center. *J Clin Immunol.* 2020; 40 (3): 456–465. <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00757-y>.
7. Nevid M., Richmond G.W., Davies S. et al. Non-immunologic conditions associated with low TREC values. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 145 (2): AB214. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.12.244>.
8. Swirski, F.K., Nahrendorf M. Cardioimmunology: the immune system in cardiac homeostasis and disease. *Nat Rev Immunol.* 2018; 18 (12): 733–744. <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0065-8>.

9. Bremer S.J., Boxnick A., Glau L. et al. Thymic Atrophy and Immune Dysregulation in Infants with Complex Congenital Heart Disease. *J Clin Immunol.* 2024; 44 (3): 69. <https://doi.org/10.1007/s10875-024-01662-4>.
10. Mauracher A.A., Pagliarulo F., Faes L. et al. Causes of low neonatal T-cell receptor excision circles: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5 (5): 1457–1460.e22. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.02.009>.
11. Voronin S.V., Zinchenko R.A., Efimova I.Yu., et al. Neonatal screening, postnatal diagnosis and tactics of preclinical treatment and prevention of primary immunodeficiencies in children. Guidelines by the experts from the National Association of Experts in Primary Immunodeficiencies (NAEPID) and the Association of Medical Genetics (AMG) of Russia. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky.* 2023; 102 (2): 11–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2023-102-2-11-33>.
12. Yuki K., Koutsogiannaki S. Neutrophil and T Cell Functions in Patients with Congenital Heart Diseases: A Review. *Pediatr Cardiol.* 2021; 42 (7): 1478–1482. <https://doi.org/10.1007/s00246-021-02681-3>.
13. GBD 2017 Congenital Heart Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of congenital heart disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Child Adolesc Heal.* 2020; 4 (3): 185–200. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(19\)30402-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30402-X).
14. Davey B.T., Elder R.W., Cloutier M.M. et al. T-cell receptor excision circles in newborns with congenital heart disease. *J Pediatr.* 2019; 213: 96–102.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.05.061>.
15. Singampalli K.L., Jui E., Shani K. et al. Congenital Heart Disease: An Immunological Perspective. *Front Cardiovasc Med.* 2021; 8: 701375. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.701375>.
16. Huang R., Zhu L., Guo H. et al. Cellular immunity profile in children with congenital heart disease and bronchopneumonia: evaluation of lymphocyte subsets and regulatory T cells. *Cent Eur J Immunol.* 2014; 39: 488–92. <https://doi.org/10.5114/ceji.2014.47734>.
17. Gudmundsdottir J., Söderling J., Berggren H. et al. Long-term clinical effects of early thymectomy: Associations with autoimmune diseases, cancer, infections, and atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141 (6): 2294–2297.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.01.037>.
18. Kooshesh K.A., Foy B.H., Sykes D.B. et al. Health consequences of thymus removal in adults. *N Engl J Med.* 2023; 389 (5): 406–417. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2302892>.
19. Khadzhieva M.B., Kalinina E.V., Salnikova L.E., et al. TREC/KREC analysis for the postnatal diagnosis of primary immunodeficiency diseases. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2020; 19 (4): 110. (In Russ.)
20. Kwan A., Abraham R.S., Currier R. et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA.* 2014; 312 (7): 729–738. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.9132>.
21. Kennedy K., Rychik J., Heimall J., Dodds K. TREC screening in pediatric patients with congenital heart disease. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 145 (2): AB2013. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.12.243>.
22. Eissa, E., Afifi, H.H., Abo-Shanab, A.M. et al. Importance of TREC and KREC as molecular markers for immunological evaluation of down syndrome children. *Sci Rep.* 2023; 13 (1): 15445. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-42370-0>.
23. Ramba M., Bogunovic D. The immune system in Down Syndrome: Autoimmunity and severe infections. *Immunol Rev.* 2024; 322 (1): 300–310. <https://doi.org/10.1111/imr.13296>.
24. Framme, J.L., Lundqvist, C., Lundell, A.C. et al. Long-Term Follow-Up of Newborns with 22q11 Deletion Syndrome and Low TRECs. *J Clin Immunol.* 2022; 42 (3): 618–633. <https://doi.org/10.1007/s10875-021-01201-5>.
25. Crowley T.B., Campbell I.M., Liebling E.J. et al. Distinct immune trajectories in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome and immune-mediated diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2022; 149 (1): 445–450. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.06.007>.
26. Liao H.C., Liao C.H., Kao S.M. et al. Detecting 22q11.2 deletion syndrome in newborns with low T cell receptor excision circles from severe combined immunodeficiency screening. *J Pediatr.* 2019; 204: 219–224. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.08.072>.
27. Margot H., Boursier G., Duflos C. et al. Immunopathological manifestations in Kabuki syndrome: a registry study of 177 individuals. *Genet Med.* 2020; 22 (1): 181–188. <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0623-x>.
28. Leonardi L., Testa A., Feleppa M. et al. Immune dysregulation in Kabuki syndrome: a case report of Evans syndrome and hypogammaglobulinemia. *Front Pediatr.* 2023; 11: 1087002. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1087002>.
29. Squire J.D., Sher M. Asplenia and Hyposplenism: An Underrecognized Immune Deficiency. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2020; 40 (3): 471–483. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2020.03.006>.
30. Mustillo P.J., Sullivan K.E., Chinn I.K. et al. Clinical Practice Guidelines for the Immunological Management of Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome and Other Defects in Thymic Development. *J Clin Immunol.* 2023; 43 (2): 247–270. <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01418-y>.

