

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ В ПЕДИАТРИИ

ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY IN PEDIATRICS

■ <https://adair.elpub.ru/>

В НОМЕРЕ:

ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИЧЕСКИЕ
СИМПТОМЫ ОСТРЫХ
ПРОЯВЛЕНИЙ ПИЩЕВОЙ
АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ

МОЖНО ЛИ СНИЗИТЬ БРЕМЯ
ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ
И АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА
У ДЕТЕЙ, ИЛИ ПОЧЕМУ
ПРОФИЛАКТИКА ЛУЧШЕ, ЧЕМ
ЛЕЧЕНИЕ

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИ-
МОРФИЗМА RS4994 ГЕНА
 β 3-АДРЕНЕРГИЧЕСКОГО
РЕЦЕПТОРА У ДЕТЕЙ
С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ,
АССОЦИИРОВАННОЙ
С ОЖИРЕНИЕМ

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ
ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ
АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ

БРОНХОЛЕГОЧНАЯ ДИСПАЗИЯ
У ДЕТЕЙ: КЛИНИКО-
АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ
ЦИТОКИНОВ

ТОМ 22, ВЫПУСК 4
VOLUME 22, ISSUE 4

ДЕКАБРЬ 2024
DECEMBER 2024



Ассоциация детских аллергологов
и иммунологов России
Наш подписной индекс: 47432

Декабрь 2024

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ В ПЕДИАТРИИ

Том 22, выпуск 4, декабрь 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



Э. Б. Белан — д.м.н., проф., заведующий кафедрой иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия; **Р. А. Белолова** — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Россия; **О. В. Борисова** — д.м.н., проф., ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия; **Е. А. Бородулина** — д.м.н., проф., эксперт РАН, заведующий кафедрой физиотриатрии и пульмонологии, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия; **В. А. Булгакова** — д.м.н., проф., заведующий отделом научно-информационного развития, ФГБНУ Центральная клиническая больница Российской академии наук, Москва, Россия; **М. А. Додохова** — д.м.н., заведующая центральной научно-исследовательской лабораторией, профессор кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; **А. В. Жестков** — д.м.н., проф., заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия; **О. В. Зайцева** — д.м.н., проф., заведующий кафедрой педиатрии, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия; **И. Н. Захарова** — д.м.н., проф., заведующий кафедрой педиатрии, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия; **А. В. Караулов** — д.м.н., проф., академик РАН, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия; **И. В. Кондратенко** — д.м.н., проф., ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, Москва, Россия; **Н. Г. Короткий** — д.м.н., проф., заведующий кафедрой дерматовенерологии педиатрического факультета, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия; **И. М. Корсунская** — 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, заведующий кафедрой 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. Маланичева** — д.м.н., проф., ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия; **Н. В. Маложинская** — д.м.н., проф., заведующий кафедрой детских болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО ВолгГМУ 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. Мигачёва** — д.м.н., заведующий кафедрой педиатрии, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия; **Д. Б. Мунбит** — д.м.н., проф., 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. Печкуров** — 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. Чурыкина** — 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. Шури** — 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: 20.12.2024 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 4, December 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 Phthysiology 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, Head 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 Rospotrebnadzor, 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 Immunodiagnosics, 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: December 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

ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ ОСТРЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ
ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ

Лепешкова Т. С. 4

МОЖНО ЛИ СНИЗИТЬ БРЕМЯ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ И АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ,
ИЛИ ПОЧЕМУ ПРОФИЛАКТИКА ЛУЧШЕ, ЧЕМ ЛЕЧЕНИЕ

Мигачёва Н. Б. 15

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА RS4994 ГЕНА β 3-АДРЕНЕРГИЧЕСКОГО РЕЦЕПТОРА У ДЕТЕЙ
С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ОЖИРЕНИЕМ

*Евсеева Г. П., Супрун Е. Н., Теленёва Р. С., Наговицына Е. Б., Полтавченко А. Е., Ракицкая Е. В., Супрун С. В.,
Козлов В. К., Лебедько О. А.* 31

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ

Тарасова Н. Е., Лебеденко А. А., Семерник О. Е., Косторная А. -А. А., Кабаченко Е. В., Рвачева А. А. 40

БРОНХОЛЕГОЧНАЯ ДИСПЛАЗИЯ У ДЕТЕЙ: КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ

Супрун С. В., Абдулина Н. О., Супрун Е. Н., Наговицына Е. Б., Пичугина С. В., Сорвина Т. А. 50

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

СИНДРОМ ЭНТЕРОКОЛИТА, ИНДУЦИРОВАННЫЙ БЕЛКАМИ ГРЕЧИХИ:
СЕРИЯ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Гордеева И. Г., Галицкая М. Г., Галимова А. А., Макарова С. Г., Лебедева А. М. 63

REVIEW

PATHOGENESIS AND CLINICAL SYMPTOMS OF ACUTE MANIFESTATIONS
OF FOOD ALLERGY IN CHILDREN

T. S. Lepeshkova 4

IS IT POSSIBLE TO REDUCE THE BURDEN OF FOOD ALLERGY AND ATOPIC DERMATITIS
IN CHILDREN, OR WHY PREVENTION IS BETTER THAN CURE

N. B. Migacheva 15

ORIGINAL ARTICLES

INVESTIGATION OF RS4994 POLYMORPHISM OF THE β 3-ADRENERGIC RECEPTOR GENE
IN CHILDREN WITH ASTHMA ASSOCIATED WITH OBESITY

*G. P. Evseeva, E. N. Suprun, R. S. Telepneva, E. B. Nagovitsina, A. E. Poltavchenko,
E. V. Rakitskaya, S. V. Suprun, V. K. Kozlov, O. A. Lebed'ko* 31

ASSESSMENT OF QUALITY OF LIFE IN CHILDREN WITH ALLERGIC RHINITIS

N. E. Tarasova, A. A. Lebedenko, O. E. Semernik, A. -A. A. Kostornaya, E. V. Kabachenko, A. A. Rvacheva 41

BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA IN CHILDREN: CLINICAL AND ANAMNESTIC ASPECTS
OF CYTOKINE GENE POLYMORPHISMS

S. V. Suprun, N. O. Abdulina, E. N. Suprun, E. B. Nagovitsina, S. V. Pichugina, T. A. Sorvina 50

MEDICAL CASES

BUCKWHEAT PROTEIN-INDUCED ENTEROCOLITIS SYNDROME: A SERIES OF CLINICAL CASES

I. G. Gordeeva, M. G. Galitskaya, A. A. Galimova, S. G. Makarova, A. M. Lebedeva 63

Патогенез и клинические симптомы острых проявлений пищевой аллергии у детей

REV — обзорная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-4-4-13>

УДК 616.34

Дата поступления: 14.06.2024

Дата принятия: 24.09.2024

Дата публикации: 14.12.2024



Лепешкова Т. С.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург, 620028, ул. Репина, 3, Россия

Лепешкова Татьяна Сергеевна — д. м. н., врач аллерголог-иммунолог, доцент кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации, г. Екатеринбург, Россия, ORCID ID: 0000-0002-0716-3529, e-mail: levlp@mail.ru.

Аннотация

Введение. Аллергические реакции у детей широко распространены и нередко возникают на продукты питания. Немедленные IgE-опосредованные проявления пищевой аллергии доставляют много переживаний и неприятностей пациентам и медицинскому персоналу, поскольку возникают остро и в ряде случаев становятся причиной системных генерализованных проявлений.

Цель обзора: в доступной для практикующих врачей форме представить данные по патогенезу и клиническим симптомам острых проявлений пищевой аллергии и рассмотреть варианты их терапии.

Заключение. Знание патогенеза IgE-опосредованных реакций необходимо любому практикующему врачу для выбора правильной врачебной тактики и купирования неотложных реакций.

Ключевые слова: дети, пищевая аллергия, пищевая анафилаксия, синдром оральной аллергии

Конфликт интересов:

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Лепешкова Т. С. Патогенез и клинические симптомы острых проявлений пищевой аллергии у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2024; 22 (4): 4–13. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-4-4-13>

Pathogenesis and clinical symptoms of acute manifestations of food allergy in children

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-4-4-13>

Date of receipt: 14.06.2024

Date of acceptance: 24.09.2024

Date of publication: 14.12.2024

Tatiana S. Lepeshkova

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education “The Urals State Medical University” of the Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, 620028, Repina str., 3, Russia

Lepeshkova Tatiana Sergeevna — Dr. Sci, associate professor of polyclinic Pediatrics Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education “The Urals State Medical University” of the Ministry of Health of Russia, ORCID ID: 0000-0002-0716-3529, e-mail: levlp@mail.ru.

Abstract

Introduction. Allergic reactions in children are widespread and often occur to food products. Immediate IgE-mediated manifestations of food allergies cause a lot of worries and troubles for patients and medical personnel, since they occur acutely and, in some cases, cause systemic generalized manifestations.

The aim of the review is to present data on the pathogenesis and clinical symptoms of acute manifestations of food allergy and to consider options for their treatment.

Conclusions. Knowledge of the pathogenesis of IgE-mediated reactions is necessary for any practicing doctor to choose the correct medical tactics and stop emergency reactions.

Для корреспонденции:

Лепешкова Татьяна Сергеевна, д. м. н., доцент кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации.

Адрес: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3, Россия.

E-mail: levlp@mail.ru.

For correspondence:

Lepeshkova Tatiana Sergeevna, Doctor of Medical Sciences, Docent of professor of polyclinic Pediatrics Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education “The Urals State Medical University” of the Ministry of Health of Russia.

Address: Yekaterinburg, Repina str., 3, 620028, Russia.

E-mail: levlp@mail.ru.

Keywords: children, food allergy, food anaphylaxis, oral allergy syndrome

Conflict of interests:

The author declares no conflict of interest.

For citation: Lepeshkova T. S. Pathogenesis and clinical symptoms of acute manifestations of food allergy in children. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2024; 22 (4): 4–13. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-4-4-13>

ВВЕДЕНИЕ

Неблагоприятные реакции, связанные с употреблением продуктов, возникают у детей достаточно часто. Основные определения неблагоприятных реакций на пищу, разработанные экспертами проблемной комиссии по номенклатуре World Allergy Organization (WAO), включают:

1) *пищевую гиперчувствительность* — любую извращенную реакцию на пищу;

2) *пищевую непереносимость* — любую извращенную реакцию на пищу, связанную с неиммунно-опосредованными механизмами (метаболические, фармакологические, токсические и неопределенные механизмы);

3) *пищевую аллергию* (ПА) — реакции гиперчувствительности к пище, обусловленные иммунологическими механизмами [1].

ПА — это неблагоприятное влияние на здоровье человека определенной пищи в результате возникающего специфического иммунного ответа организма, который всякий раз воспроизводим [1].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), сведения о встречаемости ПА в мире сильно разнятся. В недавних согласительных документах по ПА и пищевой анафилаксии (ПАН) указывается, что в среднем ПА в популяции встречается у 2–5% населения, при этом ПА и ПАН чаще регистрируются у детей и лиц молодого возраста [2, 3], и чем младше ребенок, тем выше у него вероятность развития ПА, при имеющейся готовности развивать IgE-зависимую аллергию [4].

ПАТОГЕНЕЗ ОСТРЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ

ПА может развиваться по разным механизмам. Часть этих реакций вызывается иммуноглобулином E (IgE-опосредованные/атопические реакции, немедленные реакции), другие являются не-IgE-опосредованными (клеточные, отсроченные), а третьи — их комбинацией (смешанный тип, IgE-опосредованные и не-IgE-опосредованные реакции вместе) [1, 5, 6].

IgE-опосредованные реакции возникают при атопических заболеваниях (аллергическая кра-

пивница, IgE-опосредованная пищевая аллергия, аллергический ринит и бронхиальная астма и др.). Не-IgE-опосредованные реакции обычно имеют место при гастроинтестинальных проявлениях ПА (при энтеропатии, индуцированной пищевым белком, и синдроме энтероколита, вызванном пищевым белком, и др.). Иммунологические реакции смешанного типа встречаются при атопическом дерматите и эозинофильных заболеваниях желудочно-кишечного тракта (например, при эозинофильном эзофагите). Диагноз ПА всегда основывается на признаках и симптомах, воспроизводимых при воздействии причинно-значимой пищи, и устранении клинических симптомов при специфической элиминации продуктов [1]. Механизмы иммунологических реакций с вовлечением клеточных реакций (не-IgE-опосредованная ПА и сочетанная ПА) в настоящей публикации обсуждаться не будут.

IgE-опосредованные реакции на пищу широко распространены и возникают в большинстве случаев всех аллергических реакций на продукты [7]. Именно IgE-опосредованные реакции происходят внезапно и становятся причиной острых симптомов ПА, которые в ряде случаев проявляются как тяжелые системные реакции и требуют неотложной или экстренной медицинской помощи [1, 6, 7].

При IgE-опосредованной ПА возникает иммунологическая реакция, при которой повышенная выработка иммуноглобулинов класса E приводит к запуску аллергических реакций с вовлечением в патологический процесс сенсibilизированных тучных клеток и базофилов [8, 9]. Поскольку данный тип реакции изначально предполагает возникновение сенсibilизации к конкретному пищевому аллергену с выработкой специфических иммуноглобулинов класса E (sIgE), то подтверждением данного типа реакций у пациента будет: 1) возникновение немедленных клинических симптомов аллергии под воздействием причинно-значимого продукта; 2) наличие в сыворотке крови повышенного уровня sIgE к подозреваемому аллергену. Отсутствие клинических симптомов на пищу, при наличии антител к определенному пищевому про-

вокатору, свидетельствует о латентной аллергической сенсibilизации, которая не является ПА [1].

В случае IgE-опосредованной ПА первым шагом в развитии аллергического заболевания является аллергическая сенсibilизация, в ходе которой алерген-специфические Т- и В-клетки активируются, происходит их клональная экспансия и дифференцировка. Аллергическая сенсibilизация может происходить по различным путям воздействия пищевых алергенов. Пероральное воздействие пищи по обыкновению вызывает формирование естественной толерантности, однако в ряде случаев может приводить к пищевой сенсibilизации у склонных к атопии людей по причине функциональной незрелости их слизистой оболочки кишечника, недостаточности собственной микробиоты, вследствие имеющихся ферментопатий особенно после воздействия на слизистую оболочку повреждающих инфекционных факторов (н-р, под воздействием стафилококкового энтеротоксина В, рота- и норовирусных инфекций, глистно-паразитарных инвазий) [10]. Воздействие пищевых алергенов через кожу и дыхательные пути также может приводить к сенсibilизации человека. Связь между ПА и нарушением кожного и респираторного барьеров хорошо иллюстрируется высокой распространенностью ПА среди больных атопическим дерматитом, особенно с тяжелыми формами [11], а также при формировании бронхиальной обструкции [12].

Пищевые белки могут проходить через кишечный эпителиальный барьер посредством трансцитоза, парацеллюлярной диффузии или эндоцитоза через микроскладчатые клетки (М-клетки) [13, 14]. Известно, что кишечные эпителиальные клетки могут экспрессировать основные молекулы комплекса гистосовместимости (МНС-II) и, таким образом, непосредственно представлять пептиды, полученные из алергенов, Т-лимфоцитам ($CD3^+CD4^+$) в кишечнике. Пищевые белки также могут быть захвачены через транслюминальные процессы антиген-презентирующими клетками $CX3CR1^+$ (APCs). Эти антиген-презентирующие клетки инертны и не мигрируют, то есть не способны активировать наивные Т-лимфоциты, а остаются в кишечном эпителии и могут представлять антигены мигрирующим дендритным клеткам, которые присутствуют в слизистой оболочке кишечника [15].

Здоровый иммунный ответ на пищевые антигены характеризуется иммунной толерантностью, которая обусловлена дендритными клетками и опо-

средованной презентацией антигена в кишечнике. Клетки с фенотипом $CD11c^+CD103^+DCs$ находятся в пейеровых бляшках кишечника. При поглощении антигена эти дендритные клетки могут мигрировать в местные лимфатические узлы, где они выполняют классические функции дендритных клеток и управляют адаптивными реакциями на пищевые антигены [15].

Центральную роль в индукции толерантности к пище играют дермальные $CD11b^+$ дендритные клетки, также как и клетки Лангерганса в коже человека [16]. В результате повреждения тканей или инфекционного воспаления эпителиальные ТН2-индуцирующие клетки начинают продуцировать цитокины, такие как IL-25, IL-33 и тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP). Эти цитокины действуют на различные клетки, участвующие в ТН2-реакциях, включая дендритные клетки, тучные клетки, базофилы и врожденные лимфоидные клетки [17]. Когда дендритные клетки захватывают алерген и мигрируют в лимфатические узлы, они взаимодействуют с наивными ТН0-лимфоцитами, что приводит к клональной экспансии и дифференцировке в ТН2-клеток, которые являются важными эффекторными клетками, стимулирующими и поддерживающими аллергические реакции. ТН2-клетки способны к выработке определенного набора цитокинов, включая IL-4, IL-13, IL-5 и IL-9 [18]. IL-9 способствует аллергическому воспалению через секрецию слизи и высвобождение хемокинов эпителиальными клетками и пролиферацию тучных клеток [19]. Цитокины IL-4 и IL-13 являются структурно и функционально родственными, они играют центральную роль в аллергическом воспалении путем индукции IgE, сокращения гладкомышечных клеток, гиперплазии бокаловидных клеток и выработки слизи [20]. IL-5 играет центральную роль в аллергическом воспалении через рекрутирование эозинофилов [21]. В то время как IL-5-опосредованное эозинофильное воспаление было четко продемонстрировано при не-IgE-опосредованной ПА, оно менее очевидно при IgE-опосредованных реакциях и требует дальнейшего изучения роли IL-5 при IgE-зависимых реакциях на пищу [22].