31. Pala F., Notarangelo L.D., Bosticardo M. Inborn errors of immunity associated with defects of thymic development. *Pediatr Allergy Immunol.* 2022; 33 (8): e13832. <https://doi.org/10.1111/pai.13832>.
32. Romano R., Cillo F., Moracas C. et al. Epigenetic alterations in inborn errors of immunity. *J Clin Med.* 2022; 11 (5): 1261. <https://doi.org/10.3390/jcm11051261>.
33. Huggard D., Kelly L., Ryan E. et al. Increased systemic inflammation in children with Down syndrome. *Cytokine.* 2020; 127: 154938. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154938>.
34. Huggard D., Koay W.J., Kelly L. et al. Altered Toll-Like Receptor Signalling in Children with Down Syndrome. *Mediators Inflamm.* 2019; 2019: 4068734. <https://doi.org/10.1155/2019/4068734>.
35. Erhardt S., Zheng M., Zhao X. et al. The cardiac neural crest cells in heart development and congenital heart defects. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2021; 8 (8): 89. <https://doi.org/10.3390/jcdd8080089>.
36. Brandstadter J.D., Maillard I. Notch signalling in T cell homeostasis and differentiation. *Open Biol.* 2019; 9 (11): 190187. <https://doi.org/10.1098/rsob.190187>.
37. Dolk H., McCullough N., Callaghan S. et al. Risk factors for congenital heart disease: The Baby Hearts Study, a population-based case-control study. *PLoS ONE.* 2020; 15 (2): e0227908. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227908>.
38. Jones C.A., Nisenbaum R., De Souza L.R., Berger H. Antenatal corticosteroid administration is associated with decreased growth of the fetal thymus: a prospective cohort study. *J Perinatol.* 2020; 40 (1): 30–38. <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0554-z>.
39. Speckmann C., Nennstiel U., Hönig M. et al. Prospective newborn screening for SCID in Germany: a first analysis by the Pediatric Immunology Working Group (API). *J Clin Immunol.* 2023; 43 (5): 965–978. <https://doi.org/10.1007/s10875-023-01450-6>.
40. Ravkov E., Slev P., Heikal N. Thymic output: assessment of CD4+ recent thymic emigrants and T-cell receptor excision circles in infants. *Cytometry B Clin Cytom.* 2017; 92 (4): 249–257. <https://doi.org/10.1002/cyto.b.21341>.
41. Medova V., Hulinkova I., Laiferova N. et al. The importance of defining the age-specific TREC/KREC levels for detection of various inborn errors of immunity in pediatric and adult patients. *Clin Immunol.* 2022; 245: 109155. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2022.109155>.
42. Degtyareva E.A., Mwela B.M., Prodeus A.P., et al. Immunodeficiency Disorders in Congenital Heart Diseases (Review). *Pediatric pharmacology.* 2023; 20 (5): 507–514. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v20i5.2647>.
43. Jiang T., Li Z., Zhang Q. Advances in neonatal screening for primary immune deficiencies (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2016; 11 (5): 1542–1544. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3119>.
44. Ng K.F., Goenka A., Manyika F., Bernatoniene J. The Multifaceted Syndromic Primary Immunodeficiencies in Children. *Journal of Clinical Medicine.* 2023; 12 (15): 4964. <https://doi.org/10.3390/jcm12154964>.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ И СОГЛАСИЕ НА УЧАСТИЕ

Исследование было проведено с учетом требований Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правил клинической практики в Российской Федерации», утвержденных Приказом Министерства РФ от 19.06.2003 № 266. Данное исследование было одобрено Междисциплинарным локальным комитетом по этике ФГБОУ ВО СтГМУ Министерства здравоохранения РФ.

ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE

The study was conducted taking into account the requirements of the Helsinki Declaration of the World Association “Ethical Principles of Conducting Scientific Medical Research with human Participation” as amended in 2000 and the “Rules of Clinical Practice in the Russian Federation” approved by Order of the Ministry of the Russian Federation dated 06/19/2003, No. 266. This study was approved by the Interdisciplinary Local Ethics Committee of the Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Барычева Л. Ю. — дизайн и методология исследования, написание текста.

Бачиева Л. И. — сбор данных, статистическая обработка.

Пучков А. А. — администрация проекта, организация исследования.

Селезнева Ю. Г. — сбор и предоставление данных.

Козьмова Н. А. — оформление текста и источников литературы.

THE AUTHORS' CONTRIBUTION TO THE WORK

Lyudmila Y. Barycheva — research design and methodology, writing the text.

Leila I. Bachieva — data collection, statistical processing.

Andrey A. Puchkov — project administration, research organization.

Julia G. Selezneva — data collection and provision.

Natalia A. Kozmova — text and literature design.

Роль периостина как воспалительного маркера при бронхиальной астме у детей

RAR — научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-3-54-64>

УДК 616.248-053.2-008.9:577.122

Дата поступления: 11.03.2024

Дата принятия: 15.04.2024

Дата публикации: 30.09.2024

**Белых Н. А., Пизнюр И. В., Никифоров А. А., Никифорова Л. В.**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9, Россия

Белых Наталья Анатольевна — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФДПО, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова», ORCID ID: 0000-0002-5533-0205, e-mail: nbelyh68@mail.ru.

Пизнюр Инна Владимировна — ассистент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФДПО, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова», ORCID ID: 0000-0002-9267-439X, e-mail: innaabramova@yandex.ru.

Никифоров Александр Алексеевич — к. м. н., доцент, заведующий Центральной научно-исследовательской лабораторией ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова», ORCID ID: 0000-0001-9742-4528, e-mail: a.nikiforov@rzgmu.ru.

Никифорова Лариса Владимировна — старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова», ORCID ID: 0000-0001-6296-9034, e-mail: a.nikiforov@rzgmu.ru.

Аннотация

Актуальность. Белок внеклеточного матрикса периостин, экспрессируемый в ряде тканей организма, рассматривается в качестве маркера воспаления Т-клеток 2-го типа и контроля БА.

Цель. Изучить взаимосвязь концентрации периостина в сыворотке крови в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы и показателей функции внешнего дыхания у детей.

Материалы и методы. Проведено поперечное (одномоментное) исследование, куда были включены 80 детей в возрасте от 6 до 17 лет (средний возраст $12 \pm 3,2$ года), которые были разделены на 2 группы: 1-я — дети с бронхиальной астмой ($n = 40$); 2-я — группа сравнения ($n = 40$). Концентрацию периостина в сыворотке крови определяли методом ИФА. Спирографическое исследование проводилось на компьютерном спирометре Spirolab 1, MIR (Италия).

Результаты. Медиана (Me) периостина в 1-й группе была в пределах нормы (730,2 нг/мл), но статистически значимо превышала показатель 2-й группы (539,7 нг/мл, $p < 0,05$) и не зависела от возраста, длительности и степени тяжести БА, антропометрических показателей обследованных. Уровень периостина в сыворотке крови значимо коррелировал с частотой обострений заболевания в течение года ($r = 0,74$, $p = 0,000$), со статусом контроля астмы ($r = 0,32$, $p = 0,04$). Выявлена умеренная корреляция между уровнем периостина и ОФВ₁ ($r = -0,34$; $p = 0,03$).

Заключение. У детей с БА медиана периостина в сыворотке крови возрастала пропорционально степени тяжести БА, контроля заболевания и частоты обострения заболевания.

Ключевые слова: периостин, бронхиальная астма, дети, спирометрия

Конфликт интересов:

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

Для цитирования: Белых Н.А., Пизнюр И.В., Никифоров А.А., Никифорова Л.В. Роль периостина как воспалительного маркера при бронхиальной астме у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2024; 3: 54–64. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-3-54-64>

Для корреспонденции:

Пизнюр Инна Владимировна, ассистент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФДПО, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова».

Адрес: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9, Россия.

E-mail: innaabramova@yandex.ru.

For correspondence:

Inna Vladimirovna Pisnyur, Assistant of the Department of Faculty and Polyclinic Pediatrics with the Course of Pediatrics of Ryazan State Medical University.

Address: 390026, Ryazan, Vysokovoltynaya str., 9, Russia.

E-mail: innaabramova@yandex.ru.

The role of periostin as an inflammatory marker in bronchial asthma in children

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-3-54-64>

Date of receipt: 11.03.2024

Date of acceptance: 15.04.2024

Date of publication: 30.09.2024

Natalia A. Belykh, Inna V. Pisnyur, Aleksandr A. Nikiforov, Larisa V. Nikiforova

Ryazan State Medical University, 390026, Ryazan, Vysokovoltnaya str., 9, Russia

Natalia Anatolyevna Belykh — Dr. Sci., Associate Professor, Head of the Department of Faculty and Polyclinic Pediatrics with the Course of Pediatrics of Ryazan State Medical University. ORCID ID: 0000-0002-5533-0205, e-mail: nbelyh68@mail.ru.