В последние годы стало очевидным, что продукция IgE В-лимфоцитами требует взаимодействия между В-лимфоцитами и фолликулярными Т-хелперами (TFH), а не ТН2-клетками, которые являются эффекторными. Недавнее исследование показало, что продукция высокоаффинных анафи-

лактогенных антител IgE зависит от подмножества клеток ТНН, называемых клетками ТНН13, которые продуцируют IL-13 в дополнение к IL-4 и IL-21 [23]. Через секрецию медиаторов, таких как IL-21, IL-4 и IL-13, ТНН, клетки инициируют индукцию В-лимфоцитов и их дифференцировку в плазматические клетки, производящие аллерген-специфические IgE-антитела, которые могут связываться с поверхностью FcεR1s на тучных клетках и базофилах. После повторного контакта с аллергеном в результате дегрануляции тучных клеток и базофилов при IgE-опосредованной аллергической реакции возникают клинические проявления ПА [24]. В результате описанных механизмов IgE-опосредованная ПА немедленного типа может вызывать различные острые клинические симптомы и состояния у детей.

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ ОСТРЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ

1) Оральный аллергический синдром (ОАС) (синдром оральной аллергии; синдром «пыльца-пища»; синдром ПА, связанный с пылью) — локальная форма IgE-опосредованной ПА, обычно возникает на сырые фрукты или овощи. Истинная сенсibilизация в данном случае возникает к пыльце, а пищевой аллерген, имея сходство в аминокислотной последовательности с исходным аэроаллергеном, может вызывать на слизистой оболочке ротовой полости аллергическую реакцию аналогичную той, которая вызывается пыльцевым аллергеном [25]. Основными проявлениями ОАС, как правило, являются симптомы зуда и жжения слизистой оболочки полости рта, обусловленные ангиоотечом губ, языка, мягкого неба, глотки, зачастую сопровождаемые чувством зуда и покалывания в ушах [26, 27]. Данные симптомы у основного числа детей возникают в течение первых нескольких минут после употребления причинно-значимого аллергена и обычно кратковременные. Самостоятельное разрешение симптомов отмечают большинство пациентов спустя 10–30 минут после воздействия аллергена. Перекрестные пищевые аллергены, как правило, являются термо- и хемолабильными, то есть разрушаются высокими температурами и ферментами желудочно-кишечного тракта, и редко вызывают тяжелые системные проявления ПА [8], однако единичные случаи ПАН были зафиксированы [8]. Распространенность и спектр причинных аллергенов, вызывающих ОАС, зависит от вида пищевой сенсibilизации [8, 9, 25, 27]. Сенсibilизация

к пыльце деревьев семейства Букоцветные (Fagales), основным представителем которых является береза бородавчатая (*Betula verrucosa*), встречается в нашей стране на многих территориях, в этой связи проявления ОАС у детей, сенсibilизированных к березе, также распространены.

Относящийся к PR-10 протеинам (Pathogenesis-Related-10 proteins, патогенез-ассоциированные белки класса 10), мажорный аллерген березы — Bet v 1, имеет гомологию с молекулами фруктов семейства Rosaceae: яблок — Mal d 1, персиков — Pru p 1, черешни — Pru av 1, груш — Pyc c 1, абрикосов — Pru ar 1, а также овощей (морковь — Dau s 1, сельдерей — Api g 1.01, картофель — Sol t 1), фундука (Cor a 1.0401), арахиса (Ara h 8), зеленых бобов (Vig r 1), клубники (Fra a 1), киви (Act d 8) и к другой растительной пище [25]. Почему одни пациенты, сенсibilизированные к пыльце березы, формируют ОАС, а другие нет — пока не совсем ясно, между тем исследования по изучению формирования ОАС в нашей стране ведутся [28].

2) Немедленная IgE-опосредованная гиперчувствительность желудочно-кишечного тракта — это клинические симптомы ПА в верхних отделах желудочно-кишечного тракта (однократная или повторная рвота после употребления продукта), которые могут проявляться в течение первых нескольких минут после воздействия пищевого аллергена (не позднее 2 часов), или клинические проявления со стороны нижних отделов пищеварительной системы (профузная диарея или сильные колики после еды), которые могут возникать немедленно или с некоторой задержкой (до нескольких часов). Наиболее частой реакцией является острая немедленная рвота, которая лучше всего задокументирована как иммунологическая и IgE-опосредованная реакция на пищевой аллерген [1, 8]. Немедленная рвота нередко является проявлением ПАН [2, 7, 8, 24].

3) Острая IgE-опосредованная аллергическая крапивница — быстро развивающаяся аллергическая реакция на коже в виде зудящих полиморфных, округлых или неправильной формы уртикарных элементов от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров в диаметре после приема причинно-значимой пищи. Данные симптомы, как правило, быстро купируются антигистаминными препаратами, но уртикарные проявления могут быть и симптомом ПАН [1, 7].

4) IgE-опосредованный ангиоотек (ангионевротический отек) нередко возникает в сочетании

с крапивницей и характеризуется четко выраженным отеком тканей, затрагивающих подкожную жировую клетчатку лица, рук, ягодиц, половых органов или слизистую оболочку верхних дыхательных путей и (или) органов брюшной полости. При поражении верхних дыхательных путей ангиоотек гортани является ситуацией, которая требует экстренной медицинской помощи. Ангиоотек также быстро купируется антигистаминными и глюкокортикостероидными (ГКС) препаратами, однако вместе с острой крапивницей ангиоотек может быть симптомом ПАН [1, 2, 6, 7, 8, 9, 24, 28].

5) Контактная крапивница вызывается IgE-опосредованной реакцией при непосредственном попадании пищевого продукта на кожу. Данные проявления быстро купируются при смывании аллергена или после терапии антигистаминным препаратом. Важно, что контактная крапивница может быть первым симптомом острой аллергической крапивницы ПАН [1, 2, 6, 7, 8, 9, 24].

6) IgE-опосредованные респираторные проявления (аллергический ринит, аллергический риноконъюнктивит, стридор, бронхообструкция, спастический кашель) зачастую возникают во время системных аллергических реакций и являются важным показателем тяжелой ПАН. Редко ПА является причиной изолированных респираторных симптомов, а именно симптомов АР и БА у пациентов с ПА [1, 7, 8, 9, 24].

7) Анафилаксия — тяжелая системная реакция гиперчувствительности, которая характеризуется быстрым началом и жизнеугрожающими проблемами со стороны дыхательных путей и кровообращения и обычно, но не всегда ассоциирована с изменениями на коже и слизистых [3, 7]. Проявления ПАН у детей, так же как и у взрослых, возникают внезапно и могут стать причиной фатального исхода [2, 3, 29, 30]. Показатели летальности зависят от возраста, сопутствующих заболеваний и триггерных факторов [2, 3, 7, 8, 9, 29, 30].

В последние годы опубликованы несколько международных согласительных документов и отечественных рекомендаций по ведению пациентов с анафилаксией: World Allergy Organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis (2011, Update 2012, 2013, 2015, 2020, 2021), Федеральные клинические рекомендации по анафилактическому шоку (2020), которые призваны устранить спорные моменты в определении, диагностических критериях и методах лечения острых

жизнеугрожающих реакций. Диагноз анафилаксии основывается на клинических симптомах: быстрота наступления реакции, клинические симптомы со стороны дыхательных путей и (или) гемодинамики, которые обычно сопровождаются изменениями со стороны кожи и слизистых оболочек, с потенциально возможным летальным исходом. Наличие гипотензии и шока не является обязательным, а отражает крайне тяжелую степень анафилаксии [7, 29].

ПАН чаще регистрируется у детей и лиц молодого возраста. Точная распространенность ПАН у детей неизвестна [2, 3, 6, 7, 29]. Но есть данные, что ПА является причиной возникновения тяжелых реакций у детей ~1–5% случаев ПА в западных странах [31]. По нашим данным, симптомы ПАН могут развиваться у 0,96% детей [32].

В педиатрической популяции случаи ПАН регистрируются во всех возрастных группах, однако на детей раннего детского возраста приходится до 70–90% случаев [33]. Фатальные исходы могут наблюдаться даже у младенцев [2, 3, 7, 27, 31]. Назначение адреналина является косвенным признаком числа детей с ПАН и (или) числа перенесенных анафилактических реакций [2, 7]. Имеются данные, касающиеся провинции Манитоба (Канада), где было показано, что назначение адреналина требуется в 0,95% случаев ПА, при этом наибольшее число рекомендаций приходится на мальчиков в возрасте 12–17 месяцев (5,3% от детей всех возрастов) [34]. Несомненно, важен тот факт, что большинство исследований показывают, что летальный исход на пищу возникает редко, и риск у детей составляет ~1 человек на 1 млн [2, 7, 31].

Патогенез анафилаксии достаточно сложен и до конца не изучен. В настоящее время большинство работ выполнено за рубежом на экспериментальных моделях животных в момент и после эпизода анафилаксии, что крайне затрудняет использование полученных результатов в клинической практике. Известно, что ключевую роль в развитии ПАН играют тучные клетки и базофилы [35]. При их дегрануляции выделяются различные медиаторы (гистамин, гепарин, триптаза, химаза, карбокси-пептидаза А3, фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), фактор активации тромбоцитов (PAF), простагландин D2, лейкотриен С4, интерлейкины (IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13), хемокины (MIP-1, MIP-1b, MCP-1) и другие, которые приводят к спазму гладких мышц в респираторном и желудочно-кишечном тракте, вазодилатации, увеличению сосудистой проницаемости и стимуляции чувствительных нервных оконча-

ний [36]. В результате развиваются симптомы ПАН: острая аллергическая крапивница, ангиоотек, бронхоспазм, отек гортани, абдоминальная боль, кишечные спазмы, тошнота, рвота и диарея, чувства жара и страх смерти. Сопутствующие им симптомы включают ринорею, дисфорию, металлический привкус во рту, головокружение, головную боль и др. Снижение объема внутрисосудистой жидкости, вазодилатация и миокардиальная дисфункция могут приводить к развитию гипотензии, аритмии сердца и потере сознания.

Приведенные выше клинические симптомы и состояния указывают на то, что только ОАС может рассматриваться как локальные острые проявления ПА, а все остальные IgE-зависимые проявления ПА в той или иной мере могут являться симптомами ПАН и считаться локальными не могут [6].

В последние годы ведется поиск биомаркеров перенесенной среднетяжелой/тяжелой ПАН и предикторов возникновения повторных тяжелых анафилактических реакций у детей. Было показано, что вне анафилактической реакции снижение или отсутствие экспрессии у ребенка с тяжелой ПА гена PLA2G7 (ген фактора активации тромбоцитов — ацетилгидролазы) и гена ACE (ген ангиотензинпревращающего фермента) являются прогностически неблагоприятными с точки зрения повторных ПАН [33]. Уже известно, что нарушения экспрессии в генах PLA2G7, ACE и TGFB1 (ген трансформирующего ростового фактора $\beta 1$) позволяют устанавливать детей группы риска по ПАН [33, 37, 38]. Однако в повседневной клинической практике генетические исследования не могут быть применимы в силу своей высокой стоимости и сложности интерпретации, в этой связи требуется дальнейший поиск коррелирующих между собой показателей лабораторной диагностики и клинических симптомов ПА, способных в связке между собой стать предикторами возникновения ПАН и степени тяжести аллергических реакций при ПА у детей.

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

Любой практикующий врач-педиатр может встретиться с острыми аллергическими реакциями на пищу у пациентов.

Устранение из пищевого рациона выявленных причинно-значимых аллергенов приводит к улучшению состояния через 24–48 ч. В этот период

пациентам следует также исключить из пищи все гистаминолибераторы и продукты, способные к прямой дегрануляции тучных клеток. В случае псевдоаллергических реакций на пищу на фоне диеты с низким содержанием гистамина улучшение состояния наступает через 2–3 недели.

При ОАС, респираторных проявлениях, острой крапивнице с ангиоотеком или без него рекомендуется использовать неседативные H1-антигистаминные препараты второго поколения в качестве препаратов первой линии терапии [1, 5, 6, 7, 39]. Применяют следующие препараты:

- Цетиризин (в возрастных дозировках до 10 мг в сутки);
- Дезлоратадин (в возрастных дозировках до 5 мг в сутки);
- Фексофенадин (в возрастных дозировках до 120–180 мг в сутки);
- Левоцетиризин (в возрастных дозировках до 5 мг в сутки);
- Лоратадин (в возрастных дозировках до 10 мг в сутки);
- Эбастин (в возрастных дозировках до 10–20 мг в сутки);
- Биластин (20 мг в сутки) до купирования симптомов.

Детям в возрасте до 6 мес. коротким курсом может быть назначен диметинден (режим дозирования пациентам от 1 мес. до 1 года по 3–10 капель на прием 3 раза в сутки), учитывая отсутствие зарегистрированных к применению H1-антигистаминных препаратов второго поколения.

Проведение короткого курса системных глюкокортикостероидов рекомендовано для лечения среднетяжелых проявлений ПА (генерализованной крапивницы и (или) ангиоотека). Для детей преднизолон назначается по 1–2 мг/кг в сутки (не более 50 мг/сут.) длительностью 3–7 суток. Постепенной отмены глюкокортикостероидов при коротком курсе терапии не требуется.

По особым показаниям (при стабильных показателях гемодинамики) возможно назначение H1-антигистаминных препаратов первого поколения парентерально: хлоропирамин 20–40 мг (подросткам и взрослым — 1–2 мл 2% раствора, детям начинают с дозы 5 мг (0,25 мл)).

В случае развития ПАН, то есть когда крапивница, ангиоотек или другие аллергические проявления являются симптомами системной реакции, показана терапия анафилаксии / анафилактического шока

(АШ) [1, 5, 6, 7, 29]. Рекомендуется всем пациентам с анафилаксией/АШ незамедлительно (при необходимости — через одежду) ввести в/м в переднебоковую поверхность верхней трети бедра эпинефрин (0,01 мг/кг): взрослым и детям более 30 кг — 0,3–0,5 мл (0,3–0,5 мг), детям до 25 кг — 0,1–0,15 мл. Максимальная разовая доза эпинефрина для взрослого пациента составляет 0,5 мл (0,5 мг), максимальная разовая доза для ребенка — 0,3 мг (0,3 мл). При отсутствии ответа на первую дозу эпинефрина не менее чем через 5 минут рекомендуется внутримышечно ввести повторную дозу для достижения клинического эффекта. Требуется незамедлительно

вызвать скорую медицинскую помощь и быть готовыми к проведению сердечно-легочной реанимации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острые IgE-опосредованные симптомы на пищу у детей широко распространены и возникают в большинстве случаев на продукты питания. Именно IgE-опосредованные реакции возникают внезапно и в ряде случаев становятся причиной системных генерализованных проявлений. Знание патогенеза данных состояний необходимо любому практикующему врачу для выбора правильной врачебной тактики и купирования неотложных реакций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boyce J.A., Assa'a A., Burks A.W. [et al.]. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *Nutrition*. 2011; 27 (2): 253–267. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2010.12.001>.
2. Пампура А.Н., Есакова Н.В. Анафилаксия у детей. Москва: Медпрактика-М, 2020. — 367 с. — ISBN 978-5-98803-436-0.
3. Umasunthar T., Leonardi-Bee J., Turner P.J. [et al.]. Incidence of food anaphylaxis in people with food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Clinical and experimental allergy*. 2015; 45 (11): 1621–1636. <https://doi.org/10.1111/cea.12477>.
4. Филатова Т.А., Ипатова М.Г., Мухина Ю.Г. [и др.]. Пищевая аллергия у детей: клинические проявления, правильная диетотерапия, клинические случаи. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2018; 4 (55): 18–24.
5. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М. [и др.]. Пищевая аллергия: клинические рекомендации. Москва, 2018: 50.
6. Worm M., Reese I., Ballmer-Weber B. [et al.]. Update of the S2k guideline on the management of IgE-mediated food allergies. *Allergologie select*. 2021; 5: 195–243. <https://doi.org/10.5414/ALX02257E>.
7. Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K. [et al.]. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014; 69 (8): 1008–1025. <https://doi.org/10.1111/all.12429>.
8. Valenta R., Hochwallner H., Linhart B., Pahr S. Food allergies: the basics. *Gastroenterology*. 2015; 148 (6): 1120–1131. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.02.006> // e4.
9. Valenta R., Karaulov A., Niederberger V. [et al.]. Molecular aspects of allergens and allergy. *Advances in immunology*. 2018; 138: 195–256. <https://doi.org/10.1016/bs.ai.2018.03.002>.
10. Dunkin D., Berin M.C., Mayer L. Allergic sensitization can be induced via multiple physiologic routes in an adjuvant-dependent manner. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011; 128 (6): 1251–1258. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.06.007>.
11. Варламов Е.Е., Пампура А.Н., Окунева Т.С. Взаимосвязь профиля сенсibilизации к белкам коровьего молока с тяжестью клинических манифестаций атопического дерматита и наличием множественной непереносимости пищевых белков у детей раннего возраста. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2018; 97 (2): 36–38.
12. Lopata A.L., Jeebhay M.F. Airborne seafood allergens as a cause of occupational allergy and asthma. *Current allergy and asthma reports*. 2013; 13 (3): 288–297. <https://doi.org/10.1007/s11882-013-0347-y>.
13. Ménard S., Cerf-Bensussan N., Heyman M. Multiple facets of intestinal permeability and epithelial handling of dietary antigens. *Mucosal immunology*. 2010; 3 (3): 247–259. <https://doi.org/10.1038/mi.2010.5>.
14. Mabbott N.A., Donaldson D.S., Ohno H. [et al.]. Microfold (M) cells: important immunosurveillance posts in the intestinal epithelium. *Mucosal immunology*. 2013; 6 (4): 666–677. <https://doi.org/10.1038/mi.2013.30>.
15. Schulz O., Jaensson E., Persson E.K. [et al.]. Intestinal CD103⁺, but not CX3CR1⁺, antigen sampling cells migrate in lymph and serve classical dendritic cell functions. *The Journal of experimental medicine*. 2009; 206 (13): 3101–3114. <https://doi.org/10.1084/jem.20091925>.
16. Tordesillas L., Lozano-Ojalvo D., Dunkin D. [et al.]. PDL2⁺ CD11b⁺ dermal dendritic cells capture topical antigen through hair follicles to prime LAP⁺ Tregs. *Nature communications*. 2018; 9: 1. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07716-7>.
17. Hammad H., Lambrecht B.N. Barrier epithelial cells and the control of type 2 immunity. *Immunity*. 2015; 43 (1): 29–40. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.07.007>.
18. Veen W. van de, Akdis M. The use of biologics for immune modulation in allergic disease. *The Journal of clinical investigation*. 2019; 129 (4): 1452–1462. <https://doi.org/10.1172/JCI124607>.

19. Sehra S., Yao W., Nguyen E.T. [et al.]. Th9 cells are required for tissue mast cell accumulation during allergic inflammation. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2015; 136: 433–440. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.01.021>.
20. Akdis M., Aab A., Altunbulakli C. [et al.]. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β , and TNF- α : Receptors, functions, and roles in diseases. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2016; 138 (4): 984–1010. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.033>.
21. Florence R. Targeting the interleukin-5 pathway for treatment of eosinophilic conditions other than asthma. *Frontiers in medicine*. 2018; 5: 49. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00049>.
22. Simon D., Cianferoni A., Spergel J.M. [et al.]. Eosinophilic esophagitis is characterized by a non-IgE-mediated food hypersensitivity. *Allergy*. 2016; 71 (5): 611–620. <https://doi.org/10.1111/all.12846>.
23. Gowthaman U., Chen J.S., Zhang B. [et al.]. Identification of a T follicular helper cell subset that drives anaphylactic IgE. *Science*. 2019; 365 (6456). <https://doi.org/10.1126/science.aaw6433>.
24. Longo G., Berti I., Burks A.W. [et al.]. IgE-mediated food allergy in children. *Lancet*. 2013; 382 (9905): 1656–1664. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60309-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60309-8).
25. Ansotegui I.J., Melioli G., Canonica G.W. [et al.]. A WAO-ARIA-GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): Update 2020. *The World Allergy Organization journal*. 2020; 13 (2): 100091. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2019.100091>.
26. Price A., Ramachandran S., Smith G.P. [et al.]. Oral allergy syndrome (Pollen-food allergy syndrome). *Dermatitis*. 2015; 26 (2): 78–88. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000087>.
27. Werfel T., Asero R., Ballmer-Weber B.K. [et al.]. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Allergy*. 2015; 70 (9): 1079–1090. <https://doi.org/10.1111/all.12666>.
28. Лепешкова, Т.С. Клинико-патогенетические основы формирования острых локальных и системных проявлений пищевой аллергии у детей, возможности их прогнозирования и коррекции: автореферат на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Лепешкова Татьяна Сергеевна. Екатеринбург, 2023: 45.
29. Анафилактический шок: клинические рекомендации / разработчики Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов». — Текст: электронный // Рубрикатор клинических рекомендаций / Министерство здравоохранения Российской Федерации. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/263_1. — Дата публикации: 02.02.2021.
30. Соболенко Т.М., Лескова Н.Ю., Конорев М.Р., Шевцова В.В. Анафилаксия: диагностика, лечение и профилактика в свете современных международных и национальных рекомендаций (Часть I). *Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал*. 2017; 5 (57): 46–52.
31. Bohlke K., Davis R.L., Stefano F. De [et al.]. Epidemiology of anaphylaxis among children and adolescents enrolled in a health maintenance organization. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014; 113 (3): 536–542. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.11.033>.
32. Лепешкова Т.С. Анализ распространенности пищевой гиперчувствительности и пищевой анафилаксии в детской популяции г. Екатеринбурга. *Российский аллергологический журнал*. 2021; 18 (2): 46–54. <https://doi.org/10.36691/RJA1427>.
33. Есакова Н.В. Клинико-иммунологические маркеры пищевой анафилаксии у детей: автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва, 2014: 22.
34. Simons F.E.R., Peterson S., Black C.D. Epinephrine dispensing patterns for an out of hospital population: a novel approach to studying the epidemiology of anaphylaxis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2002; 110 (4): 647–651. <https://doi.org/10.1067/mai.2002.127860>.
35. Larsen L.F., Juel-Berg N., Hansen K.S. [et al.]. Comparative study on testing the activation of basophil, assay of histamine release, and passive assay of histamine release sensitization in the diagnosis of peanut allergy. *Allergy*. 2018; 73 (1): 137–144. <https://doi.org/10.1111/all.13243>.
36. Tordesillas L., Berlin M.C., Sampson H.A. Tordesillas, L. Immunology of food Allergy. *Immunity*. 2017; 47 (1): 32–50. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.07.004>.
37. Carter K.A., Freesmeyer-Guerrero P.A. Genetics of food Allergy. *Current allergy and asthma reports*. 2018; 18 (1). <https://doi.org/10.1007/s11882-018-0756-z>.
38. Krogulska A., Borovets M., Polakowska E. [et al.]. FOXP3, IL-10 and TGF-beta gene expression in children with IgE-dependent food. *Journal of clinical immunology*. 2011; 31 (2): 205–215. <https://doi.org/10.1007/s10875-010-9487-1>.
39. Крапивница: клинические рекомендации. Разработчик Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов [и др.]. — Текст: электронный. Рубрикатор клинических рекомендаций. Министерство здравоохранения Российской Федерации. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/264_2. — Дата публикации: 23.08.2024.

REFERENCES

1. Boyce J.A., Assa'a A., Burks A.W. [et al.]. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *Nutrition*. 2011; 27 (2): 253–267. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2010.12.001>.
2. Pampura A.N., Esakova N.V. *Anaphylaxis in children*. Moscow: Medpraktika-M, 2020: 367. ISBN 978-5-98803-436-0. (In Russ.)
3. Umasunthar T., Leonardi-Bee J., Turner P.J. [et al.]. Incidence of food anaphylaxis in people with food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Clinical and experimental allergy*. 2015; 45 (11): 1621–1636. <https://doi.org/10.1111/cea.12477>.
4. Filatova T.A., Ipatova M.G., Mukhina Yu.G. [et al.]. Food allergy in children: clinical manifestations, proper diet therapy, clinical cases. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2018; 4 (55): 18–24. (In Russ.)
5. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Khaitov R.M. [et al.]. *Food allergy: clinical guidelines*. Moscow, 2018: 50. (In Russ.)
6. Worm M., Reese I., Ballmer-Weber B. [et al.]. Update of the S2k guideline on the management of IgE-mediated food allergies. *Allergologie select*. 2021; 5: 195–243. <https://doi.org/10.5414/ALX02257E>.
7. Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K. [et al.]. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014; 69 (8): 1008–1025. <https://doi.org/10.1111/all.12429>.
8. Valenta R., Hochwallner H., Linhart B., Pahr S. Food allergies: the basics. *Gastroenterology*. 2015; 148 (6): 1120–1131. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.02.006> // e4.
9. Valenta R., Karaulov A., Niederberger V. [et al.]. Molecular aspects of allergens and allergy. *Advances in immunology*. 2018; 138: 195–256. <https://doi.org/10.1016/bs.ai.2018.03.002>.
10. Dunkin D., Berin M.C., Mayer L. Allergic sensitization can be induced via multiple physiologic routes in an adjuvant-dependent manner. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011; 128 (6): 1251–1258. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.06.007>.
11. Varlamov E.E., Pampura A.N., Okuneva T.S. Relationship between the profile of sensitization to cow's milk proteins and the severity of clinical manifestations of atopic dermatitis and the presence of multiple intolerance to food proteins in young children. *Pediatrics. Journal im. G.N. Speransky*. 2018; 97 (2): 36–38. (In Russ.)
12. Lopata A.L., Jeebhay M.F. Airborne seafood allergens as a cause of occupational allergy and asthma. *Current allergy and asthma reports*. 2013; 13 (3): 288–297. <https://doi.org/10.1007/s11882-013-0347-y>.
13. Ménard S., Cerf-Bensussan N., Heyman M. Multiple facets of intestinal permeability and epithelial handling of dietary antigens. *Mucosal immunology*. 2010; 3 (3): 247–259. <https://doi.org/10.1038/mi.2010.5>.
14. Mabbott N.A., Donaldson D.S., Ohno H. [et al.]. Microfold (M) cells: important immunosurveillance posts in the intestinal epithelium. *Mucosal immunology*. 2013; 6 (4): 666–677. <https://doi.org/10.1038/mi.2013.30>.
15. Schulz O., Jaensson E., Persson E.K. [et al.]. Intestinal CD103⁺, but not CX3CR1⁺, antigen sampling cells migrate in lymph and serve classical dendritic cell functions. *The Journal of experimental medicine*. 2009; 206 (13): 3101–3114. <https://doi.org/10.1084/jem.20091925>.
16. Tordesillas L., Lozano-Ojalvo D., Dunkin D. [et al.]. PDL2⁺ CD11b⁺ dermal dendritic cells capture topical antigen through hair follicles to prime LAP⁺ Tregs. *Nature communications*. 2018; 9: 1. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07716-7>.
17. Hammad H., Lambrecht B.N. Barrier epithelial cells and the control of type 2 immunity. *Immunity*. 2015; 43 (1): 29–40. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.07.007>.
18. Veen W. van de, Akdis M. The use of biologics for immune modulation in allergic disease. *The Journal of clinical investigation*. 2019; 129 (4): 1452–1462. <https://doi.org/10.1172/JCI124607>.
19. Sehra S., Yao W., Nguyen E.T. [et al.]. Th9 cells are required for tissue mast cell accumulation during allergic inflammation. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2015; 136: 433–440. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.01.021>.
20. Akdis M., Aab A., Altunbulakli C. [et al.]. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β , and TNF- α : Receptors, functions, and roles in diseases. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2016; 138 (4): 984–1010. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.033>.
21. Florence R. Targeting the interleukin-5 pathway for treatment of eosinophilic conditions other than asthma. *Frontiers in medicine*. 2018; 5: 49. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00049>.
22. Simon D., Cianferoni A., Spergel J.M. [et al.]. Eosinophilic esophagitis is characterized by a non-IgE-mediated food hypersensitivity. *Allergy*. 2016; 71 (5): 611–620. <https://doi.org/10.1111/all.12846>.
23. Gowthaman U., Chen J.S., Zhang B. [et al.]. Identification of a T follicular helper cell subset that drives anaphylactic IgE. *Science*. 2019; 365 (6456). <https://doi.org/10.1126/science.aaw6433>.
24. Longo G., Berti I., Burks A.W. [et al.]. IgE-mediated food allergy in children. *Lancet*. 2013; 382 (9905): 1656–1664. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60309-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60309-8).

25. Ansotegui I.J., Meliolib G., Canonica G.W. [et al.]. A WAO-ARIA-GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): Update 2020. The World Allergy Organization journal. 2020; 13 (2): 100091. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2019.100091>.
26. Price A., Ramachandran S., Smith G.P. [et al.]. Oral allergy syndrome (Pollen-food allergy syndrome). *Dermatitis*. 2015; 26 (2): 78–88. <https://doi.org/10.1097/DER.000000000000087>.
27. Werfel T., Asero R., Ballmer-Weber B.K. [et al.]. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Allergy*. 2015; 70 (9): 1079–1090. <https://doi.org/10.1111/all.12666>.
28. Lepeshkova T.S. Clinical and pathogenetic bases for the formation of acute local and systemic manifestations of food allergies in children, the possibilities of their prediction and correction: abstract for the degree of Doctor of Medical Sciences / Lepeshkova Tatyana Sergeevna. Ekaterinburg, 2023: 45. (In Russ.)
29. Anaphylactic shock: clinical guidelines / developers Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists, All-Russian Public Organization “Federation of Anesthesiologists and Resuscitators”. — Text: electronic // Rubricator of clinical guidelines / Ministry of Health of the Russian Federation. - URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/263_1. — Date of publication: 02.02.2021. (In Russ.)
30. Sobolenko T.M., Leskova N.Yu., Konorev M.R., Shevtsova V.V. Anaphylaxis: diagnostics, treatment and prevention in light of modern international and national recommendations (Part I). *General Medicine: scientific and practical therapeutic journal*. 2017; 5 (57): 46–52. (In Russ.)
31. Bohlke K., Davis R.L., Stefano F. De [et al.]. Epidemiology of anaphylaxis among children and adolescents enrolled in a health maintenance organization *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014; 113 (3): 536–542. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.11.033>.
32. Lepeshkova T.S. Analysis of the prevalence of food hypersensitivity and food anaphylaxis in the pediatric population of Yekaterinburg. *Russian Journal of Allergology*. 2021; 18 (2): 46–54. <https://doi.org/10.36691/RJA1427>. (In Russ.)
33. Esakova N.V. Clinical and immunological markers of food anaphylaxis in children: abstract for the degree of candidate of medical sciences. Moscow, 2014: 22. (In Russ.)
34. Simons F.E.R., Peterson S., Black C.D. Epinephrine dispensing patterns for an out of hospital population: a novel approach to studying the epidemiology of anaphylaxis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2002; 110 (4): 647–651. <https://doi.org/10.1067/mai.2002.127860>.
35. Larsen L.F., Juel-Berg N., Hansen K.S. [et al.]. Comparative study on testing the activation of basophil, assay of histamine release, and passive assay of histamine release sensitization in the diagnosis of peanut allergy. *Allergy*. 2018; 73 (1): 137–144. <https://doi.org/10.1111/all.13243>.
36. Tordesillas L., Berlin M.C., Sampson H.A. Tordesillas L. Immunology of food Allergy. *Immunity*. 2017; 47 (1): 32–50. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.07.004>.
37. Carter K.A., Freesmeyer-Guerrero P.A. Genetics of food Allergy. *Current allergy and asthma reports*. 2018; 18 (1). <https://doi.org/10.1007/s11882-018-0756-z>.
38. Krogulska A., Borovets M., Polakowska E. [et al.]. FOXP3, IL-10 and TGF-beta gene expression in children with IgE-dependent food. *Journal of clinical immunology*. 2011; 31 (2): 205–215. <https://doi.org/10.1007/s10875-010-9487-1>.
39. Urticaria: clinical guidelines. Developer Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists [et al.]. — Text: electronic. Rubricator of clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation. — URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/264_2. — Date of publication: 23.08.2024. (In Russ.)

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Автор заявляет об отсутствии спонсорской поддержки.

FUNDING SOURCES

The author declares no sponsorship.

ВКЛАД АВТОРА В РАБОТУ

Лепешкова Т. С. — разработка дизайна статьи, написание и редактирование текста.

THE AUTHOR'S CONTRIBUTION TO THE WORK

Tatiana S. Lepeshkova — article design development, writing and editing 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



С рождения

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

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 double-blind 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

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

Можно ли снизить бремя пищевой аллергии и атопического дерматита у детей, или почему профилактика лучше, чем лечение

REV — обзорная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-4-15-30>

УДК: 616.516.5-056.43:613.287.5]-053.2-084

Дата поступления: 10.11.2024

Дата принятия: 12.12.2024

Дата публикации: 14.12.2024



Мигачёва Н. Б.

*Самарский государственный медицинский университет, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, Россия***Мигачёва Наталья Бегиевна** — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, ORCID ID: 0000-0003-0941-9871, e-mail: nbmigacheva@gmail.com.

Аннотация

Введение. Рост распространенности аллергических заболеваний, многообразие клинических форм, тяжесть проявлений и значительное нарушение качества жизни пациентов определяют значимость проблемы аллергии и поиска ее решений. Целью обзора является анализ преимуществ и возможностей профилактики аллергических заболеваний на современном этапе.

Содержание. В обзоре представлены актуальные данные, отражающие различные стороны бремени пищевой аллергии и атопического дерматита в детской популяции, анализ клинических рекомендаций, а также результаты современных клинических и фармакоэкономических исследований эффективности нутритивных стратегий в области первичной профилактики аллергии.

Заключение. Анализ результатов многочисленных исследований в области профилактики аллергических заболеваний, их качественная интерпретация и перенос в актуальные клинические рекомендации должны стать основой для решения проблемы эпидемии аллергии и подтверждением золотого правила медицины о том, что профилактика лучше, чем лечение.

Ключевые слова: атопический дерматит, пищевая аллергия, аллергия к белкам коровьего молока, дети, профилактика, фармакоэкономическая эффективность

Конфликт интересов:

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Мигачева Н. Б. Можно ли снизить бремя пищевой аллергии и атопического дерматита у детей, или Почему профилактика лучше, чем лечение. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2024; 22 (4): 15–30. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-4-15-30>

Is it possible to reduce the burden of food allergy and atopic dermatitis in children, or Why prevention is better than cure

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-4-15-30>

Date of receipt: 10.11.2024

Date of acceptance: 12.12.2024

Date of publication: 14.12.2024

Natalia B. Migacheva

*Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya street, Samara, 443099, Russia***Natalia Begievna Migacheva** — Dr. Sci., Associate Professor, Head of Department of Pediatrics, Samara State Medical University, ORCID ID: 0000-0003-0941-9871, e-mail: nbmigacheva@gmail.com.

Abstract

Introduction. The increasing prevalence of allergic diseases, the variety of clinical forms, the severity of manifestations and a significant violation of the quality of life of patients determine the importance of the allergy problem and the search for its solutions. The purpose of the review is to analyze the advantages and possibilities of preventing allergic diseases at the present stage.

Content. The review presents current data reflecting various aspects of the burden of food allergies and atopic dermatitis in the pediatric population, an analysis of clinical recommendations, as well as the results of modern clinical and pharmacoeconomical studies of the effectiveness of nutritional strategies in the field of primary allergy prevention.

Для корреспонденции:

Мигачёва Наталья Бегиевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, Россия.

E-mail: nbmigacheva@gmail.com.

For correspondence:

Natalia Begievna Migacheva, Associate Professor, Head of Department of Pediatrics, Samara State Medical University.

Address: Chapaevskaya str., 89, Samara, 443099, Russia.

E-mail: nbmigacheva@gmail.com.

Conclusion. The analysis of the results of numerous studies in the field of prevention of allergic diseases, their qualitative interpretation and translation into relevant clinical recommendations should become the basis for solving the problem of the allergy epidemic and confirming the golden rule of medicine that prevention is better than treatment.

Keywords: atopic dermatitis, food allergy, allergy to cow's milk proteins, children, prevention, pharmacoeconomic efficiency

Competing interests:

The author declare that they have no competing interests.