Inna Vladimirovna Pisnyur — Assistant of the Department of Faculty and Polyclinic Pediatrics with the Course of Pediatrics of Ryazan State Medical University, ORCID ID: 0000-0002-9267-439X, e-mail: innaabramova@yandex.ru.

Alexander Alekseevich Nikiforov — Cand. Sci., Associate Professor, Head of the Central Research Laboratory, Ryazan State Medical University, ORCID ID: 0000-0001-9742-4528, e-mail: a.nikiforov@rzgmu.ru.

Larisa Vladimirovna Nikiforova — Senior Researcher at the Central Research Laboratory, Ryazan State Medical University, ORCID ID: 0000-0001-6296-9034, e-mail: a.nikiforov@rzgmu.ru.

Abstract

Introduction. The extracellular matrix protein periostin, expressed in a number of body tissues, is considered as a marker of type 2 T cell inflammation and of asthma control.

Objective. To study the relationship the serum periostin concentration in blood serum depending on the severity of asthma and indicators of respiratory function in children.

Materials and methods. The cross-sectional (simultaneous) study included 80 children aged 6 to 17 years (average age 12 ± 3.2), who were divided into 2 groups: 1st — children with asthma ($n = 40$); 2nd — comparison group ($n = 40$). The concentration of periostin in the blood serum was determined by the ELISA method. The spirographic study was performed on a computer spirometer Spirolab 1, MIR (Italy).

Results. The Me of periostin in group 1 was within the normal range (730.2 ng/ml), but statistically significantly exceeded the indicator of group 2 (539.7 ng/ml, $p < 0.05$) and did not depend on the age, duration and severity of asthma, anthropometric parameters of the examined. The level of periostin in the blood serum significantly correlated with the frequency of exacerbations of the disease during the year ($r = 0.74$, $p = 0.000$), with the status of asthma control ($r = 0.32$, $p = 0.04$). A moderate correlation was found between the level of periostin and FEV_1 ($r = -0.34$; $p = 0.03$).

Conclusions. In children with asthma, the median periostin in the blood serum increased in proportion to the severity of asthma, disease control and the frequency of exacerbation of the disease.

Keywords: periostin, bronchial asthma, children, spirometry

Competing interests:

The authors declare that they have no competing interests.

For citation: Belykh N.A., Pisnyur I.V., Nikiforov A.A., Nikiforova L.V. The role of periostin as an inflammatory marker in bronchial asthma in children. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2024; 3: 54–64. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-3-54-64>

ВВЕДЕНИЕ

БА продолжает оставаться наиболее распространенным хроническим заболеванием дыхательных путей в мире [1]. В настоящее время существует необходимость в поиске новых биомаркеров, которые помогут различать и классифицировать различные фенотипы астмы, прогнозировать клиническое течение заболевания и ответ на медикаментозное лечение [2].

Открытие биомаркеров, связанных с основным воспалением дыхательных путей, является активной областью исследований у взрослых и детей. В последние годы опубликованы исследования о роли периостина в патогенезе БА, и он рассматривается в качестве маркера Т2-воспаления

(в основе которого лежит иммунный ответ 2-го типа) [3-5].

Периостин впервые был открыт Takeshita S. в 1993 году из клеточной линии остеобластных клеток мыши и первоначально был известен как остеобласт-специфический фактор-2. В последующем был переименован в периостин (1999 г.) из-за его предпочтительной экспрессии в надкостнице и периодонтальной связке у взрослых мышей [6]. В 2006 году впервые было сообщено об ассоциации периостина с аллергическими заболеваниями [7]. В 2009 году Woodruff P. G. et al. показали, что экспрессия периостина связана с воспалением 2-го типа при БА. Авторы указали, что периостин наблюдался в утолщенной базальной мембране брон-

хов, а также в сыворотке крови больных БА с эозинофильным воспалением дыхательных путей [8].

На сегодняшний день известно, что белок периостина кодируется геном остеобласт-специфического фактора-2, который является официальным названием периостина. У людей этот ген также известен как POSTN, PN, OSF-2 и PDLPOSTN (идентификатор гена: 10631). Ген периостина человека расположен на длинном плече хромосомы 13 (13q13.3) с 24 экзонами [9]. Периостин представляет собой белок с молекулярной массой 90 кДа. Он принадлежит к семейству фасциклинов вместе с белком, индуцированным трансформирующим фактором роста β (TGF- β), который демонстрирует 48%-ную гомологию с периостинном [10]. Периостин способен индуцировать дифференцировку фибробластов в миофибробласты и усиливать фиброз за счет связывания с другими белками внеклеточного матрикса, такими как коллаген типа I, фибронектин и тенасцин C, за счет индукции фибриллогенеза коллагена и перекрестного связывания. Периостин может влиять на ремоделирование эпителия, способствуя эпителиально-мезенхимальному переходу, при котором клетки респираторного эпителия в процессе развития фиброза постепенно трансформируются в мезенхимальные клетки. Базальная секреция периостина эпителиальными клетками может изменить основной матрикс, модифицируя отложение и сшивание коллагеновых фибрилл. Периостин также может индуцировать активацию сигнального пути TGF- β и увеличивать отложение коллагена, тем самым способствуя ремоделированию дыхательных путей и потенциально изменяя их биомеханические свойства [11, 12].

Уровень периостина повышается при многих патологических состояниях в крови, моче, мокроте, в выдыхаемом воздухе и в слезах. Это говорит о том, что периостин легко перемещается или секретируется из воспаленных участков в различные жидкости организма, хотя точный механизм движения или секреции все еще требует уточнения [13]. На уровень периостина в сыворотке крови влияют многие факторы, в том числе индекс массы тела, возраст, активный рост костей и др. [2, 14].

Fujitani H. et al. (2019) при исследовании возрастных изменений периостина в сыворотке у пациентов с аллергией и здоровых детей выявил, что концентрация сывороточного периостина

была наивысшей у младенцев, снижаясь к 7 годам, а затем вновь повышалась к 15 годам за счет возрастных изменений, обусловленных активностью костного метаболизма. Базальные уровни сывороточного периостина в детском и подростковом возрасте превышают 100 нг/мл; после прекращения роста костей концентрация сывороточного периостина снижается до ~50 нг/мл. Авторы отмечали, что здоровые дети демонстрировали более высокие уровни периостина в сыворотке, чем дети с аллергическими заболеваниями, в возрасте до 5 лет, с последующим снижением. Этот факт подтверждает мнение, что вклад аллергических состояний в уровень периостина в сыворотке крови невозможно оценить у детей в возрасте до 5 лет, но у детей более старшего возраста его можно исследовать в качестве биомаркера аллергического воспаления [15, 16].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучить концентрацию периостина в сыворотке крови в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы и показателей функции внешнего дыхания у детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. В одномоментное, одноцентровое рандомизированное исследование были включены 80 детей в возрасте от 6 до 17 лет (средний возраст — $12 \pm 3,2$ года), постоянно проживающих в г. Рязани. Дети были распределены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 40 детей с БА. Средний возраст детей составил — $12,0 \pm 2,8$ года; из них 15 девочек (37,5%), 25 мальчиков (62,5%). Легкую степень БА имели 17 детей (42,5%), среднюю степень тяжести БА 23 ребенка (57,5%).