For citation: Migacheva N. B. Is it possible to reduce the burden of food allergy and atopic dermatitis in children, or Why prevention is better than cure. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2024; 22 (4): 15–30. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-4-15-30>

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время пропаганда и поощрение здорового образа жизни и профилактика заболеваний являются основополагающими принципами общественного здравоохранения и улучшения здоровья населения. Приписываемая голландскому ученому-гуманисту Дезидериусу Эразму (Эразм Роттердамский, 1466–1536 гг.) фраза «профилактика лучше лечения» стала основой концепции превентивного информирования и активных профилактических вмешательств, которые являются не только более эффективными, но и экономически более выгодными, чем последующие терапевтические и корректирующие действия. Сегодня, когда мы столкнулись с серьезным бременем аллергических заболеваний, сопровождающимся неуклонным ростом их распространенности, особенно в детской популяции, актуальность данной концепции в области первичной профилактики аллергии трудно переоценить.

Аллергические заболевания являются глобальной проблемой общественного здравоохранения в связи с широкой распространенностью, неуклонным ростом, возможностью развития тяжелых, в том числе жизнеугрожающих состояний, серьезным экономическим бременем, а также негативным влиянием на качество жизни пациентов и членов их семей. Важнейшей причиной обеспокоенности ученых в течение последних 30 лет является устойчивая тенденция к повсеместному увеличению распространенности бронхиальной астмы и аллергии во всех возрастных группах, которая отчетливо прослеживается со второй половины прошлого столетия [1–3]. При этом если пик распространенности респираторной аллергии приблизился к вершине на рубеже тысячелетий, то заболеваемость и распространенность атопического дерматита и пищевой аллергии продолжают нарастать, что стало основанием для появления

концепции т. н. второй волны эпидемии аллергии [4].

Атопический дерматит (АтД), в международной литературе часто называемый атопической экземой, представляет собой широко распространенное хроническое воспалительное заболевание кожи с ранним дебютом, которым страдают до 20 % детей и до 10 % взрослых в развитых странах с высокой степенью вариативности [5]. АтД является одним из первых проявлений атопии и самым частым из аллергических заболеваний в детском возрасте, хотя может дебютировать и в старшем (подростковом) возрасте, проявляя при этом некоторые фенотипические особенности [6].

Учитывая типичные клинические проявления АтД и отсутствие специальных лабораторно-инструментальных методов, необходимых для постановки диагноза, можно утверждать, что данные, полученные в ходе эпидемиологических исследований в разных странах и в различные временные периоды, могут быть вполне сопоставимыми, что дает возможность оценить не только текущую ситуацию по распространенности этого заболевания, но и актуальные эпидемиологические тренды. Одним из самых масштабных современных проектов в этой области является исследование EPI-CARE (The Epidemiology of Children with Atopic Dermatitis Reporting on their Experience study), оценивавшее наличие симптомов АтД (по анкетированию в соответствии с критериями ISAAC и диагностированного доктором заболевания) у более чем 65 тысяч детей до 18 лет из 18 стран, включая США, Канаду, Россию, Японию, страны Центральной и Южной Европы, Ближнего Востока, Юго-Восточной Азии и Латинской Америки [7]. Результаты исследования продемонстрировали значительную вариабельность полученных результатов между странами и географическими регионами. Средние показатели распространенности подтвержденно-

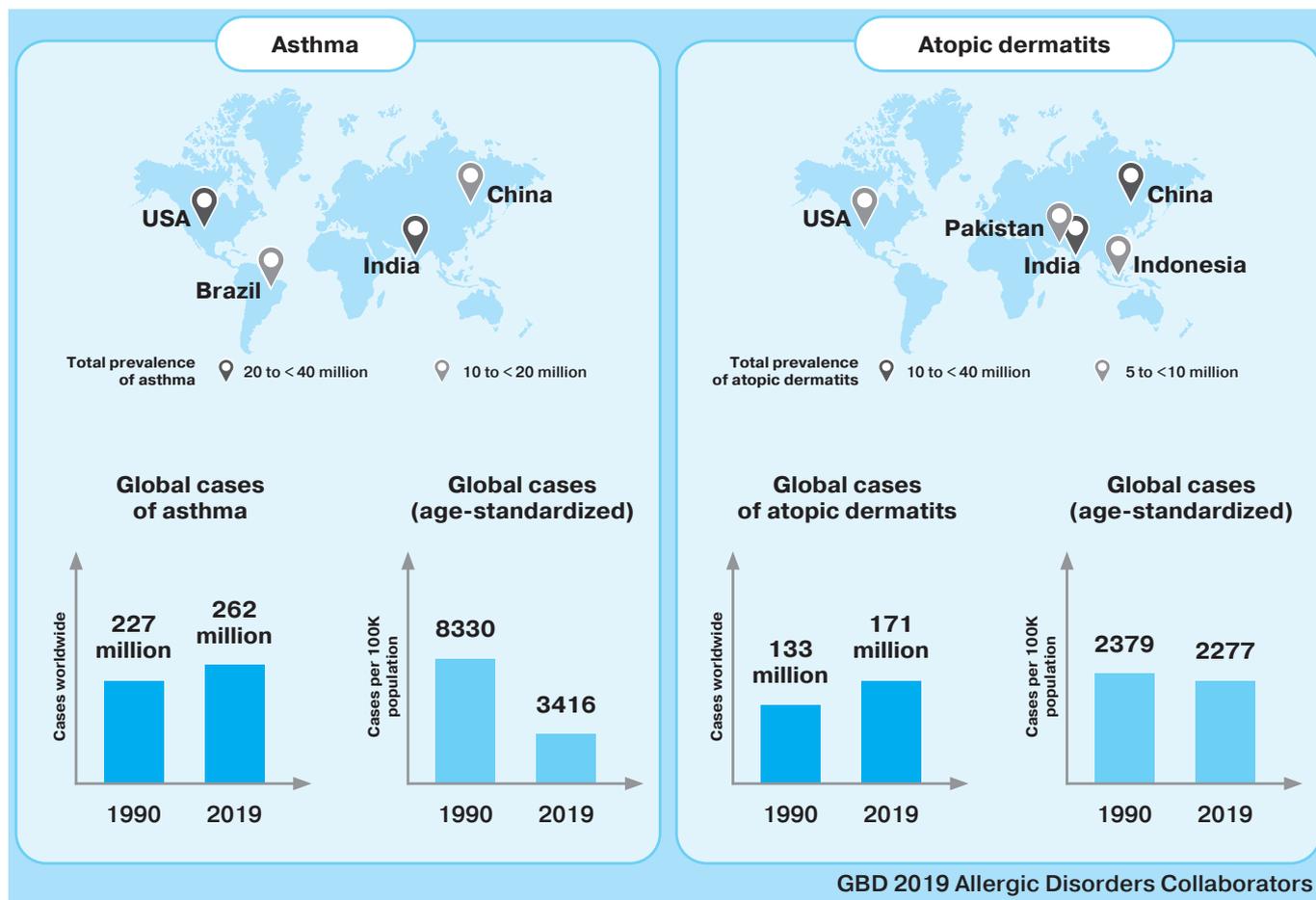


Рис. 1. Динамика распространенности бронхиальной астмы и атопического дерматита в мире с 1990 по 2019 гг. по данным исследования Global Burden of Disease [9]

Fig. 1. Dynamics of the prevalence of bronchial asthma and cancer in the world from 1990 to 2019 according to the Global Burden of Disease study [9]

го доктором АтД составили 9,8% в США и 15,1% в Канаде, варьировали от 9,7 до 20,1% в Латинской Америке, от 8,4 до 19,8% в Евразии и на Ближнем Востоке, от 8,4 до 18,6% в европейских странах, от 10,7 до 11,3% в Восточной Азии. Самая низкая распространенность АтД у детей в проведенном исследовании (2,7%) выявлена в Израиле. При распределении по возрастам средние показатели по всем изучаемым странам составили 12,1% у детей в возрасте от 6 месяцев до 6 лет, 13,0% у детей от 6 до 12 лет, 14,8% у детей от 12 до 18 лет, при этом самый низкий показатель во всех возрастных группах был отмечен в Израиле, а лидерами по распространенности АтД стали Испания (18,7% в возрасте до 6 лет), Италия (19,5% у детей от 6 до 12 лет) и Саудовская Аравия (29,4% у подростков). Важно отметить, что во многих странах (Саудовская Аравия, Бразилия, Турция, Объединенные Арабские Эмираты) отмечались более высокие показатели распространенности АтД в старших возрастных

группах по сравнению с детьми раннего возраста, что можно отнести к новым трендам современной эпидемиологии АтД.

Совсем недавно были опубликованы результаты еще двух серьезных международных исследований (GAN – Global Asthma Network, являющегося продолжением исследования ISAAC, и GBD – Global Burden of Diseases), не только изучавших актуальную распространенность АтД у детей в различных странах, но и проанализировавших изменение этих показателей в течение последних 20 лет [8, 9]. В обоих случаях отмечена очевидная тенденция к увеличению распространенности АтД в разных возрастных группах, а также некоторое увеличение доли пациентов с тяжелым течением заболевания (рис. 1). Подобные негативные тренды эпидемиологии АтД характерны и для Российской Федерации [10].

Важнейшее место в ряду заболеваний, ставших причиной развития «второй волны эпидемии ал-

лергии», занимает большая группа различных патологических состояний, связанных с пищевой аллергией (ПА), различающихся как по нозологическим формам (болезни кожи, желудочно-кишечного тракта, острые, в том числе системные, реакции, оральный аллергический синдром), механизм развития (IgE- и не-IgE-зависимые), так и по причинно-значимому аллергену (аллергия к белкам коровьего молока (АБКМ), куриному яйцу, арахису, злакам, фруктам и пр.). В течение нескольких десятилетий эпидемиологические исследования демонстрируют повсеместный устойчивый рост распространенности ПА [11–13]. Один из самых высоких таких показателей был зарегистрирован при проведении популяционного когортного исследования в Австралии, включившего результаты обследования более 5 тысяч детей, в котором ПА была подтверждена положительным провокационным тестом у 11% детей в возрасте 1 года [14]. Анализ популяционного анкетирования 50 тысяч американцев в 2018 году позволил выявить наличие проявлений ПА у каждого из 10 взрослых и у 1 из 12 детей по оценкам самих опрошенных или их родителей [15]. Тем не менее в соответствии с результатами недавнего систематического обзора распространенность диагностированной врачом ПА составила 9,3% для детей и 5,0% для взрослых с небольшой, но прогрессивной тенденцией к увеличению этого показателя в течение последних 10 лет [16]. Среди пищевых продуктов, вызывающих развитие аллергических реакций, как по жалобам пациентов, так и в соответствии с подтверждением провокационными тестами, лидируют молоко (5,7 и 0,3% соответственно), яйцо (2,4 и 0,8% соответственно), пшеница (1,6 и 0,1% соответственно), арахис (1,5 и 0,1% соответственно) и соя (0,5 и 0,3% соответственно) [17].

Важным аспектом проблемы пищевой аллергии в современных условиях является увеличение частоты развития в популяции тяжелых, генерализованных, часто жизнеугрожающих состояний, связанных с приемом пищевых продуктов [18, 19]. Рост выявления случаев анафилаксии у детей отмечается и в Российской Федерации, причем в роли наиболее значимых причинных факторов таких системных реакций в нашей стране чаще всего выступают коровье молоко, куриное яйцо, фрукты, пшеница, орехи, рыба [20–22]. Безусловно, столь значимые эпидемиологические тенден-

ции, как неуклонный рост распространенности АтД и ПА, увеличение частоты системных реакций на пищевые продукты, особенно в детской популяции, являются главными стимулами, требующими активного обсуждения возможностей разработки стратегий первичной профилактики аллергии, способных остановить ее эпидемию.

ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ И БРЕМЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Есть и другие причины рассматривать концепцию преимущества профилактики перед лечением с позиции аллергических заболеваний. Связаны они с особенностями естественного течения атопии и возможным развитием атопического марша, а также с серьезным социально-экономическим бременем и драматическим негативным влиянием этих хронических заболеваний на качество жизни пациентов.

Хорошо известно, что течение АтД может значительно варьировать от транзиторного заболевания до хронического рецидивирующего процесса, сопровождающегося периодами обострений и ремиссий, вплоть до прогрессирования во взрослую жизнь у пациентов с тяжелым течением заболевания или наличием особых предрасполагающих факторов [23], при этом более трети пациентов с АтД имеют среднетяжелое и тяжелое течение заболевания [24]. Другой траекторией естественного течения АтД, являющегося одним из типичных представителей Т2-ассоциированных заболеваний, может стать формирование т. н. атопического марша с реализацией клинических симптомов пищевой или респираторной аллергии [25]. Результаты нескольких крупных когортных исследований отчетливо демонстрируют, что дети с АтД в последующем чаще имеют проявления этих заболеваний, чем здоровые дети, более того, ранний дебют АтД и его тяжелое течение являются очевидными факторами более высокого риска развития коморбидных аллергических заболеваний [26]. Аналогичные данные получены и в отношении ПА: клинически значимая ПА у детей, особенно тяжелая или поливалентная, тесно ассоциирована с более частым и более ранним развитием у них бронхиальной астмы [27]. Аллергия на арахис, орехи, морепродукты склонна к длительному персистирующему течению, тогда как аллергию к белкам коровьего молока, куриного яйца, пшенице, сое дети часто «перерастают» к школьному возрасту.

Тем не менее результаты многих современных исследований указывают на то, что возраст достижения толерантности к этим пищевым продуктам в последние годы возрастает по сравнению с предыдущими десятилетиями [28].

Имеется множество подтверждений того, что пациенты с ПА и АтД часто испытывают значительные трудности в соблюдении правил, связанных с контролем заболевания (соблюдение диеты, элиминационные ограничения, необходимость постоянного ухода за кожей), отмечают снижение качества жизни, особенно если имеют тяжелые клинические проявления, множественную пищевую непереносимость или аллергию на базовые продукты, которые трудно исключить из рациона [29–31]. Несмотря на общепринятое представление о преимущественном значении и бремени АтД в детском возрасте, результаты современных исследований демонстрируют многомерное негативное влияние заболевания на жизнь взрослых пациентов, включающее нарушение качества жизни и производительности труда [32].

Обсуждая бремя АтД и ПА, необходимо обратить внимание и на экономические аспекты проблемы, обусловленные прямыми и косвенными финансовыми затратами семьи пациента с ПА и АтД, системы здравоохранения и общества в целом. В современной фармакоэкономике принято оценивать прямые расходы, к которым относятся затраты на диагностику и лечение больного ребенка, стоимость консультаций, лекарственных средств и лечебного питания, расходы на реабилитацию и обучение пациента и его родителей, а также косвенные расходы, включающие потерю рабочих дней у родителей больного ребенка, изменение их профессиональной ориентации, выплату пенсий по инвалидности в случае тяжелого течения заболевания и т. д. [33]. Очевидно, что сумма таких затрат на одно и то же заболевание в разных странах может значительно отличаться в зависимости от уровня социально-экономического развития государства, национальных медицинских рекомендаций по лечению данного заболевания, различий в работе систем здравоохранения. При этом результаты современных фармакоэкономических исследований демонстрируют значительное экономическое бремя ПА и АтД, как во взрослой, так и в детской популяции.

Так, например, общие финансовые затраты на лечение ребенка с ПА в США в 2013 году со-

ставляли 4184 доллара, а в 2022 году выросли до 7049 долларов в год [34]. Во Франции стоимость одного эпизода анафилаксии, связанной с пищевыми продуктами или лекарственными препаратами, оценивается в сумму от 1895 евро до 5610 евро в особо тяжелых случаях, в Великобритании общие расходы на пациентов с аллергией на арахис составляют 40–53 млн евро в год [35]. Не менее серьезные средства затрачиваются на ведение пациентов с АтД. По оценкам ученых, в США средняя стоимость лечения 1 пациента в год составляет 10 474 доллара, а при тяжелом течении заболевания она возрастает до 23 242 долларов [36]. В России бремя АтД тяжелого течения можно оценить в 564 242 руб. в год на одного больного трудоспособного возраста и 263 230 руб. в год на одного больного нетрудоспособного возраста (дети), при этом в целом по когорте больных для Российской Федерации оно может составить 13,074 млрд руб. в год, из них 12,031 млрд руб. приходится на лиц трудоспособного возраста, 1,043 млрд руб. — на детей [37]. Более того, важно отметить, что большинство таких пациентов имеют множественную коморбидность, которая значительно увеличивает как прямые, так и косвенные экономические расходы.

Таким образом, наряду с высокой распространенностью ПА и АтД в детской популяции, имеются и другие веские причины искать новые эффективные способы профилактики этих заболеваний, а также изучать их клиническую и фармакоэкономическую эффективность.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВОЗМОЖНОСТЯХ НУТРИТИВНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ И АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Колоссальный интерес к решению проблемы аллергии и результаты проведения многочисленных когортных и интервенционных исследований привели к последовательному накоплению данных и значительной трансформации взглядов на вопросы первичной профилактики аллергических заболеваний, что стало основой серьезного пересмотра официальных клинических рекомендаций и гайдлайнов по профилактике ПА и АтД. Авторы одного из недавних научных обзоров выделили 5 концептуальных «эпох» (этапов) в стратегиях профилактики аллергии, которые последовательно сменяли друг друга в течение нескольких десятилетий [38].

Эти этапы можно охарактеризовать значительными ограничениями диеты матери и ребенка в «эпоху всеобщего избегания» (до 1990 г.), ослаблением ограничений в питании матери в «эпоху ограниченный младенцев» (1990–2000 гг.), отсроченным введением аллергенов в рацион ребенка в «эпоху стратифицированных ограничений» (2000–2010 гг.), отказом от рекомендаций в «эпоху корректирующего отказа» (2010–2015 гг.) и, наконец, одобрением раннего введения аллергена в современную «эпоху ранней интродукции» (после 2015 г.).

Представленное выделение этапов профилактических вмешательств основано преимущественно на изменениях подходов к введению так называемых высокоаллергенных продуктов в рацион питания детей, произошедших в связи с пониманием новых механизмов и факторов риска развития ПА и общей сменой в начале тысячелетия парадигмы профилактики аллергии — от абсолютного устранения контакта с аллергеном к формированию оральной толерантности [39]. Десятилетия исследований, изучавших эффективность различных нутритивных стратегий профилактики ПА и АтД, действительно, подтвердили необходимость довольно раннего введения в рацион потенциальных пищевых аллергенов с целью индукции пищевой толерантности, однако высветили ряд новых нерешенных вопросов. В частности, оказалось, что на процессы формирования оральной толерантности могут оказывать влияние самые разные факторы, связанные как со свойствами самого антигена (вид пищевого аллергена, его молекулярная масса, технологическая и кулинарная обработка, количество, продолжительность и кратность введения), так и с сопутствующими условиями (возраст ребенка, состав и функциональная активность кишечной микробиоты, уровень сывороточного витамина «Д», общий характер вскармливания ребенка, его тип иммунного ответа, ассоциированный с наследственной предрасположенностью к атопии, и т. д.).

Такое разнообразие факторов и условий, влияющих на эффективность превентивных стратегий, безусловно, затрудняют возможность создания универсальных рекомендаций, которые могут использоваться в клинической практике. Вероятно, это является одной из причин того, что в новейших европейских и американских гайдлайнах по первичной профилактике атопии однозначные рекомендации касаются только отказа от ограничительных диет для здоровых матерей во время

беременности, запрета на использование детской молочной смеси на основе цельных белков в первую неделю жизни ребенка, смесей на основе изолята соевого белка на протяжении первого полугодия жизни ребенка, а также введения в рацион термически обработанного яичного белка в возрасте 4–6 месяцев и арахиса (для популяций с высокой распространенностью аллергии на арахис) [40, 41]. Эксперты не смогли представить убедительных данных ни за, ни против эффективности использования каких-либо дополнительных нутритивных стратегий в отношении рациона матери во время беременности и лактации (витамины, рыбий жир, про-, пре- и синбиотики) и питания ребенка в раннем возрасте. Не достигнут всеобщий консенсус и в отношении применения для профилактики ПА при отсутствии грудного молока смесей на основе гидролизованных белков или регулярного использования в возрасте старше 1 недели смесей на основе цельных белков. Даже результаты современных исследований о роли грудного вскармливания и его продолжительности не признаются с позиций доказательной медицины достаточно убедительными с точки зрения эффективности грудного вскармливания в профилактике АтД и ПА, хотя эксперты не отрицают безусловное общее критически важное значение материнского молока в развитии ребенка и формировании его здоровья [42].

Тем не менее вопрос выбора детской смеси для ребенка при отсутствии грудного вскармливания остается одним из наиболее актуальных и спорных в обсуждаемой области. Вплоть до 2020 года большинство согласительных документов по профилактике ПА в разных странах рекомендовали в случае необходимости перевода младенца из группы риска на искусственное или смешанное вскармливание использовать смеси на основе частично гидролизованных белков (ЧГС) с подтвержденной профилактической эффективностью [43–45]. Основанием для этого послужили исследования, продемонстрировавшие феномен формирования оральной толерантности в отношении белков коровьего молока при использовании некоторых ЧГС [46], а также различия в клинической эффективности разных гидролизатов, обусловленные не только источником белка, методом и степенью его гидролиза, но и значительным разнообразием пептидного профиля разных ЧГС, определяющим их аллергенную активность и индукцию клеточного и цитокинового ответа [47, 48]. Попытки изучить эффективность

применения разных смесей (ЧГС, иногда с включением ВГС) и стали основной причиной отсутствия консенсуса в отношении применения этой категории продуктов с целью профилактики аллергии: очевидно, что разные смеси обладают разными характеристиками и различной эффективностью, что неизбежно оказывает влияние на разный результат.

Наиболее убедительные доказательства профилактической эффективности были получены в крупнейшем международном исследовании GINI в отношении частично гидролизованной сывороточной смеси NAN[®] гипоаллергенный 1 (Nestle, Германия), продемонстрировавшей, по сравнению со стандартной смесью на основе цельного белка (СС) и смесью на основе высокогидролизированных сывороточных белков, снижение риска развития АтД как у детей из группы риска, так и в общей популяции. Результаты профилактической эффективности NAN[®] гипоаллергенный 1 были подтверждены результатами нескольких метаанализов [49–52]. Последующее 20-летнее когортное наблюдение за когортой детей, включенных в исследование GINI, подтвердило не только сохранение эффекта в отношении АтД, но и снижение у детей, получавших в первые месяцы жизни NAN[®] гипоаллергенный 1, риска развития бронхиальной астмы в возрасте 16–20 лет [53].

Создание в последние 15 лет на фоне высокоинтереса к проблеме профилактики аллергии большого количества новых гидролизированных смесей и проведение многочисленных исследований разного уровня привело к появлению противоречий в их результатах, многие из которых легко объясняются методологическими особенностями проведенных метаанализов, сравнивающих смеси с различными характеристиками, в разных популяциях, применяемые в разные возрастные периоды и пр., что не позволяет достоверно оценить эффективность конкретной формулы [54, 55]. Именно поэтому вопрос о возможности использования гидролизированных смесей для профилактики ПА и АтД продолжает активно обсуждаться в научном сообществе, признавшем, наряду с регуляторными органами, что эффективность каждой гидролизованной формулы в профилактике атопии не одинакова и должна определяться в отдельных клинических исследованиях с изучением результатов в краткосрочном и отдаленном периодах [56, 57]. Более того, эксперты признают, что существующие согласительные документы в от-

ношении профилактики аллергии значительно отличаются в разных странах и требуют доработки с точки зрения предоставления практикующим врачам более конкретных рекомендаций [15, 58]. Так, в отличие от многих международных гайдлайнов, в российских клинических рекомендациях по АтД и ПА в качестве первичной профилактики рассматривается необходимость грудного вскармливания младенца, а при его невозможности детям из группы риска рекомендуется докорм гидролизированными смесями. В целом же в настоящее время в реальной практике в каждом конкретном случае решение о применении тех или иных мер профилактики аллергии принимает лично врач, основываясь на собственном опыте и (или) результатах известных ему научных данных. В этой связи представление и обсуждение результатов новых исследований в области диетических вмешательств для профилактики ПА и АтД приобретает серьезное научно-практическое значение.

Интересные данные представлены в недавно опубликованной работе международной группы ученых из Греции и Кипра, которые при проведении рандомизированного контролируемого исследования (РКИ), включившего 331 младенца из группы риска, с первой недели жизни переведенных на искусственное вскармливание, подтвердили 76% снижение риска развития АтД и уменьшение частоты формирования АБКМ к возрасту 6 месяцев у детей, получавших ЧГС по сравнению с детьми, получавшими СС [59]. Более того, результаты нового систематического обзора и метаанализа, изучавшего эффективность частично и высокогидролизированных смесей (ВГС) в профилактике аллергических заболеваний и включившего данные 24 исследований и почти 11 тысяч младенцев, преимущественно из группы риска, оказались обнадеживающими: по сравнению с детьми, принимавшими стандартную молочную смесь, дети, получавшие ВГС, имели более низкий риск развития АБКМ в возрасте 0–2 лет (низкий уровень доказательств); ЧГС и ВГС снижали риск развития АтД у детей младше и старше 2 лет (средний уровень доказательств); ЧГС снижали риск эпизодов свистящего дыхания в возрасте 0–2 лет (средний уровень доказательств), хотя на развитие других аллергических заболеваний применение ВГС и ЧГС по сравнению с грудным вскармливанием не оказывало профилактического эффекта [60]. Таким образом, новые данные об эффективности частичных гидролизатов

в профилактике АтД, а также подтвержденное отсутствие их негативного влияния на рост и развитие детей, приемлемый вкус и меньшая стоимость по сравнению с ВГС [61] дают основания для выбора именно этой группы смесей в качестве докорма детям с высоким риском развития аллергии при невозможности грудного вскармливания, при этом выбор должен быть сделан в пользу гидролизатов, подтвердивших свою эффективность в серьезных клинических исследованиях.

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ СТРАТЕГИЙ

Немаловажное значение при выборе превентивных мероприятий, помимо клинической эффективности и безопасности тех или иных подходов к профилактике аллергии, имеет экономическая целесообразность их применения. Все эти характеристики учитываются при проведении фармакоэкономических исследований, направленных на решение проблемы оптимизации медицинской помощи пациентам с различными заболеваниями. Самым распространенным методом таких исследований является анализ «затраты — эффективность», заключающийся в определении соотношения денежных средств, затраченных на применение изучаемого метода, к полученному в результате его использования эффекту по сравнению с традиционным подходом [33]. При этом к изучаемым затратам относят совокупность прямых, непрямых и нематериальных затрат, о которых было сказано ранее, а в качестве показателя эффективности могут использоваться различные критерии, описывающие состояние здоровья пациентов, в случае изучения методов профилактики аллергии — развитие аллергического заболевания (АтД или ПА). Результатом анализа «затраты — эффективность» является подсчет коэффициента CER, который позволяет выбрать наиболее эффективную методику, характеризующуюся наименьшими затратами.

Поскольку в основе любого фармакоэкономического анализа лежит подтвержденная результатами РКИ и проведенного метаанализа клиническая эффективность изучаемого способа, то применительно к проблеме профилактики аллергии рассчитать экономическую эффективность до недавнего времени удавалось лишь в отношении использования гидролизатов у детей при невозможности грудно-

го вскармливания. В соответствии с результатами самого масштабного в данной области исследования GINI применение смесей на основе частично гидролизованных сывороточных белков (NAN[®] гипоаллергенный 1) снижает кумулятивный риск развития АтД у детей к 6 годам на 36% по сравнению со СС и позволяет предотвратить развитие АтД к этому возрасту у каждого 5-го пациента [49]. Экономический анализ, проведенный в Германии, продемонстрировал, что такое снижение относительного риска развития АтД в группах профилактики обеспечивает уменьшение средней стоимости любого случая заболевания у получающих ЧГС или ВГС-К на 800–900 евро в год по сравнению со смесью на основе цельного коровьего молока, несмотря на более высокую цену гидролизованных формул и, соответственно, стоимость каждого случая АтД у детей из групп профилактики [62]. Тем не менее пересчет разности затрат на 1 дополнительный предотвращенный случай (т. н. инкрементная стоимость) показал снижение затрат для системы здравоохранения и общества только при использовании ЧГС.

Последующие исследования фармакоэкономики детского питания, проведенные в разных странах Европы, Австралии, Юго-Восточной Азии, подтвердили, что ЧГС является клинически и экономически эффективной по сравнению со СС для профилактики АтД у детей из группы риска, не находящихся на эксклюзивном грудном вскармливании. При этом ЧГС оказались экономически выгодными по сравнению с обоими типами ВГС (сывороточным и казеиновым) во всех проводимых исследованиях [63–67]. Несмотря на серьезные различия в уровнях социально-экономического развития и совершенно разные модели систем здравоохранения, схожие результаты были получены и в двух российских фармакоэкономических исследованиях, изучавших эффективность диетопрофилактики АтД [68, 69]. Так, в построенной учеными РАНХиГС клинико-экономической модели применение ЧГС с доказанным профилактическим эффектом (NAN[®] гипоаллергенный 1) снижает в 1,9 раза расходы семьи и в 2 раза расходы общества на лечение АтД в течение первого года по сравнению со СС [69]. В обоих случаях исследователи заключили, что раннее использование ЧГС у здоровых младенцев с атопической наследственностью, не получающих грудного вскармливания, выглядит очень экономически

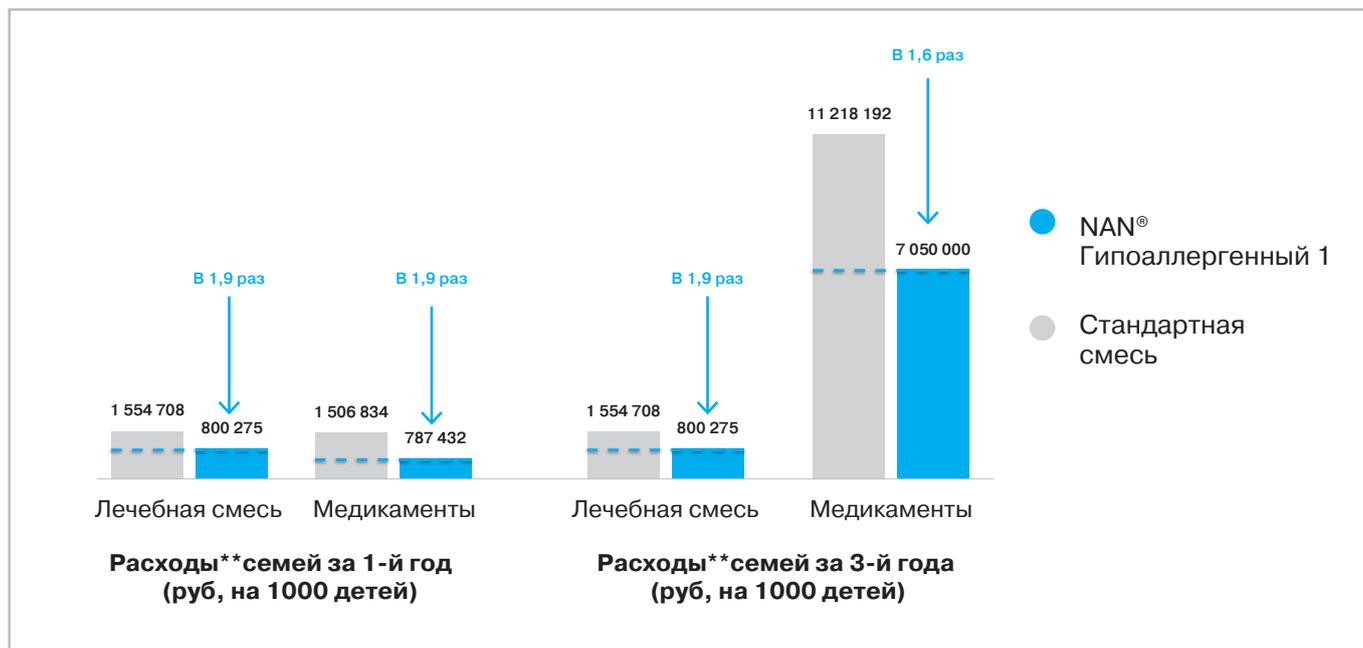


Рис. 2. Снижение расходов семьи на лечение атопического дерматита при применении в качестве профилактики ЧГС по сравнению со стандартной смесью [69]

Fig. 2. Reduction of family expenses for the treatment of atopic dermatitis when used as a prophylaxis of PGM in combination with a standard mixture [69]

выгодным, поскольку снижает клиническое и экономическое бремя АД (рис. 2).

К настоящему времени фармакоэкономический анализ все шире применяется в медицине в целом и в дерматологии в частности. Относительно недавно был опубликован систематический обзор исследований, оценивавших различные клинико-экономические аспекты профилактики и лечения АД, констатировавший, что подавляющее большинство работ по оценке профилактических стратегий изучали фармакоэкономическую эффективность ЧГС [70]. Тем не менее в последние годы в связи с безусловным подтверждением преимуществ более раннего введения в рацион ребенка аллергенных продуктов по сравнению с их отсроченным введением появились новые исследования, оценивающие экономическую целесообразность всеобщего раннего употребления младенцами куриного яйца и арахиса по сравнению с предлагаемым некоторыми экспертами выжидательным подходом (стратегия скрининга) и проведением предварительного кожного тестирования [71, 72]. Авторы продемонстрировали, что стратегия раннего всеобщего введения в рацион младенцев арахиса по сравнению со стратегией скрининга позволит сэкономить в США 1019 долларов на человека, обеспечив общие социальные сбережения в размере 654 млн