Группу сравнения (2-ю группу) составили 40 детей: средний возраст — $11,9 \pm 3,3$ года; из них 14 девочек (35,0%), 26 мальчиков (65,0%) ($p > 0,05$).

План исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (Протокол от 09.03.2021 г.). Родители всех детей, принявших участие в исследовании, были ознакомлены с регламентом исследования и подписали информированное согласие.

Базами для проведения исследования была ГБУ РО «Городская детская поликлиника № 3» (главный врач — Бурдукова А. О.), Центральная научно-исследовательская лаборатория ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (заведующий лабораторией — к. м. н., доцент Никифоров А. А.).

Критерии включения в исследование: установленный диагноз «бронхиальная астма» в течение не менее 1 года, верифицированный согласно GINA 2022 [17] и Федеральным клиническим рекомендациям [1]; возраст пациентов от 6 до 17 лет; получение информированного согласия родителей и пациентов на исследование.

Критерии исключения: наличие у обследуемых злокачественных новообразований, острого заболевания или обострения других хронических заболеваний, эндокринной или генетической патологии, оперативное вмешательство в течение последних 4 недель.

Сывороточную концентрацию периостина определяли методом ИФА с использованием набора ELISA Kit for Periostin, (Cloud-Clone Corp., США) в ЦНИЛ ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России с дальнейшим расчетом медианы и межквартильного размаха (Me; 25–75%). Нормы периостина в образцах сыворотки/плазмы человека в 500-кратном разведении: 132,4–859,6 нг/мл [18].

Антропометрические измерения осуществляли в ходе проведения медицинского осмотра. Массу тела измеряли в килограммах с точностью до 0,1 кг с помощью портативных электронных (цифровых) весов и корректировали с учетом одежды. Рост детей измеряли в сантиметрах с помощью медицинского ростомера в положении стоя с точностью до 0,1 см. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: m/h^2 , где m — масса тела (кг), h — рост (м). Оценку физического развития детей проводили с использованием программы WHO AnthroPlus (2009). Рассчитывали показатели: отношение массы тела к возрасту (Weight-for-Age Z-score, WAZ), ИМТ к возрасту (BMI-for-Age Z-score, BAZ). В соответствии с рекомендациями ВОЗ полученные значения Z-scores интерпретировали по следующим критериям: недостаточность питания — при $< -2SDS$, пониженное питание от -2 до $-1SDS$, норма — от -1 до $+1SDS$, избыточная масса тела — при SDS от $+1$ до $+2$, ожирение — при $SDS > +2$ [19]. По данным антропометрии все дети были разделены на 2 подгруппы. В 1-й группе детей с БА нормальную массу тела (MT) имели 28 детей (70,0%), избыточную MT 12 детей (30,0%). Во 2-й группе было 33 ребенка (82,5%) с нормальной MT и 7 детей с избыточной массой тела (17,5%). Детей с ожирением в обследованных группах не выявлено.

Для оценки контроля БА было проведено анкетирование с помощью опросников: тест по кон-

тролю над астмой (с-АСТ, Children Asthma Control Test), адаптированный для детей в возрасте 4–11 лет (16 детей) и тест по контролю над астмой АСТ (Asthma Control Test) для детей в возрасте 12 лет и старше (24 ребенка). Степень контроля заболевания оценивали по результатам тестов: для АСТ 25 баллов и более — полный контроль БА, 20–24 балла — недостаточный контроль и менее 20 баллов — неконтролируемая БА. Для теста с-АСТ 20 баллов и более соответствует контролируемой астме, 19 баллов и ниже означает, что астма контролируется недостаточно эффективно [1]. Результаты анкетирования показали, что контролируемую БА имели 31 ребенок (77,5%), частично контролируемую — 7 детей (17,5%), неконтролируемую — 2 пациента (5,0%).

Среди обследованных детей не было обострений БА — у 15 детей (37,5%), 1 обострение БА — у 10 детей (25,0%), 2 обострения — у 6 детей (15,0%), 3 и более обострений — у 9 детей (22,5%).

Спирографическое исследование проводилось на компьютерном спирометре Spirolab 1, MIR (Италия). Проводили оценку следующих параметров: жизненную емкость легких (ЖЕЛ), форсированную жизненную емкость легких выдоха (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$), максимальную объемную скорость при выдохе 25% ФЖЕЛ ($МОС_{25}$), максимальную объемную скорость при выдохе 50% ФЖЕЛ ($МОС_{50}$), максимальную объемную скорость при выдохе 75% ФЖЕЛ ($МОС_{75}$), соотношение $ОФВ_1/ЖЕЛ$ (индекс Тиффно), соотношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ (индекс Генслера). Оценка результатов проводилась в соответствии с действующим руководством по проведению спирометрии [20].

Статистическая обработка данных производилась при помощи стандартного пакета программ MS Excel 2016 и Statistica 6.0. Для анализа нормальности распределения признаков использовались критерии Шапиро — Уилка. Непрерывные переменные были представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом (25–75 процентиля). Категориальные переменные определялись в процентах (%). Оценка межгрупповых различий осуществлялась с использованием непараметрических критериев Манна — Уитни (U-test) и Пирсона (χ^2) с поправками для малых выборок. Для определения силы и направления корреляционной связи между двумя признаками

Таблица 1. Медиана концентрации периостина в сыворотке крови у детей с БА в зависимости от длительности заболевания и степени тяжести (нг/мл) (таблица автора)

Table 1. Median concentration periostin in blood serum in children with asthma, depending on the duration of the disease and severity (ng/ml) (author's table)

Длительность заболевания БА	Легкая степень БА Me [25%; 75%] n=17	Средняя степень БА Me [25%; 75%] n=23	p
1–3 года (n=13)	267,0 [244,5; 292,5]	587,5 [357,2; 1122,2]	> 0,05
4–6 лет (n=15)	455,5 [277,5; 687,8]	617,0 [250,5; 1167,8]	
7–13 лет (n=12)	375,7 [307,75; 882,25]	505,0 [375,5; 622,7]	

использовали метод ранговой корреляции Спирмена (r). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Медиана концентрации периостина в группе детей, страдающих БА, статистически значительно превышала показатель контрольной группы – 730,0 нг/мл [390,8; 1109,7] против 536,7 нг/мл [452,0; 666,2] во 2-й группе соответственно ($p = 0,044$).

В 1-й группе детей показатель не зависел от длительности заболевания, но при средней степени тяжести БА он был в 2 раза выше, однако статистически значимых отличий не установлено (табл. 1).

Среди детей с БА не выявлено гендерных отличий: у девочек Ме содержания периостина составляла 954,0 [414,25; 1115,0] нг/мл против 760,0 [418,25; 1356,62] нг/мл ($p = 0,72$) у девочек группы сравнения, у мальчиков – 406,0 [261,0; 751,0] нг/мл против 614,0 [486,87; 923,12] нг/мл ($p = 0,017$) соответственно. Не было выявлено

значимой корреляции между уровнем периостина и возрастом пациентов как в группе с БА, так и в группе сравнения.