долларов за 20-летний период, а раннее введение в рацион младенцев яйца приведет к экономии по меньшей мере 6865 долларов на человека по сравнению с отсроченным его введением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бремя аллергических заболеваний в педиатрии определяется не только их высокой распространенностью в детской популяции, возможностью развития тяжелых, в том числе системных реакций, значительным нарушением качества жизни самих детей и членов их семей, а также серьезными индивидуальными и государственными экономическими затратами. Проблема связана и с бременем упущенных возможностей наших пациентов, заключающимся в множестве настоящих и будущих ограничений, которые становятся препятствием для посещения детского сада, парка или цирка, для занятий спортом или поездки в летний лагерь, для дружбы с домашним питомцем и даже выбора любимой профессии. Анализ результатов многочисленных исследований в области профилактики аллергических заболеваний, их качественная интерпретация и перенос в актуальные клинические рекомендации должны стать основой для решения проблемы эпидемии аллергии и подтверждением золотого правила медицины о том, что профилактика лучше, чем лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Devereux G. The increase in the prevalence of asthma and allergy: food for thought. *Nat Rev Immunol.* 2006; 6 (11): 869–874.
2. Pawankar R. Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action. *World Allergy Organ J.* 2014; 7 (1): 12.
3. Platts-Mills T. The allergy epidemics: 1870–2010. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136: 3–13.
4. Prescott S., Allen K.J. Food allergy: Riding the second wave of the allergic epidemic. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011; 22: 155–161.
5. Grafanaki K., Bania A., Kaliatsi E.G., Vryzaki E., Vasilopoulos Y., Georgiou S. The Imprint of Exposome on the Development of Atopic Dermatitis across the Lifespan: A Narrative Review. *J Clin Med.* 2023; 12 (6): 2180.
6. Weidinger S., Simpson E.L., Silverberg J.I., Barbarot S., Eckert L., Mina-Osorio P., Rossi A.B., Brignoli L., Mnif T., Guillemin I., Fenton M.C., Delevry D., Chuang C.C., Pellan M., Gadkari A. Burden of atopic dermatitis in paediatric patients: an international cross-sectional study. *Br J Dermatol.* 2024; 190 (6): 846–857.
7. Silverberg J.I., Barbarot S., Gadkari A., Simpson E.L., Weidinger S., Mina-Osorio P., Rossi A.B., Brignoli L., Saba G., Guillemin I., Fenton M.C., Auziere S., Eckert L. Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021; 126 (4): 417–428.e2.
8. Langan S.M., Mulick A.R., Rutter C.E., et al. Trends in Eczema Prevalence in Children and Adolescents: A Global Asthma Network Phase I Study. *Clin Exp Allergy.* 2023; 53 (3): 337–352.
9. Shin Y.H., Hwang J., Kwon R., Lee S.W., Kim M.S., GBD 2019 Allergic Disorders Collaborators; Shin J.I., Yon D.K. Global, regional, and national burden of allergic disorders and their risk factors in 204 countries and territories, from 1990 to 2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Allergy.* 2023; 78 (8): 2232–2254.
10. Смолкин Ю.С., Балаболкин И.И., Горланов И.А., Круглова Л.С., и др. Согласительный документ АДАИР: атопический дерматит у детей — обновление 2019 (краткая версия) часть 1. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2020;60(1):4-25. <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-10001>.
11. Venter C., Maslin K., Patil V., et al. The prevalence, natural history and time trends of peanut allergy over the first 10 years of life in two cohorts born in the same geographical location 12 years apart. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016; 27 (8): 804–811.
12. Tang M.L., Mullins R.J. Food allergy: is prevalence increasing? *Intern Med J.* 2017; 47 (3): 256–261.
13. Ma Z., Chen L., Xian R., Fang H., Wang J., Hu Y. Time trends of childhood food allergy in China: three cross-sectional surveys in 1999, 2009, and 2019. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021; 32 (5): 1073–1079.
14. Peters R.L., Koplin J.J., Gurrin L.C., et al. The prevalence of food allergy and other allergic diseases in early childhood in a population-based study: HealthNuts age 4-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140: 145–153.
15. Leung A.S.Y., Tham E.H., Samuel M., Munblit D., Chu D.K., Dahdah L., Yamamoto-Hanada K., Trikamjee T., Warad V., van Niekerk A., Martinez S., Ellis A., Bielory L., Cuadros G., van Bever H., Wallace D., Tang M., Sublett J., Wong G.W.K. Quality and consistency of clinical practice guidelines on the prevention of food allergy and atopic dermatitis: Systematic review protocol. *World Allergy Organ J.* 2022; 15 (9): 100679.
16. Spolidoro G.C.I., Amara Y.T., Ali M.M., Nyassi S., Lisik D., Ioannidou A., Rovner G., Khaleva E., Venter C., van Ree R., Worm M., Vlieg-Boerstra B., Sheikh A., Muraro A., Roberts G., Nwaru B.I. Frequency of food allergy in Europe: An updated systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2023 Feb; 78 (2): 351–368.
17. Spolidoro G.C.I., Ali M.M., Amara Y.T., Nyassi S., Lisik D., Ioannidou A., Rovner G., Khaleva E., Venter C., van Ree R., Worm M., Vlieg-Boerstra B., Sheikh A., Muraro A., Roberts G., Nwaru B.I. Prevalence estimates of eight big food allergies in Europe: Updated systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2023; 78 (9): 2361–2417.
18. Wang Y., Allen K.J., Suaini N.H.A., et al. The global incidence and prevalence of anaphylaxis in children in the general population: a systematic review. *Allergy.* 2019; 74: 1063–1080.
19. Tham E.H., Leung A.S.Y., Pacharn P., et al. Anaphylaxis — lessons learnt when east meets west. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019; 30: 681–688.
20. Есакова Н.В., Захарова И.Н., Османов И.М., и др. Анафилаксия среди детей, госпитализированных с острыми аллергическими реакциями: пятилетний ретроспективный анализ. *Вопросы детской диетологии.* 2022; 20 (4): 21–30.
21. Пампура А.Н., Есакова Н.В., Конюкова Н.Г. Анафилаксия к белкам коровьего молока — многолика и нерешенная проблема. *Педиатрия. Восточная Европа.* 2023; 11 (3): 302–312.
22. Лепешкова Т.С. Анализ распространённости пищевой гиперчувствительности и пищевой анафилаксии в детской популяции г. Екатеринбурга. *Российский аллергологический журнал.* 2021; 18 (2): 46–54.
23. Irvine A.D., Mina-Osorio P. Disease trajectories in childhood atopic dermatitis: an update and practitioner’s guide. *Br J Dermatol.* 2019; 181: 895–906.

24. Silverberg J.I., Simpson E.L. Association between severe eczema in children and multiple comorbid conditions and increased healthcare utilization. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013; 24 (5): 476–486.
25. de Las Vecillas L., Quirce S. The Multiple Trajectories of the Allergic March. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2024; 34 (2): 75–84.
26. Paller A.S., Spergel J.M., Mina-Osorio P., Irvine A.D. The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143 (1): 46–55.
27. Knyziak-Mędrzycka I., Majsiaś E., Cukrowska B. Allergic March in Children: The Significance of Precision Allergy Molecular Diagnosis (PAMD@) in Predicting Atopy Development and Planning Allergen-Specific Immunotherapy. *Nutrients.* 2023; 15 (4): 978.
28. Jeong K., Lee S. Natural course of IgE-mediated food allergy in children. *Clin Exp Pediatr.* 2023; 66 (12): 504–511.
29. Ali F., Vyas J., Finlay A.Y. Counting the Burden: Atopic Dermatitis and Health-related Quality of Life. *Acta Derm Venereol.* 2020 Jun 9; 100 (12): adv00161.
30. Allen C.W., Bidarkar M.S., vanNunen S.A., Campbell D.E. Factors impacting parental burden in food-allergic children. *J Paediatr Child Health* 2015; 51: 696–698.
31. Chen G., DunnGalvin A., Greenhawt M., et al. Deriving health utility indices from a food allergy quality-of-life questionnaire. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021; 32: 1773–1780.
32. Luger T., Romero W.A., Gruben D., et al. Clinical and humanistic burden of atopic dermatitis in Europe: analyses of the National Health and Wellness Survey. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2022; 12: 949–969.
33. Ягудина Р.И., Скулкова Р.С. Основы фармакоэкономического анализа. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* 2011; 2: 56-59. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osnovy-farmakoeconomicheskogo-analiza> (дата обращения: 11.11.2024).
34. Conway A.E., Greenhawt M., Abrams E.M., Shaker M.S. Food allergy prevention through the decades: An ounce of humility is worth a pound of cure. *J Food Allergy.* 2024; 6 (1): 3–14.
35. Fong A.T., Ahlstedt S., Golding M.A., Protudjer J.L.P. The Economic Burden of Food Allergy: What We Know and What We Need to Learn. *Curr Treat Options Allergy.* 2022; 9 (3): 169–186.
36. Wang X., Boytsov N.N., Gorritz M., Malatestinic W.N., Goldblum O.M., Wade R.L. US health care utilization and costs in adult patients with atopic dermatitis by disease severity. *J Manag Care Spec Pharm.* 2022; 28 (1): 69–77.
37. Крысанов И.С., Крысанова В.С., Карпов О.И., Ермакова В.Ю. Экономическое бремя тяжёлого атопического дерматита в Российской Федерации. *Качественная клиническая практика.* 2019; (4): 4–14.
38. Conway A.E., Greenhawt M., Abrams E.M., Shaker M.S. Food allergy prevention through the decades: An ounce of humility is worth a pound of cure. *J Food Allergy.* 2024 Jul 1; 6 (1): 3–14.
39. Zepeda-Ortega B., Goh A., Хепарадаки P., Sprikkelman A., Nicolaou N., Hernandez R.E.H., Latif A.H.A., Yat M.T., Diab M., Hussaini B.A., Setiabudiawan B., Kudla U., van Neerven R.J.J., Muhardi L., Warner J.O. Strategies and Future Opportunities for the Prevention, Diagnosis, and Management of Cow Milk Allergy. *Front Immunol.* 2021; 12: 608372.
40. Halken S., Muraro A., de Silva D., Khaleva E., Angier E., Arasi S., Arshad H., Bahnson H.T., Beyer K., Boyle R., du Toit G., Ebisawa M., Eigenmann P., Grimshaw K., Hoest A., Jones C., Lack G., Nadeau K., O'Mahony L., Szajewska H., Venter C., Verhasselt V., Wong G.W.K., Roberts G. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatr Allergy Immunol.* 2021 Jul; 32 (5): 843–858.
41. Abrams E.M., Shaker M., Stukus D., et al. Updates in Food Allergy Prevention in Children. *Pediatrics.* 2023; 152 (5): e2023062836.
42. Brandwein M., Enten Vissoker R., Jackson H., Rogan T., Pitcock J., Krinkin E., Venter C. Redefining the Role of Nutrition in Infant Food Allergy Prevention: A Narrative Review. *Nutrients.* 2024; 16 (6): 838.
43. Muraro A., Halken S., Arshad S.H., Beyer K., Dubois A.E.J., et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy* 2014; 69: 590–601.
44. Pelkonen A.S., Kuitunen M., Dunder T., et al. Allergy in children: practical recommendations of the Finnish Allergy Programme 2008–2018 for prevention, diagnosis, and treatment. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012; 23 (2): 103–116.
45. Chan A.W.M., Chan J.K.C., Tam A.Y.C., Lee T.H. Guidelines for allergy prevention in Hong Kong. *Medical Practice.* 2016; 22 (3): 279–285.
46. Pabst O., Mowat A.M. Oral tolerance to food protein. *Mucosal Immunol.* 2012; 5 (3): 232–239.
47. Lambers T.T., Gloerich J., van Hoffen E., Alkema W., Hondmann D.H., van Tol E.A. Clustering analyses in peptidomics revealed that peptide profiles of infant formulae are descriptive. *Food Sci Nutr.* 2015; 3 (1): 81–90.

48. Hochwallner H., Schulmeister U., Swoboda I., Focke-Tejkl M., Reininger R., Civaj V., Campana R., Thalhamer J., Scheiblhofer S., Balic N., Horak F., Ollert M., Papadopoulos N.G., Quirce S., Szepfalusi Z., Herz U., van Tol E.A., Spitzauer S., Valenta R. Infant milk formulas differ regarding their allergenic activity and induction of T-cell and cytokine responses. *Allergy*. 2017; 72 (3): 416–424.
49. von Berg A., Filipiak-Pittroff B., Krämer U., Link E., Heinrich J., Koletzko S., Grübl A., Hoffmann U., Beckmann C., Reinhardt D., Bauer C.P., Wichmann E., Berdel D. The German Infant Nutritional Intervention Study (GINI) for the preventive effect of hydrolyzed infant formulas in infants at high risk for allergic diseases. Design and selected results. *Allergol Select*. 2017; 1 (1): 28–38.
50. Szajewska H., Horvath A. Meta-analysis of the evidence for a partially hydrolyzed 100% whey formula for the prevention of allergic diseases. *Curr Med Res Opin*. 2010; 26 (2): 423–437.
51. Alexander D.D., Cabana M.D. Partially hydrolyzed 100% whey protein infant formula and reduced risk of atopic dermatitis: a meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010; 50 (4): 422–430.
52. Szajewska H., Horvath A. A partially hydrolyzed 100% whey formula and the risk of eczema and any allergy: an updated meta-analysis. *World Allergy Organ J*. 2017; 10 (1): 27.
53. 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; 76 (6): 1903–1907.
54. Boyle R.J., Ierodiakonou D., Khan T., Chivinge J., Robinson Z., Geoghegan N., Jarrold K., Afxentiou T., Reeves T., Cunha S., Trivella M., Garcia-Larsen V., Leonardi-Bee J. Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016; 352: i974.
55. Osborn D.A., Sinn J.K., Jones L.J. Infant formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergic disease and food allergy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 3 (3): CD003664.
56. Vandenplas Y., Latiff A.H.A., Fleischer D.M., Gutiérrez-Castrellón P., Miqdady M.S., Smith P.K., von Berg A., Greenhawt M.J. Partially hydrolyzed formula in non-exclusively breastfed infants: A systematic review and expert consensus. *Nutrition*. 2019; 57: 268–274.
57. EU Commission. Commission delegated regulation (EU) 2016/127. *Off J Eur Union*. 2016. P. 20–30.
58. 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 May 29; 14 (6): 100550.
59. Nicolaou N., Pancheva R., Karaglani E., Sekkidou M., Marinova-Achkar M., Popova S., Tzaki M., Kapetanaki A., Iacovidou N., Boutsikou T., Iliodromiti Z., Papaevangelou V., Sardeli O., Xepapadaki P., Papatoma E., Thijs-Verhoeven I., Kudla U., Ulfman L.H., Schaafsma A., Manios Y. The Risk Reduction Effect of a Nutritional Intervention With a Partially Hydrolyzed Whey-Based Formula on Cow's Milk Protein Allergy and Atopic Dermatitis in High-Risk Infants Within the First 6 Months of Life: The Allergy Reduction Trial (A.R.T.), a Multicenter Double-Blinded Randomized Controlled Study. *Front Nutr*. 2022; 9: 863599.
60. 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 May; 15 (5): 100217.
61. Vandenplas Y., Ksiazyk J., Luna M.S., Migacheva N., Picaud J.C., Ramenghi L.A., Singhal A., Wabitsch M. Partial Hydrolyzed Protein as a Protein Source for Infant Feeding: Do or Don't? *Nutrients*. 2022; 14 (9): 1720.
62. Mertens J., Stock S., Lungen M., von Berg A., Krämer U., Filipiak-Pittroff B., Heinrich J., Koletzko S., Grübl A., Wichmann H.E., Bauer C.P., Reinhardt D., Berdel D., Gerber A. Is prevention of atopic eczema with hydrolyzed formulas cost-effective? A health economic evaluation from Germany. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012; 23 (6): 597–604.
63. Spieldenner J., Belli D., Dupont C., Haschke F., Iskedjian M., Nevot Falcó S., Szajewska H., von Berg A. Partially hydrolysed 100% whey-based infant formula and the prevention of atopic dermatitis: comparative pharmacoeconomic analyses. *Ann Nutr Metab*. 2011; 59 Suppl 1: 44–52.
64. Iskedjian M., Belli D., Farah B., Navarro V., Detzel P. Economic evaluation of a 100% whey-based partially hydrolyzed infant formula in the prevention of atopic dermatitis among Swiss children. *J Med Econ*. 2012; 15 (2): 378–393.
65. Iskedjian M., Haschke F., Farah B., van Odijk J., Berbari J., Spieldenner J. Economic evaluation of a 100% whey-based partially hydrolyzed infant formula in the prevention of atopic dermatitis among Danish children. *J Med Econ*. 2012; 15 (2): 394–408.
66. Su J., Prescott S., Sinn J., Tang M., Smith P., Heine R.G., Spieldenner J., Iskedjian M. Cost-effectiveness of partially-hydrolyzed formula for prevention of atopic dermatitis in Australia. *J Med Econ*. 2012; 15 (6): 1064–1077.
67. Botteman M., Detzel P. Cost-effectiveness of partially hydrolyzed whey protein formula in the primary prevention of atopic dermatitis in high-risk urban infants in Southeast Asia. *Ann Nutr Metab*. 2015; 66 Suppl 1: 26–32.

68. Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Деев И.А., Петровская Ю.А. Эффективность и экономическая целесообразность первичной профилактики атопического дерматита: смеси на основе гидролизата белка. *Педиатрическая фармакология*. 2013; 10 (4): 46–51.
69. Деркач Е.В., Авксентьева М.В., Федеяева В.К., Реброва О.Ю., Солдатова И.Г. Клинико-экономическое исследование применения смеси для детского питания на основе частично гидролизованного сывороточного белка по сравнению со стандартной смесью на основе цельного белка коровьего молока для профилактики атопического дерматита у детей до 3 лет. *Вопросы практической педиатрии*. 2014; 9 (2): 29–43.
70. Sach T.H., McManus E., Levell N.J. Understanding economic evidence for the prevention and treatment of atopic eczema. *Br J Dermatol*. 2019; 181 (4): 707–716.
71. Shaker M., Stukus D., Chan E.S., et al. “To screen or not to screen”: comparing the health and economic benefits of early peanut introduction strategies in five countries. *Allergy*. 2018; 73: 1707–1714.
72. Shaker M., Verma K., Greenhawt M. The health and economic outcomes of early egg introduction strategies. *Allergy*. 2018; 73: 2214–2223.