Уровень периостина был значительно выше у детей с 3 и более обострениями БА в год: Ме = 1283,0 [1140,0; 1490,0] нг/мл ($p = 0,0001$). В группе детей без обострений в течение года Ме периостина составила 318,0 [262,5; 469,25], с 1 обострением БА – 469,3 [253,5; 723,0] нг/мл, с 2 обострениями БА – 546,2 [333,25; 686,5] нг/мл соответственно ($p > 0,05$). Установлена прямая корреляционная связь умеренной интенсивности между уровнем сывороточного периостина и частотой обострений БА в течение года имеет умеренную корреляцию ($r = 0,74$; $p < 0,000$) (рис. 1).

Уровень периостина находился в пределах нормативных значений у детей с БА при полном контроле заболевания ($n = 31$), Ме = 455,5 [265,5; 789,5] нг/мл, и при частичном контроле заболевания ($n = 7$), Ме = 740,5 [378,5; 1115,0] нг/мл соответственно ($p > 0,05$). При отсутствии контроля заболевания у пациентов с БА ($n = 2$) уровень сывороточного периостина превышал нормативные

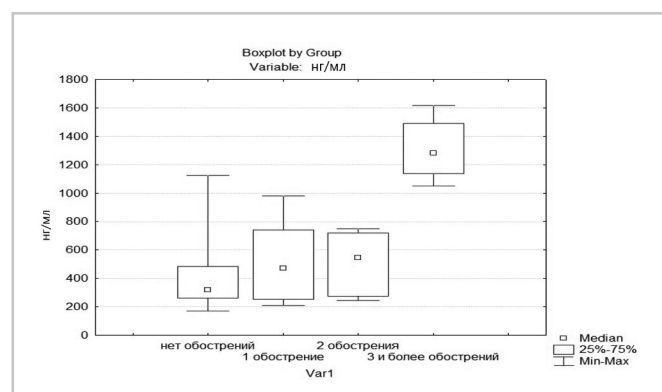


Рис. 1. Медиана периостина в сыворотке крови у детей с БА в зависимости от частоты обострений заболевания (нг/мл) (иллюстрация автора)

Fig. 1. Median periostin in blood serum in children with asthma, depending on the frequency of exacerbations of the disease (ng/ml) (illustrations by the author)

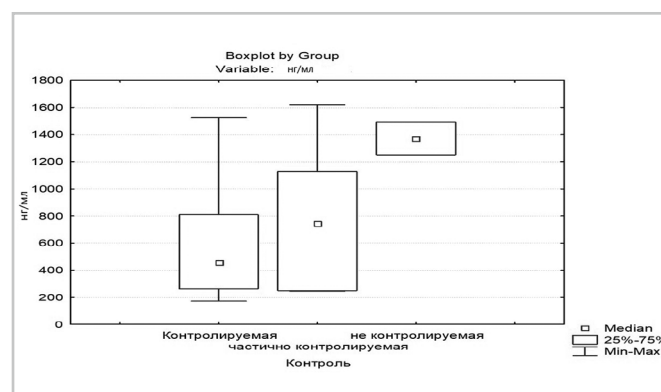


Рис. 2. Медиана периостина в сыворотке крови у детей с БА в зависимости от степени контроля БА (нг/мл) (иллюстрация автора)

Fig. 2. Median periostin in blood serum in children with asthma, depending on the degree of BA control (ng/ml) (illustrations by the author)

Таблица 2. Коэффициенты корреляции Спирмена между уровнем периостина в сыворотке крови и другими клиническими переменными у детей с БА (таблица автора)

Table 2. Spearman correlation coefficients between serum periostin levels and other clinical variables in children with asthma (author's table)

	Периостин сыворотки крови (нг/мл)	
	r	p
Возраст	0,09	0,55
Длительность заболевания	-0,03	0,82
Степень тяжести заболевания	-0,15	0,33
Степень контроля заболевания	0,32	0,04
ИМТ	0,17	0,28
ОФВ ₁ , %	-0,34	0,03
МОС ₅₀	-0,21	0,17
Частота обострений заболевания в течение года	0,74	0,000

значения и соответствовал $Me = 1369,5$ [1309,25; 1429,75] нг/мл ($p = 0,041$) (рис. 2).

Me концентрации периостина была выше у детей с неконтролируемым течением БА $1369,5$ [1309,25; 1429,75] нг/мл ($p = 0,04$). В группе детей с частично контролируемым течением заболевания $Me = 740,0$ [378,5; 1115,0], с контролируемым $Me = 455,5$ [265,5; 789,5] ($p = 0,39$) (рис. 2).

Было обнаружено, что уровень периостина в сыворотке крови значимо коррелирует с частотой обострений заболевания в течение года ($r = 0,74$, $p = 0,000$), со статусом контроля астмы ($r = 0,32$, $p = 0,04$) и показателем ОФВ₁ ($r = -0,34$, $p = 0,03$), в то время как корреляционных связей с возрастом, длительностью заболевания, тяжестью заболевания, не обнаружено (табл. 2).

Результаты однофакторного линейного регрессионного анализа показали увеличение периостина на 213,38 нг/мл на 1 обострение БА (коэффициент детерминации 0,547, критерий Фишера $F_{1,38} = 46,047$ ($p < 0,00002$)).

В ходе анализа также была выявлена положительная корреляционная связь умеренной интенсивности между показателями ИМТ и степенью тяжести БА (табл. 3).

По данным спирографического исследования у детей с БА в период обследования Me ЖЕЛ составила 87,0 [81,0; 95,0] %, что соответствует норме. Значения показателей ФЖЕЛ также были в пределах нормы, медиана ФЖЕЛ у детей с БА составила 85,5 [82,8; 90,3] %.

В связи с тем, что выраженность вентиляционных нарушений принято оценивать по изменению показателя ОФВ₁, в результате у обследуемых нами пациентов было выявлено снижение показателей ОФВ₁, что подтверждало диагноз БА. Медиана ОФВ₁ составила 89,5 [79,8; 95,3] %. При этом у 75,0 % ($n = 30$) детей значения ОФВ₁ соответствовали возрастным критериям (> 80 % от нормы). Показатели индекса Тиффно и индекса Генслара соответствовали норме (100,6 [92,5; 107,3] %, 102,4 [95,1; 109,9] % соответственно).

По данным спирографии также было зарегистрировано снижение максимальной объемной скорости потока у детей с БА. Изменения отмечались в точке 25, 50, 75 % (МОС₂₅ — 79,0 [69,5; 87,8] %, МОС₅₀ — 83,0 [71,8; 97,3] %, МОС₇₅ — 85,5 [73,3; 103,3] %). Спирографические показатели у детей с БА в зависимости от степени тяжести представлены в таблице 4.

Таблица 3. Коэффициенты корреляции Спирмена ИМТ с уровнем периостина в сыворотке крови у детей с легкой и средней степенью тяжести БА и контрольной группы (таблица автора)

Table 3. Spearman's correlation coefficients of BMI with serum periostin levels in children with mild to moderate AD and control group (author's table)

	Периостин сыворотки крови (нг/мл)	
	r	p
ИМТ детей с легкой степенью БА	-0,38	0,12
ИМТ детей со средней степенью БА	0,65	0,0006
ИМТ детей контрольной группы	0,09	0,57

Таблица 4. Показатели спирометрии у детей с БА в зависимости от степени тяжести, % (таблица автора)
Table 4. Spirometry indicators in children with asthma, depending on the severity, % (author's table)

Спирографические показатели	Легкая степень БА Me [25%; 75%] n = 17	Средняя степень БА Me [25%; 75%] n = 23	p
ЖЕЛ	89,0 [81,0; 101,5]	87,0 [82,5; 91,0]	p > 0,05
ФЖЕЛ	87,0 [84,0; 89,0]	84,0 [79,0; 91,5]	
ОФВ ₁	90,0 [84,8; 100,0]	87,5 [78,8; 94,0]	
МОС ₂₅	80,0 [68,0; 98,3]	83,0 [76,8; 93,3]	
Индекс Генслара	97,7 [94,6; 109,6]	103,7 [97,6; 109,9]	
Индекс Тиффно	99,1 [92,3; 111,4]	100,6 [94,9; 105,2]	

При оценке контроля БА по тестам с-АСТ и АСТ медиана ОФВ₁ у пациентов с полным контролем БА составила 90,0 [85,0;95,5]%, с частичным контролем — 79,0 [78,5;90,5]%, при отсутствии контроля — 73,5 [72,75; 74,25]% (p = 0,05).

Полученные в результате исследования результаты совпадают с данными литературы о наличии взаимосвязи между уровнем периостина в сыворотке крови и активностью аллергического воспаления астмы. Inoue T. et al. (2016) в перекрестном исследовании также обнаружили наличие более высокого уровня периостина в сыворотке крови у детей с астмой по сравнению с детьми без атопии и указали на возможную роль оценки периостина в диагностике астмы у детей. Авторы указали, что уровень периостина в сыворотке крови у детей значительно выше, чем у здоровых взрослых, что может быть обусловлено повышенным метаболизмом костной ткани в детстве [21]. В работе Song J. S. et al. (2015) указано, что у детей с БА высокий уровень периостина в сыворотке крови ассоциировался с гиперреактивностью дыхательных путей [22]. Масальским С. С. и др. (2018) выявлено, что уровень сывороточного периостина был значительно выше у детей с БА, по сравнению со здоровыми детьми, и напрямую коррелировал со степенью тяжести БА [23]. В нашем исследовании уровень периостина в сыворотке крови были выше в группе детей с БА, особенно при умеренной степени БА.

Существуют противоречивые результаты о взаимосвязи между уровнем периостина в сыворотке крови и статусом контроля астмы у детей. El Basha N. R. et al. (2018) обнаружили значительно более высокие уровни периостина в сыворотке крови у детей во время обострения астмы по сравнению с детьми со стабильной БА и здоровыми детьми контрольных групп [24]. Mena A. et al. (2017), напротив, обнаружили обратную связь — более низкий уровень периостина имел место в сыворотке

крови у детей с неконтролируемой астмой [25]. Licari A. et al. (2019) не обнаружили связи между контролем астмы и уровнем периостина в сыворотке крови у 121 ребенка с аллергической астмой [26]. В нашем исследовании показатель сывороточного периостина был выше у детей с неконтролируемой БА.

Тяжесть астмы может быть лучшим инструментом в поисках биомаркера, отражающего степень воспаления при хроническом заболевании, таком как БА. Есть противоречивые результаты исследований, в которых изучалась связь между тяжестью астмы и уровнем периостина в сыворотке. Результаты Licari A. et al. (2019) и Konradsen J. R. et al. (2015) не выявили связи между тяжестью астмы и уровнем периостина в сыворотке крови [5]. В нашем исследовании также не выявлено корреляции между уровнем периостина и степенью тяжести БА, показатели находились в диапазоне нормативных значений, но при средней степени БА показатель был выше (p < 0,05).

По данным исследований Kimura H. et al. (2018) и Shirai T. et al. (2019), была обнаружена отрицательная корреляционная связь между уровнем периостина в сыворотке крови и индексом массы тела у детей с бронхиальной астмой, а также в контрольной группе [27-298]. Нами была выявлена корреляционная связь между индексом массы тела и уровнем периостина у детей со средней степенью тяжести БА, но не выявлено корреляции у детей контрольной группы (p > 0,05).

По литературным данным, особое внимание уделено изучению связи концентрации периостина с показателями функции внешнего дыхания у пациентов с БА. Kanemitu Y. et al. (2013) в исследовании сообщали, что высокие уровни периостина в сыворотке коррелировали со снижением объема форсированного выдоха за одну секунду с возрастом у пациентов с астмой. Inoue T. et al. (2016)

в перекрестном исследовании не обнаружили корреляции показателей уровня периостина и функции легких [21]. В нашем исследовании выявлена умеренная корреляция между уровнем периостина и показателем ОФВ₁, но не обнаружено корреляции между показателями периостина и МОС₅₀. Обструктивные изменения на спирограмме выявляются по уровню снижения показателя ОФВ₁, ЖЕЛ и их соотношению (ОФВ₁/ЖЕЛ — индекс Тиффно). При отсутствии вентиляционных нарушений показатели ЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁/ЖЕЛ пребывают в пределах нормы. Согласно действующим клиническим рекомендациям, обструктивный тип вентиляционных нарушений имеет место при нормативном показателе ЖЕЛ, норме или снижении ОФВ₁, снижении ОФВ₁/ЖЕЛ [20]. Таким образом, в нашем исследовании вентиляционных нарушений у детей с БА не выявлено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. 2021. 118 с.
2. Habib N., Pasha M.A., Dale D., Tang D.D. Current Understanding of Asthma Pathogenesis and Biomarkers. *Cells*. 2022; 11 (17): 2764. <https://doi.org/10.3390/cells11172764>.
3. Kunc P., Fabry J., Lucanska M., Pecova R. Biomarkers of Bronchial Asthma. *Physiol Res*. 2020; 69 (Suppl 1): S29–S34. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934398>.
4. Oppenheimer J., Hoyte F.C.L., Phipatanakul W., et al. Allergic and eosinophilic asthma in the era of biomarkers and biologics: similarities, differences and misconceptions. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022; 129 (2): 169–180. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2022.02.021>.
5. Yavuz S.T., Bagci S., Bolat A., Akin O., Ganschow R. Association of serum periostin levels with clinical features in children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021; 32 (5): 937–944. <https://doi.org/10.1111/pai.13444>.
6. Yang L., Guo T., Chen Y., Bian K. The Multiple Roles of Periostin in Non-Neoplastic Disease. *Cells*. 2023; 12 (1): 50. <https://doi.org/10.3390/cells12010050>.
7. Izuhara K., Nunomura S., Nanri Y., et al. Periostin: An emerging biomarker for allergic diseases. *Allergy*. 2019; 74 (11): 2116–2128. <https://doi.org/10.1111/all.13814>.
8. Novosad J., Krčmová I., Bartoš V., et al. Serum periostin levels in asthma patients in relation to omalizumab therapy and presence of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Postepy Dermatol Allergol*. 2020 Apr; 37 (2): 240–249. <https://doi.org/10.5114/ada.2020.94842>.
9. Yu L., Wang J., Liu K. Role of periostin in ECRS. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021; 278 (8): 2665–2672. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06369-x>.
10. Turczyn A., Pańczyk-Tomaszewska M. The role of periostin in kidney diseases. *Cent Eur J Immunol*. 2021; 46 (4): 494–501. <https://doi.org/10.5114/ceji.2021.110317>.
11. Krasilnikova S.V., Tush E.V., Frolov P.A., et al. Periostin as a Biomarker of Allergic Inflammation in Atopic Bronchial Asthma and Allergic Rhinitis (a Pilot Study). *Sovrem Tekhnologii Med*. 2021; 12 (5): 37–45. <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.5.04>.
12. Шаханов А.В., Никифоров А.А., Урясьев О.М. Полиморфизм генов синтаз оксида азота (NOS1 84G/A и NOS3 786C/T) у больных бронхиальной астмой и гипертонической болезнью. *Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова*. 2017; 25 (3): 378–390. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ20173378-390>.
13. Dorafshan S., Razmi M., Safaei S., et al. Periostin: biology and function in cancer. *Cancer Cell Int*. 2022; 22 (1): 315. <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02714-8>.
14. Sonnenberg-Riethmacher E., Miehe M., Riethmacher D. Periostin in Allergy and Inflammation. *Front Immunol*. 2021; 27: 12: 722170. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.722170>.