REFERENCES

1. Devereux G. The increase in the prevalence of asthma and allergy: food for thought. *Nat Rev Immunol*. 2006; 6 (11): 869–874.
2. Pawankar R. Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action. *World Allergy Organ J*. 2014; 7 (1): 12.
3. Platts-Mills T. The allergy epidemics: 1870–2010. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 136: 3–13.
4. Prescott S., Allen K.J. Food allergy: Riding the second wave of the allergic epidemic. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011; 22: 155–161.
5. Grafanaki K., Bania A., Kaliatsi E.G., Vryzaki E., Vasilopoulos Y., Georgiou S. The Imprint of Exposome on the Development of Atopic Dermatitis across the Lifespan: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2023; 12 (6): 2180.
6. Weidinger S., Simpson E.L., Silverberg J.I., Barbarot S., Eckert L., Mina-Osorio P., Rossi A.B., Brignoli L., Mnif T., Guillemin I., Fenton M.C., Delevry D., Chuang C.C., Pellan M., Gadkari A. Burden of atopic dermatitis in paediatric patients: an international cross-sectional study. *Br J Dermatol*. 2024; 190 (6): 846–857.
7. Silverberg J.I., Barbarot S., Gadkari A., Simpson E.L., Weidinger S., Mina-Osorio P., Rossi A.B., Brignoli L., Saba G., Guillemin I., Fenton M.C., Auziere S., Eckert L. Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021; 126 (4): 417–428.e2.
8. Langan S.M., Mulick A.R., Rutter C.E., et al. Trends in Eczema Prevalence in Children and Adolescents: A Global Asthma Network Phase I Study. *Clin Exp Allergy*. 2023; 53 (3): 337–352.
9. Shin Y.H., Hwang J., Kwon R., Lee S.W., Kim M.S., GBD 2019 Allergic Disorders Collaborators; Shin J.I., Yon D.K. Global, regional, and national burden of allergic disorders and their risk factors in 204 countries and territories, from 1990 to 2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Allergy*. 2023; 78 (8): 2232–2254.
10. Smolkin Y.S., Balabolkin I.I., Gorlanov I.A., Kruglova L.S., Kudryavtseva A.V., Meshkova R.Y., Migacheva H.B., Khakimova R.F., Cheburkin A.A., Kuropatnikova E.A., Lyan N.A., Maksimova A.V., Masalskiy S.S., Smolkina O.Y. Consensus document APAIR: atopic dermatitis in children — update 2019 (short version) part 1. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2020; 60 (1): 4-25, <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-10001>.
11. Venter C., Maslin K., Patil V., et al. The prevalence, natural history and time trends of peanut allergy over the first 10 years of life in two cohorts born in the same geographical location 12 years apart. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016; 27 (8): 804–811.
12. Tang M.L., Mullins R.J. Food allergy: is prevalence increasing? *Intern Med J*. 2017; 47 (3): 256–261.
13. Ma Z., Chen L., Xian R., Fang H., Wang J., Hu Y. Time trends of childhood food allergy in China: three cross-sectional surveys in 1999, 2009, and 2019. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021; 32 (5): 1073–1079.
14. Peters R.L., Koplin J.J., Gurrin L.C., et al. The prevalence of food allergy and other allergic diseases in early childhood in a population-based study: HealthNuts age 4-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140: 145–153.
15. Leung A.S.Y., Tham E.H., Samuel M., Munblit D., Chu D.K., Dahdah L., Yamamoto-Hanada K., Trikamjee T., Warad V., van Niekerk A., Martinez S., Ellis A., Bielory L., Cuadros G., van Bever H., Wallace D., Tang M., Sublett J., Wong G.W.K. Quality and consistency of clinical practice guidelines on the prevention of food allergy and atopic dermatitis: Systematic review protocol. *World Allergy Organ J*. 2022; 15 (9): 100679.
16. Spolidoro G.C.I., Amara Y.T., Ali M.M., Nyassi S., Lisik D., Ioannidou A., Rovner G., Khaleva E., Venter C., van Ree R., Worm M., Vlieg-Boerstra B., Sheikh A., Muraro A., Roberts G., Nwaru B.I. Frequency of food allergy in Europe: An updated systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2023 Feb; 78 (2): 351–368.

17. Spolidoro G.C.I., Ali M.M., Amara Y.T., Nyassi S., Lisik D., Ioannidou A., Rovner G., Khaleva E., Venter C., van Ree R., Worm M., Vlieg-Boerstra B., Sheikh A., Muraro A., Roberts G., Nwaru B.I. Prevalence estimates of eight big food allergies in Europe: Updated systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2023; 78 (9): 2361–2417.
18. Wang Y., Allen K.J., Suaini N.H.A., et al. The global incidence and prevalence of anaphylaxis in children in the general population: a systematic review. *Allergy*. 2019; 74: 1063–1080.
19. Tham E.H., Leung A.S.Y., Pacharn P., et al. Anaphylaxis — lessons learnt when east meets west. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019; 30: 681–688.
20. Esakova N.V., Zakharova I.N., Osmanov I.M., et al. Anaphylaxis among children hospitalized with severe allergic reactions: a 5-year retrospective analysis. *Problems of pediatric nutritiology*. 2022; 20 (4): 21–30. (In Russ.)
21. Pampura A.N., Esakova N.V., Konyukova N.G. Anaphylaxis to cow's milk proteins is a multifaceted and unresolved problem. *Paediatrics Eastern Europe*. 2023; 11 (3): 302–312. (In Russ.)
22. Lepeshkova T.S. Analysis of the prevalence of food hypersensitivity and food anaphylaxis in the children's population of Ekaterinburg. *Russian journal of allergy*. 2021; 18 (2): 46–54. (In Russ.)
23. Irvine A.D., Mina-Osorio P. Disease trajectories in childhood atopic dermatitis: an update and practitioner's guide. *Br J Dermatol*. 2019; 181: 895–906.
24. Silverberg J.I., Simpson E.L. Association between severe eczema in children and multiple comorbid conditions and increased healthcare utilization. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013; 24 (5): 476–86.
25. de Las Vecillas L., Quirce S. The Multiple Trajectories of the Allergic March. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2024; 34 (2): 75–84.
26. Paller A.S., Spergel J.M., Mina-Osorio P., Irvine A.D. The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 143 (1): 46–55.
27. Knyziak-Mędrzycka I., Majsiaik E., Cukrowska B. Allergic March in Children: The Significance of Precision Allergy Molecular Diagnosis (PAMD@) in Predicting Atopy Development and Planning Allergen-Specific Immunotherapy. *Nutrients*. 2023; 15 (4): 978.
28. Jeong K., Lee S. Natural course of IgE-mediated food allergy in children. *Clin Exp Pediatr*. 2023; 66 (12): 504–511.
29. Ali F., Vyas J., Finlay A.Y. Counting the Burden: Atopic Dermatitis and Health-related Quality of Life. *Acta Derm Venereol*. 2020 Jun 9; 100 (12): adv00161.
30. Allen C.W., Bidarkar M.S., vanNunen S.A., Campbell D.E. Factors impacting parental burden in food-allergic children. *J Paediatr Child Health* 2015; 51: 696–698.
31. Chen G., Dunn Galvin A., Greenhawt M., et al. Deriving health utility indices from a food allergy quality-of-life questionnaire. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021; 32: 1773–1780.
32. Luger T., Romero W.A., Gruben D., et al. Clinical and humanistic burden of atopic dermatitis in Europe: analyses of the National Health and Wellness Survey. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022; 12: 949–969.
33. Yagudina R.I., Skulkova R.S. Principles of pharmacoeconomic analysis. *The Bulletin of the Scientific Centre for expert evaluation of medicinal products*. 2011; 2: 56-59. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osnovy-farmakoekonomicheskogo-analiza> (date of access: 11.11.2024). (In Russ.)
34. Conway A.E., Greenhawt M., Abrams E.M., Shaker M.S. Food allergy prevention through the decades: An ounce of humility is worth a pound of cure. *J Food Allergy*. 2024; 6 (1): 3–14.
35. Fong A.T., Ahlstedt S., Golding M.A., Protudjer J.L.P. The Economic Burden of Food Allergy: What We Know and What We Need to Learn. *Curr Treat Options Allergy*. 2022; 9 (3): 169–186.
36. Wang X., Boytsov N.N., Gorritz M., Malatestinic W.N., Goldblum O.M., Wade R.L. US health care utilization and costs in adult patients with atopic dermatitis by disease severity. *J Manag Care Spec Pharm*. 2022; 28 (1): 69–77.
37. Krysanov I.S., Krysanova V.S., Karpov O.I., Ermakova V.Yu. Social-economic burden of severe atopic dermatitis in the Russian Federation. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019; 4: 4–14. (In Russ.)
38. Conway A.E., Greenhawt M., Abrams E.M., Shaker M.S. Food allergy prevention through the decades: An ounce of humility is worth a pound of cure. *J Food Allergy*. 2024 Jul 1; 6 (1): 3–14.
39. Zepeda-Ortega B., Goh A., Xepapadaki P., Sprickelman A., Nicolaou N., Hernandez R.E.H., Latiff A.H.A., Yat M.T., Diab M., Hussaini B.A., Setiabudiawan B., Kudla U., van Neerven R.J.J., Muhardi L., Warner J.O. Strategies and Future Opportunities for the Prevention, Diagnosis, and Management of Cow Milk Allergy. *Front Immunol*. 2021; 12: 608372.
40. Halken S., Muraro A., de Silva D., Khaleva E., Angier E., Arasi S., Arshad H., Bahnson H.T., Beyer K., Boyle R., du Toit G., Ebisawa M., Eigenmann P., Grimshaw K., Hoest A., Jones C., Lack G., Nadeau K., O'Mahony L., Szajewska H., Venter C., Verhasselt

- V., Wong G.W.K., Roberts G. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatr Allergy Immunol.* 2021 Jul; 32 (5): 843–858.
41. Abrams E.M., Shaker M., Stukus D., et al. Updates in Food Allergy Prevention in Children. *Pediatrics.* 2023; 152 (5): e2023062836.
42. Brandwein M., Enten Vissoker R., Jackson H., Rogan T., Pitcock J., Krinkin E., Venter C. Redefining the Role of Nutrition in Infant Food Allergy Prevention: A Narrative Review. *Nutrients.* 2024; 16 (6): 838.
43. Muraro A., Halken S., Arshad S.H., Beyer K., Dubois A.E.J., et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy.* 2014; 69: 590–601.
44. Pelkonen A.S., Kuitunen M., Dunder T., et al. Allergy in children: practical recommendations of the Finnish Allergy Programme 2008–2018 for prevention, diagnosis, and treatment. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012; 23 (2): 103–116.
45. Chan A.W.M., Chan J.K.C., Tam A.Y.C., Lee T.H. Guidelines for allergy prevention in Hong Kong. *Medical Practice.* 2016; 22 (3): 279–285.
46. Pabst O., Mowat A.M. Oral tolerance to food protein. *Mucosal Immunol.* 2012; 5 (3): 232–239.
47. Lambers T.T., Gloerich J., van Hoffen E., Alkema W., Hondmann D.H., van Tol E.A. Clustering analyses in peptidomics revealed that peptide profiles of infant formulae are descriptive. *Food Sci Nutr.* 2015; 3 (1): 81–90.
48. Hochwallner H., Schulmeister U., Swoboda I., Focke-Tejkl M., Reininger R., Civaj V., Campana R., Thalhamer J., Scheiblhofer S., Balic N., Horak F., Ollert M., Papadopoulos N.G., Quirce S., Szepfalusi Z., Herz U., van Tol E.A., Spitzauer S., Valenta R. Infant milk formulas differ regarding their allergenic activity and induction of T-cell and cytokine responses. *Allergy.* 2017; 72 (3): 416–424.
49. von Berg A., Filipiak-Pittroff B., Krämer U., Link E., Heinrich J., Koletzko S., Grübl A., Hoffmann U., Beckmann C., Reinhardt D., Bauer C.P., Wichmann E., Berdel D. The German Infant Nutritional Intervention Study (GINI) for the preventive effect of hydrolyzed infant formulas in infants at high risk for allergic diseases. Design and selected results. *Allergol Select.* 2017; 1 (1): 28–38.
50. Szajewska H., Horvath A. Meta-analysis of the evidence for a partially hydrolyzed 100 % whey formula for the prevention of allergic diseases. *Curr Med Res Opin.* 2010; 26 (2): 423–437.
51. Alexander D.D., Cabana M.D. Partially hydrolyzed 100 % whey protein infant formula and reduced risk of atopic dermatitis: a meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 50 (4): 422–430.
52. Szajewska H., Horvath A. A partially hydrolyzed 100 % whey formula and the risk of eczema and any allergy: an updated meta-analysis. *World Allergy Organ J.* 2017; 10 (1): 27.
53. 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; 76 (6): 1903–1907.
54. Boyle R.J., Ierodiakonou D., Khan T., Chivinge J., Robinson Z., Geoghegan N., Jarrold K., Afxentiou T., Reeves T., Cunha S., Trivella M., Garcia-Larsen V., Leonardi-Bee J. Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016; 352: i974.
55. Osborn D.A., Sinn J.K., Jones L.J. Infant formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergic disease and food allergy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 3 (3): CD003664.
56. Vandenplas Y., Latiff A.H.A., Fleischer D.M., Gutiérrez-Castrellón P., Miqdady M.S., Smith P.K., von Berg A., Greenhawt M.J. Partially hydrolyzed formula in non-exclusively breastfed infants: A systematic review and expert consensus. *Nutrition.* 2019; 57: 268–274.
57. EU Commission. Commission delegated regulation (EU) 2016/127. *Off J Eur Union.* 2016. P. 20–30.
58. 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 May 29; 14 (6): 100550.
59. Nicolaou N., Pancheva R., Karaglani E., Sekkidou M., Marinova-Achkar M., Popova S., Tzaki M., Kapetanaki A., Iacovidou N., Boutsikou T., Iliodromiti Z., Papaevangelou V., Sardeli O., Xepapadaki P., Papatoma E., Thijs-Verhoeven I., Kudla U., Ulfman L.H., Schaafsma A., Manios Y. The Risk Reduction Effect of a Nutritional Intervention With a Partially Hydrolyzed Whey-Based Formula on Cow's Milk Protein Allergy and Atopic Dermatitis in High-Risk Infants Within the First 6 Months of Life: The Allergy Reduction Trial (A.R.T.), a Multicenter Double-Blinded Randomized Controlled Study. *Front Nutr.* 2022; 9: 863599.
60. 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 May; 15 (5): 100217.
61. Vandenplas Y., Ksiazyk J., Luna M.S., Migacheva N., Picaud J.C., Ramenghi L.A., Singhal A., Wabitsch M. Partial Hydrolyzed Protein as a Protein Source for Infant Feeding: Do or Don't? *Nutrients.* 2022; 14 (9): 1720.

62. Mertens J., Stock S., Lungen M., von Berg A., Krämer U., Filipiak-Pittroff B., Heinrich J., Koletzko S., Grübl A., Wichmann H.E., Bauer C.P., Reinhardt D., Berdel D., Gerber A. Is prevention of atopic eczema with hydrolyzed formulas cost-effective? A health economic evaluation from Germany. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012; 23 (6): 597–604.
63. Spieldenner J., Belli D., Dupont C., Haschke F., Iskedjian M., Nevot Falcó S., Szajewska H., von Berg A. Partially hydrolysed 100% whey-based infant formula and the prevention of atopic dermatitis: comparative pharmacoeconomic analyses. *Ann Nutr Metab.* 2011; 59 Suppl 1: 44–52.
64. Iskedjian M., Belli D., Farah B., Navarro V., Detzel P. Economic evaluation of a 100% whey-based partially hydrolyzed infant formula in the prevention of atopic dermatitis among Swiss children. *J Med Econ.* 2012; 15 (2): 378–393.
65. Iskedjian M., Haschke F., Farah B., van Odijk J., Berbari J., Spieldenner J. Economic evaluation of a 100% whey-based partially hydrolyzed infant formula in the prevention of atopic dermatitis among Danish children. *J Med Econ.* 2012; 15 (2): 394–408.
66. Su J., Prescott S., Sinn J., Tang M., Smith P., Heine R.G., Spieldenner J., Iskedjian M. Cost-effectiveness of partially-hydrolyzed formula for prevention of atopic dermatitis in Australia. *J Med Econ.* 2012; 15 (6): 1064–1077.
67. Botteman M., Detzel P. Cost-effectiveness of partially hydrolyzed whey protein formula in the primary prevention of atopic dermatitis in high-risk urban infants in Southeast Asia. *Ann Nutr Metab.* 2015; 66 Suppl 1: 26–32.
68. Ogorodova L.M., Petrovskiy F.I., Deev I.A., Petrovskaya Y.A. Efficacy and financial viability of primary prevention of atopic dermatitis: protein-hydrolysate-based formulae. *Pediatric pharmacology.* 2013; 10 (4): 46–51.
69. Derkach E.V., Avksent'eva M.V., Fedyeva V.K., Rebrova O.Yu., Soldatova I.G. A clinico-economic study of an infant formula based on partially hydrolyzed serum protein as compared with a standard whole cow's milk formula for prevention of atopic dermatitis in children under 3 years old. *Problems of practical pediatrics.* 2014; 9 (2): 29–43.
70. Sach T.H., McManus E., Levell N.J. Understanding economic evidence for the prevention and treatment of atopic eczema. *Br J Dermatol.* 2019; 181 (4): 707–716.
71. Shaker M., Stukus D., Chan E.S., et al. "To screen or not to screen": comparing the health and economic benefits of early peanut introduction strategies in five countries. *Allergy.* 2018; 73: 1707–1714.
72. Shaker M., Verma K., Greenhawt M. The health and economic outcomes of early egg introduction strategies. *Allergy.* 2018; 73: 2214–2223.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

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

FUNDING SOURCES

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

ВКЛАД АВТОРА В РАБОТУ

Мигачева Н. Б. — разработка дизайна статьи, написание и редактирование текста.

THE AUTHOR'S CONTRIBUTION TO THE WORK

Natalia B. Migacheva — article design development, writing and editing text.

Исследование полиморфизма rs4994 гена $\beta 3$ -адренергического рецептора у детей с бронхиальной астмой, ассоциированной с ожирением

RAR — научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-4-31-39>

УДК 616.248-053.2:575.22:613.24

Дата поступления: 17.10.2024

Дата принятия: 23.11.2024

Дата публикации: 14.12.2024



Евсеева Г. П.¹, Супрун Е. Н.^{1,2}, Телепнёва Р. С.¹, Наговицына Е. Б.¹, Полтавченко А. Е.¹, Ракицкая Е. В.^{1,2}, Супрун С. В.¹, Козлов В. К.¹, Лебедько О. А.¹

¹ Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, 680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская, 49, корп. 1, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Министерства здравоохранения Российской Федерации «Дальневосточный государственный медицинский университет», 680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35, Россия

Евсеева Галина Петровна — д. м. н., зам. директора по научной работе, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка Хабаровского филиала Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания — НИИ охраны материнства и детства, ORCID ID: 0000-0002-7528-7232, e-mail: evceewa@yandex.ru.

Супрун Евгений Николаевич — к. м. н., доцент Дальневосточного государственного медицинского университета, старший научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка Хабаровского филиала Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания — НИИ охраны материнства и детства, ORCID ID: 0000-0002-1089-8844, e-mail: evg-suprun@yandex.ru.

Телепнёва Регина Сергеевна — научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка Хабаровского филиала Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания — НИИ охраны материнства и детства, ORCID ID: 0000-0003-2873-2353, e-mail: purukin84@mail.ru.

Наговицына Елена Борисовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник Хабаровского филиала Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания — НИИ охраны материнства и детства, ORCID ID: 0000-0002-0255-3202, e-mail: nebo59@yandex.ru.