Оценка уровня периостина в сыворотке крови может помочь нам лучше изучить возможности контроля БА у детей.

ВЫВОДЫ:

1. Показатели концентрации периостина в сыворотке крови возрастали пропорционально степени тяжести БА.
2. Уровень периостина варьировался в зависимости от степени контроля БА и частоты обострений заболевания в течение года.
3. Выявлена умеренная корреляционная связь между уровнем сывороточного периостина и ОФВ₁.
4. Детям с БА целесообразно определять уровень сывороточного периостина, для оценки активности аллергического воспаления при атопической БА.

15. Asano T., Ohbayashi H., Ariga M., et al. Serum periostin reflects dynamic hyperinflation in patients with asthma. *ERJ Open Res.* 2020; 6 (2): 00347–2019. <https://doi.org/10.1183/23120541.00347-2019>.
16. Kumar K., Singh M., Mathew J.L., et al. Serum Periostin Level in Children with Asthma. *Indian J Pediatr.* 2023; 90 (5): 438–442. <https://doi.org/10.1007/s12098-022-04282-1>.
17. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2022. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>.
18. Scichilone N., Crimi C., Benfante A., et al. Higher serum levels of periostin and the risk of exacerbations in moderate asthmatics. *Asthma Res Pract.* 2016; 2: 1. <https://doi.org/10.1186/s40733-015-0019-x>.
19. World Health Organization, Asthma Key Facts. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>.
20. Каменева М.Ю., Черняк А.В., Айсанов З.Р. и др. Спирометрия: методическое руководство по проведению исследования и интерпретации результатов. *Пульмонология.* 2023; 33 (3): 307–340. <https://doi.org/10.18093/08690189-2023-33-3-307-340>.
21. Inoue T., Akashi K., Watanabe M., et al. Periostin as a biomarker for the diagnosis of pediatric asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016; 27 (5): 521–526. <https://doi.org/10.1111/pai.12575>.
22. Song J.S., You J.S., Jeong S.I., et al. Serum periostin levels correlate with airway hyper-responsiveness to methacholine and mannitol in children with asthma. *Allergy.* 2015; 70 (6): 674–681. <https://doi.org/10.1111/all.12599>.
23. Масальский С.С., Калмыкова А.С., Уханова О.П. Комплексная оценка сывороточного периостина — нового маркера аллергического воспаления при неконтролируемой БА у детей. *Российский Аллергологический Журнал.* 2018; 15 (1S): 55–57. <https://doi.org/10.36691/RJA49>.
24. El Basha N.R., Osman H.M., Abdelaal A.A., et al. Increased expression of serum periostin and YKL40 in children with severe asthma and asthma exacerbation. *J Investig Med.* 2018; 66: 1102–1108. <https://doi.org/10.1136/jim-2017-000680>.
25. Habernau Mena A., Del Pozo A.V., Rodriguez Vidigal F.F., et al. Role of periostin in uncontrolled asthma in children (DADO study). *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2017; 27: 291–298. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0144>.
26. Licari A., Brambilla I., Sacchi L., Marseglia G., Ciprandi G. Periostin, type 2 biomarker, is not associated with asthma control grade in asthmatic allergic children. *Respir Med.* 2019; 151: 118–120. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.04.010>.
27. Kimura H., Konno S., Makita H., et al. Serum periostin is associated with body mass index and allergic rhinitis in healthy and asthmatic subjects. *Allergol Int.* 2018; 67: 357–363. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2017.11.006>.
28. Shirai T., Hirai K., Gon Y., et al. Combined assessment of serum periostin and YKL-40 may identify asthma-COPD overlap. *J Allergy Clin Immunol: Pract.* 2019; 7 (1): 134–145.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.06.015>.
29. Бяловский Ю.Ю., Ракитина И.С. Влияние исходной величины подкрепления на физиологические показатели условного дыхательного рефлекса. *Наука молодых.* 2021; (3): 377–386. <https://doi.org/10.23888/HMJ202193377-386>.

REFERENCES

1. Bronchial asthma: federal clinical guidelines for diagnosis and treatment. 2021. 118 p. (In Russ.)
2. Habib N., Pasha M.A., Dale D., Tang D.D. Current Understanding of Asthma Pathogenesis and Biomarkers. *Cells.* 2022; 11 (17): 2764. <https://doi.org/10.3390/cells11172764>.
3. Kunc P., Fabry J., Lucanska M., Pecova R. Biomarkers of Bronchial Asthma. *Physiol Res.* 2020; 69 (Suppl 1): S29–S34. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934398>.
4. Oppenheimer J., Hoyte F.C.L., Phipatanakul W., et al. Allergic and eosinophilic asthma in the era of biomarkers and biologics: similarities, differences and misconceptions. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022; 129 (2): 169–180. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2022.02.021>.
5. Yavuz S.T., Bageci S., Bolat A., Akin O., Ganschow R. Association of serum periostin levels with clinical features in children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021; 32 (5): 937–944. <https://doi.org/10.1111/pai.13444>.
6. Yang L., Guo T., Chen Y., Bian K. The Multiple Roles of Periostin in Non-Neoplastic Disease. *Cells.* 2023; 12 (1): 50. <https://doi.org/10.3390/cells12010050>.
7. Izuhara K., Nunomura S., Nanri Y., et al. Periostin: An emerging biomarker for allergic diseases. *Allergy.* 2019; 74 (11): 2116–2128. <https://doi.org/10.1111/all.13814>.
8. Novosad J., Krčmová I., Bartoš V., et al. Serum periostin levels in asthma patients in relation to omalizumab therapy and presence of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Postepy Dermatol Alergol.* 2020 Apr; 37 (2): 240–249. <https://doi.org/10.5114/ada.2020.94842>.

9. Yu L., Wang J., Liu K. Role of periostin in ECRS. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021; 278 (8): 2665–2672. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06369-x>.
10. Turczyn A., Pańczyk-Tomaszewska M. The role of periostin in kidney diseases. *Cent Eur J Immunol.* 2021; 46 (4): 494–501. <https://doi.org/10.5114/ceji.2021.110317>.
11. Krasilnikova S.V., Tush E.V., Frolov P.A., et al. Periostin as a Biomarker of Allergic Inflammation in Atopic Bronchial Asthma and Allergic Rhinitis (a Pilot Study). *Sovrem Tekhnologii Med.* 2021; 12 (5): 37–45. <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.5.04>.
12. Shakhnov A.V., Nikiforov A.A., Uryazyev O.M. Polymorphism of nitric oxide synthase genes (NOS1 84G/A and NOS3 786C/T) in patients with bronchial asthma and hypertension. *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2017; 25 (3): 378–390. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ20173378-390>. (In Russ.)
13. Dorafshan S., Razmi M., Safaei S., et al. Periostin: biology and function in cancer. *Cancer Cell Int.* 2022; 22 (1): 315. <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02714-8>.
14. Sonnenberg-Riethmacher E., Miehe M., Riethmacher D. Periostin in Allergy and Inflammation. *Front Immunol.* 2021; 27: 12: 722170. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.722170>.
15. Asano T., Ohbayashi H., Ariga M., et al. Serum periostin reflects dynamic hyperinflation in patients with asthma. *ERJ Open Res.* 2020; 6 (2): 00347–2019. <https://doi.org/10.1183/23120541.00347-2019>.
16. Kumar K., Singh M., Mathew J.L., et al. Serum Periostin Level in Children with Asthma. *Indian J Pediatr.* 2023; 90 (5): 438–442. <https://doi.org/10.1007/s12098-022-04282-1>.
17. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2022. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>.
18. Scichilone N., Crimi C., Benfante A., et al. Higher serum levels of periostin and the risk of exacerbations in moderate asthmatics. *Asthma Res Pract.* 2016; 2: 1. <https://doi.org/10.1186/s40733-015-0019-x>.
19. World Health Organization, Asthma Key Facts. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>.
20. Kameneva M.Y., Chernyak A.V., Aisanov Z.R. et al. Spirometry: a methodological guide for conducting research and interpreting the results. *Pulmonology.* 2023; 33 (3): 307–340. <https://doi.org/10.18093/08690189-2023-33-3-307-340>. (In Russ.)
21. Inoue T., Akashi K., Watanabe M., et al. Periostin as a biomarker for the diagnosis of pediatric asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016; 27 (5): 521–526. <https://doi.org/10.1111/pai.12575>.
22. Song J.S., You J.S., Jeong S.I., et al. Serum periostin levels correlate with airway hyper-responsiveness to methacholine and mannitol in children with asthma. *Allergy.* 2015; 70 (6): 674–681. <https://doi.org/10.1111/all.12599>.
23. Masalskiy S.S., Kalmykova A.S., Ukhanova O.P. Complex evaluation of serum periostin — new marker of allergic inflammation at uncontrolled bronchial asthma at children. *Russian Journal of Allergy.* 2018; 15 (1S): 55–57. <https://doi.org/10.36691/RJA49>. (In Russ.)
24. El Basha N.R., Osman H.M., Abdelaal A.A., et al. Increased expression of serum periostin and YKL40 in children with severe asthma and asthma exacerbation. *J Investig Med.* 2018; 66: 1102–1108. <https://doi.org/10.1136/jim-2017-000680>.
25. Habernau Mena A., Del Pozo A.V., Rodriguez Vidigal F.F., et al. Role of periostin in uncontrolled asthma in children (DADO study). *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2017; 27: 291–298. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0144>.
26. Licari A., Brambilla I., Sacchi L., Marseglia G., Ciprandi G. Periostin, type 2 biomarker, is not associated with asthma control grade in asthmatic allergic children. *Respir Med.* 2019; 151: 118–120. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.04.010>.
27. Kimura H., Konno S., Makita H., et al. Serum periostin is associated with body mass index and allergic rhinitis in healthy and asthmatic subjects. *Allergol Int.* 2018; 67: 357–363. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2017.11.006>.
28. Shirai T., Hirai K., Gon Y., et al. Combined assessment of serum periostin and YKL-40 may identify asthma-COPD overlap. *J Allergy Clin Immunol: Pract.* 2019; 7 (1): 134–145.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.06.015>.
29. Byalovsky Yu.Yu., Rakitina I.S. The effect of the initial reinforcement value on the physiological parameters of the conditioned respiratory reflex. *Eruditio Juvenium.* 2021; (3): 377–386. (In Russ.). <https://doi.org/10.23888/HMJ202193377-386>.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ И СОГЛАСИЕ НА УЧАСТИЕ

Исследование было проведено с учетом требований Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правил клинической практики в Российской Федерации», утвержденных Приказом Министерства РФ от 19.06.2003 № 266. Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (Протокол от 09.03.2021 г.).

ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE

The study was conducted taking into account the requirements of the Helsinki Declaration of the World Association “Ethical Principles of Conducting Scientific Medical Research with human Participation” as amended in 2000 and the “Rules of Clinical Practice in the Russian Federation” approved by Order of the Ministry of the Russian Federation dated 06/19/2003, No. 266. This study was approved by the local Ethics Committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of the Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol dated 03/09/2021).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

This study was not supported by any external sources of funding.

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Белых Н. А. — разработка концепции, формальный анализ, подготовка текста — оценка и редактирование.

Пизнюр И. В. — проведение исследования, формальный анализ, работа с данными, подготовка текста.

Никифоров А. А., Никифорова Л. В. — проведение исследования, работа с данными.

THE AUTHORS' CONTRIBUTION TO THE WORK

Natalia A. Belykh — conceptualization, formal analysis, visualization, writing — review & editing.

Inna V. Pisnyur — formal analysis, investigation, visualization, writing — original draft.

Aleksandr A. Nikiforov, Larisa V. Nikiforova — investigation.

Во 2 номере неверно указаны электронные идентификаторы статей.

Исправленный вариант:

1. Локальные проявления перекрестной пищевой аллергии у детей с клиническими симптомами респираторной аллергии на пыльцу березы: пути решения

Т. С. Лепешкова

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-2-68-81>

2. Пациент с коморбидной патологией: возможна ли АСИТ?

Е. А. Орлова, Ю. А. Кандрашкина, Е. Ю. Трушина, Е. М. Костина

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-2-82-88>

3. Опыт аллерген-специфической иммунотерапии у пациента с оральными и системными проявлениями аллергии к пыльце березы

Е. Ю. Трушина, Е. М. Костина, Е. А. Орлова, А. А. Туровская, Т. А. Нефедова

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-2-89-96>



Ассоциация детских аллергологов
и иммунологов России

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ
В ПЕДИАТРИИ
ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY
IN PEDIATRICS

Журнал «Аллергология и иммунология в педиатрии» (или PDF - электронная версия) является специализированным печатным изданием, предназначенным для медицинских и фармацевтических работников. Просматривая PDF, пользователь подтверждает, что является медицинским или фармацевтическим работником.