Полтавченко Аlesia Евгеньевна — аспирант Хабаровского филиала Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания — НИИ охраны материнства и детства, ORCID ID: 0009-0002-5062-8659, e-mail: panova.alesya@mail.ru.

Ракицкая Елена Викторовна — д. м. н., профессор Дальневосточного государственного медицинского университета, врач-эндокринолог Хабаровского филиала Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания — НИИ охраны материнства и детства, ORCID ID: 0000-0001-9750-2610, e-mail: rakitskayaelena27@mail.ru.

Супрун Стефания Викторовна — д. м. н., главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка Хабаровского филиала Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания — НИИ охраны материнства и детства, ORCID ID: 0000-0001-6724-3654, e-mail: stefanya-suprun@yandex.ru.

Козлов Владимир Кириллович — чл.-корр. РАН, д. м. н., главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка Хабаровского филиала Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания — НИИ охраны материнства и детства, ORCID ID: 0000-0001-9978-1043, e-mail: VIKozlov1039@yandex.ru.

Лебедько Ольга Антоновна — д. м. н., директор Хабаровского филиала Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания — НИИ охраны материнства и детства, ORCID ID: 0000-0002-8855-7422, e-mail: leoaf@mail.ru.

Аннотация

Актуальность. Увеличивается число пациентов, страдающих одновременно астмой и ожирением, что оказывает влияние на тяжесть течения БА. Продолжается активный поиск генетических маркеров, характеризующих индивидуальные особенности метаболизма человека. Особый интерес представляют гены, связанные с ожирением.

Материалы и методы. С целью изучения вклада в течение заболевания полиморфизма rs4994 гена *ADRB3* у детей с БА, ассоциированной с ожирением, обследован 161 ребенок с БА, из них 59 пациентов с ожирением 1–3-й ст. Обследование включало общеклинические, функциональные, инструментальные методы. Исследование полиморфизмов гена проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Для корреспонденции:

Галина Петровна Евсеева, д. м. н., зам. директора по научной работе, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка Хабаровского филиала Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания — НИИ охраны материнства и детства.

Адрес: 680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская, 49, корп. 1, Россия.

E-mail: evceewa@yandex.ru.

For correspondence:

Galina Petrovna Evseeva, Doctor of Medical Sciences, Deputy Director on Scientific Work, Main Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration — Research Institute of Maternity and Childhood Protection.

Address: Voronezhskaya Str., 49/1, Khabarovsk, 680022, Russia.

E-mail: evceewa@yandex.ru.

Результаты. Исследования клинического значения полиморфизма гена $\beta 3$ -адренорецептора у пациентов с астмой с различным течением заболевания показали, что пациенты с легким течением БА, независимо от массы тела, достоверно чаще имели доминантный генотип Trp64Trp гена *ADRB3*. Не выявлено ассоциаций аллеля Arg64 у пациентов с индексом массы тела, но определена зависимость с повышением уровня глюкозы.

Заключение. Идентификация генетических предикторов как БА, так и ожирения имеет важное значение для выявления лиц с повышенным риском развития данного заболевания, что позволяет своевременно провести среди них комплекс профилактических мероприятий.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ожирение, дети, генетический полиморфизм, *ADRB3*

Конфликт интересов.

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

Для цитирования: Евсева Г. П., Супрун Е. Н., Телепнёва Р. С., Наговицына Е. Б., Полтавченко А. Е., Ракицкая Е. В., Супрун С. В., Козлов В. К., Лебедько О. А. Исследование полиморфизма rs4994 гена $\beta 3$ -адренергического рецептора у детей с бронхиальной астмой, ассоциированной с ожирением. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2024; 22 (4): 31–39. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-4-31-39>

Investigation of rs4994 polymorphism of the $\beta 3$ -adrenergic receptor gene in children with asthma associated with obesity

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-4-31-39>

Date of receipt: 17.10.2024

Date of acceptance: 23.11.2024

Date of publication: 14.12.2024

Galina P. Evseeva¹, Evgeniy N. Suprun^{1,2}, Regina S. Telepneva¹, Elena B. Nagovitsina¹, Alesya E. Poltavchenko¹, Elena V. Rakitskaya^{1,2}, Stefania V. Suprun¹, Vladimir K. Kozlov¹, Olga A. Lebed'ko¹

¹ Khabarovsk Branch of the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection, 49/1, Voronezhskaya Str., 680022, Khabarovsk, Russia

² Far Eastern State Medical University, 35, Murav'eva-Amurskogo Str., 680000, Khabarovsk, Russia

Galina Petrovna Evseeva – Dr. Sci., Deputy Director on Scientific Work, Main Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection, ORCID ID: 0000-0002-7528-7232, e-mail: evceewa@yandex.ru.

Evgeniy Nikolaevich Suprun – Cand. Sci., Associate Professor Far Eastern State Medical University, Senior Research of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection, ORCID ID: 0000-0002-1089-8844, e-mail: evg-suprun@yandex.ru.

Regina Sergeevna Telepneva – Research of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection, ORCID ID: 0000-0003-2873-2353, e-mail: pupykin84@mail.ru.

Elena Borisovna Nagovitsina – Cand. Sci., Main staff scientist of the group of molecular genetic research methods Research Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection, ORCID ID: 0000-0002-0255-3202, e-mail: nebo59@yandex.ru.

Poltavchenko Alesya Evgenievna – Postgraduate student, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection, ORCID ID: 0009-0002-5062-8659, e-mail: panova.alesya@mail.ru.

Rakitskaya Elena Viktorovna – Dr. Sci., Associate Professor, Professor, Head of Department of Hospital and Faculty Pediatrics, Far Eastern State Medical University, Endocrinologist Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection, ORCID ID: 0000-0001-9750-2610, e-mail: rakitskayaelena27@mail.ru.

Suprun Stefania Viktorovna – Dr. Sci., Main Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection, ORCID ID: 0000-0001-6724-3654, e-mail: stefanya-suprun@yandex.ru.

Kozlov Vladimir Kirillovich – Dr. Sci., Corresponding Member of RAS, Main Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection, ORCID ID: 0000-0001-9978-1043, e-mail: VIKozlov1039@yandex.ru.

Lebed'ko Olga Antonovna – Dr. Sci., Director of the Khabarovsk Branch of Far-Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection, ORCID ID: 0000-0002-8855-7422, e-mail: leoaf@mail.ru.

Abstract

Introduction. The number of patients suffering from asthma and obesity at the same time is increasing, which affects the severity of asthma. The active search for genetic markers characterizing the individual characteristics of human metabolism continues. Of particular interest are the genes associated with obesity.

Material and methods. In order to study the contribution of the rs4994 polymorphism of the ADRB3 gene to the course of the disease in children with BA associated with obesity, 161 children with BA were examined, including 59 patients with obesity of 1–3 stages. The examination included general clinical, functional, instrumental methods. The study of gene polymorphisms was carried out by the polymerase chain reaction method in real time.

Results. Studies of the clinical significance of the β 3-adrenoreceptor gene polymorphism in patients with asthma with different disease course showed that patients with mild asthma, regardless of body weight, were significantly more likely to have the dominant Trp64Trp genotype of the ADRB3 gene. No associations of the Arg64 allele were found in patients with body mass index, but a relationship with an increase in glucose levels was determined.

Conclusion. Identification of genetic predictors of both AD and obesity is important for identifying individuals with an increased risk of developing this disease, which allows timely implementation of a set of preventive measures among them.

Keywords: bronchial asthma, obesity, children, genetic polymorphism, ADRB3

Conflict of interest.

The authors declare no conflict of interest.

For citation: Evseeva G. P., Suprun E. N., Telepneva R. S., Nagovitsina E. B., Poltavchenko A. E., Rakitskaya E. V., Suprun S. V., Kozlov V. K., Lebed'ko O. A. Investigation of rs4994 polymorphism of the β 3-adrenergic receptor gene in children with asthma associated with obesity. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2024; 22 (4): 31–39. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-4-31-39>

Бронхиальная астма (БА) — одно из самых распространенных хронических заболеваний легких у детей. Большое внимание уделяется персонализированному подходу к лечению БА с учетом фенотипов болезни и коморбидных состояний, способных оказать влияние на течение БА у конкретного пациента, где важное место занимают нарушения нутритивного статуса больных, особенно избыточная масса тела и ожирение. Проспективные исследования показали, что у детей с высоким индексом массы тела (ИМТ) на исходном уровне более вероятно развитие астматических симптомов во время наблюдения [1].

Многие исследователи отмечают, что ожирение связано с увеличением заболеваемости БА, плохим контролем астмы и снижением реакции на ингаляционные кортикостероиды [2]. Механизм связи между ожирением и астмой все еще неясен. Одной из гипотез, объясняющих взаимосвязь БА и ожирения, является теория системного воспаления, в которой ожирение рассматривается как состояние слабовыраженного воспаления, характеризующегося дисбалансом цитокинов, вырабатываемыми в жировой ткани. Ключевая роль в этой теории отводится висцеральной жировой ткани, продуцирующей ряд гормонально активных веществ — адипокинов (среди них лептин, адипонектин, фактор некроза опухолей α , интерлейкин-6 и др.). Они участвуют в регуляции жирового и углеводного обмена, воспалительных реакций и иммунного гомеостаза. Адипокины из жировой ткани поступают в системный кровоток, затем в легочную паренхиму, где они способны вызвать или усилить воспаление в бронхиальном дереве. Также это может быть

связано с механизмами воспалительных явлений, возникающих при чрезмерном накоплении в организме жировой ткани: оксидативным стрессом, влиянием лептина на иммунную систему и гиперреактивность бронхов [3].

Считают, что средовые факторы риска, связанные с изменением характера питания и физической активности, могут реализоваться только на фоне генетических факторов [4]. В литературе предполагается, что ожирение предшествует астме и повышает риск ее развития, однако имеются разные мнения относительно его роли в заболеваемости астмой, когда неправильный образ жизни, воздействие окружающей среды и различия в генетике также могут влиять на связь между ожирением и астмой. В связи с этим большой интерес представляет идентификация генов-кандидатов ожирения. Количество генов-кандидатов, которые потенциально могут влиять на различные компоненты как БА, так и ожирения, очень велико, что объясняет гетерогенность патологических процессов и требует изучения других звеньев патогенеза, которые влияют на характер течения астмы, определяют или модифицируют подходы к диагностике и лечению и связаны с функционированием жировой ткани [5]. Особый интерес представляют гены, участвующие в регуляции жирового и углеводного обмена. Одним из них является ген β 3-адренорецептора (*ADRB3*), который экспрессируется в висцеральном жире у человека и, как предполагается, участвует в липолизе, энергетическом обмене и регуляции скорости метаболизма. Миссенс-мутация Trp64Arg в гене *ADRB3* приводит к замене триптофана на аргинин,

что может вызывать снижение экспрессии гена и аномальную конформацию белка, которая нарушает функцию *ADRB3*. Эти изменения на клеточном уровне реализуются в снижении скорости окисления, предотвращении разрушения жировой ткани и увеличении ее накопления, что вероятно, способствует развитию ожирения. Почти половина исследований показывает ассоциативную связь мутации гена *ADRB3* с лишним весом [6, 7].

Помимо того, что *ADRB3* является важным регулятором различных физиологических функций, таких как термогенез в коричневой жировой ткани, липолиз в белой жировой ткани, было показано, что его активация связана с возможностью уменьшения жировой массы и противовоспалительными процессами, что открывает путь для новых потенциальных терапевтических использований [8].

Однако не все исследователи выявили ассоциацию полиморфизма *ADRB3* с повышенной массой тела [9, 10], что свидетельствует о том, что влияние на биологические механизмы между ИМТ и генетикой до конца не изучены. При поиске соответствующей литературы, касающейся влияния генетической модификации полиморфизма *ADRB3* при избыточном весе / ожирении у детей с астмой, нами встречена только одна работа — Кио N.-W. и соавт., которые обнаружили, что наличие полиморфизма *ADRB3* при ожирении увеличивает риск респираторных осложнений у детей [11]. Поэтому вопрос: может ли полиморфизм rs4994 гена *ADRB3* влиять на индивидуальный риск осложненного течения БА, ассоциированной с ожирением остается спорным, разъяснение этого вопроса и явилось целью нашего исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Исследования проведены с учетом требований Хельсинкской декларации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» с поправками 2013 года. Дизайн исследования одобрен решением Этического комитета Хабаровского филиала ДНЦ ФПД — НИИ ОМИД, получено информированное согласие родителей всех детей на участие в исследовании.

В клинике Хабаровского филиала ДНЦ ФПД — НИИ ОМИД в течение 2018–2023 гг. был обследован 161 ребенок с диагнозом БА, средний возраст которых составил $12,6 \pm 0,2$ года. Мальчиков — 88 (54,7%), девочек — 73 (45,3%).

Критерии включения: наличие подтвержденного диагноза БА, выставленного на основании Международной классификации болезней 10-го пересмотра согласно критериям GINA, возраст 7–17 лет. Критерии исключения: несоответствие пациента критериям включения; хронические заболевания других органов, требующие постоянного медикаментозного лечения.

Среди больных БА 59 пациентов имели ожирение 1–3 ст. Обследование больных астмой включало общеклинические, функциональные, инструментальные методы. Так как исследование является проспективным, то уровень контроля над БА определяли согласно критериям GINA (2018). Группу сравнения составили дети, страдающие ожирением без сопутствующего заболевания БА ($n = 137$). Группу контроля составили 35 здоровых подростков, сопоставимых по полу и возрасту.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали как отношение веса ребенка в килограммах к росту в метрах, возведенному в квадрат для возраста и пола, рассчитанных в программе ChildrenBMI.com. Ожирение диагностировали при двух и более стандартных отклонениях (SDS, Standard Deviation Score) значений ИМТ. Ожирение I степени диагностировали при значениях SDS ИМТ от 2,0 до 2,4 SDS, ожирение II степени — при 2,5–2,9 SDS, ожирение III степени — при 3,0–3,5 SDS.

Для исследования полиморфизмов генов использовали ДНК, выделенную из лейкоцитов венозной крови стандартным методом с использованием коммерческих наборов «ДНК-экспресс крови». Амплификацию проводили с помощью наборов НПФ «Литех» «Обмен веществ» (Москва) методом полимеразной цепной реакции в реальном на приборе CFX-96 Biorat (США).

Биохимическое исследование показателей белкового, углеводного и липидного спектра сыворотки крови (общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)) проводилось на биохимическом автоматическом анализаторе SAPPHIRE 400 (Япония). Концентрацию гликозилированного гемоглобина (Hb_{A1c}) определяли с использованием тест-систем DiaSys Diagnostic Systems GmbH на анализаторе Hb_{A1c} InnovaStar (Германия).

Статистическая обработка материала проведена с использованием интернет-ресурса Vassar-

Таблица 1. Частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs4994 Trp64Arg (T190C) гена ADRB3 у обследованных детей (таблица автора)

Table 1. Genotype and allele frequencies of the rs4994 Trp64Arg (T190C) polymorphism of the ADRB3 gene in the examined children (author's table)

Группы	Генотипы, n (%)			Аллели, n (%)	
	Trp64Trp (абс / частота)	Trp64Arg (абс / частота)	Arg64Arg (абс / частота)	Trp64 (абс / частота)	Arg64 (абс / частота)
БА + ожирение (n = 59)	26/0,44	25/0,42	8/0,14	77/0,65	41/0,35
БА с нормальным ИМТ (n = 102)	54/0,53	36/0,35	12/0,12	144/0,71	60/0,29
Контроль (n = 35)	18/0,51	16/0,46	1/0,03	52/0,74	18/0,26

Stats: Website for Statistical Computation (<http://vassarstats.net>) и Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Соответствие равновесию Харди – Вайнберга рассчитывали с помощью программного обеспечения Hardy-Weinberg equilibrium calculator. Статистическую значимость различий в распределении частот аллелей/генотипов устанавливали с помощью χ^2 Пирсона, при множественных сравнениях – χ^2 с поправкой Йетса. Ассоциации оценивались на основе вычисления показателя отношения шансов OR с расчетом 95% доверительного интервала CI. Критическая величина уровня значимости принята равной 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

Полученное в исследовании распределение частоты генотипа rs4994 гена ADRB3 соответство-

вало равновесному распределению Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 2,32, p = 0,14$). Распространенность мутантного аллеля Arg составила 29,1%, что выше, чем у жителей европейских регионов, где распространенность данного полиморфизма составила от 6,8% до 13% [12], но совпадает с исследованиями в других этнических группах, где частота носителей аллеля Arg64 составила 36% [13].

Не выявлено статистически значимых различий по частотам генотипов и аллели полиморфных вариантов rs4994 гена ADRB3 в группах пациентов с БА, ассоциированной с ожирением, БА с нормальным индексом массы тела (ИМТ) и контрольной группой (табл. 1).

Хотя минорный генотип Arg64Arg у детей с БА встречался в 3 раза чаще, чем в группе контроля, статистической значимости не выявлено (ОШ 3,849; 95% ДИ [0,483–30,695]). Значимых ассоциаций полиморфных вариантов rs4994 гена ADRB3 с ИМТ у детей в разных обследованных группах не выявлено. Минорный генотип Arg64Arg у детей с БА, ассоциированной с ожирением, встречался в 2 раза чаще, а аллель Arg64 – в 1,5 раза чаще, чем у детей с БА и нормальным ИМТ, тем не менее статистической значимости не выявлено (ОШ 3,849; 95% ДИ [0,483–30,695]).

Исследования клинического значения полиморфизма гена $\beta 3$ -адренорецептора у пациентов с астмой с различным течением заболевания показали, что пациенты с легким течением БА, независимо от массы тела, достоверно чаще имели доминантный генотип Trp64Trp (OR = 2,222 [95% ДИ: 1,143–4,321]) и аллель Trp64 (OR = 2,123 [95% ДИ = 1,248–3,612]) (рис. 1).

Не выявлено вклада аллели Arg и генотипа Arg/Arg гена ADRB3 в контроль над заболеванием у детей с БА, ассоциированной с ожирением (OR = 0,42 [95% ДИ = 0,337–1,580] и OR = 2,1 [95% ДИ = 0,386–11,435] соответственно).

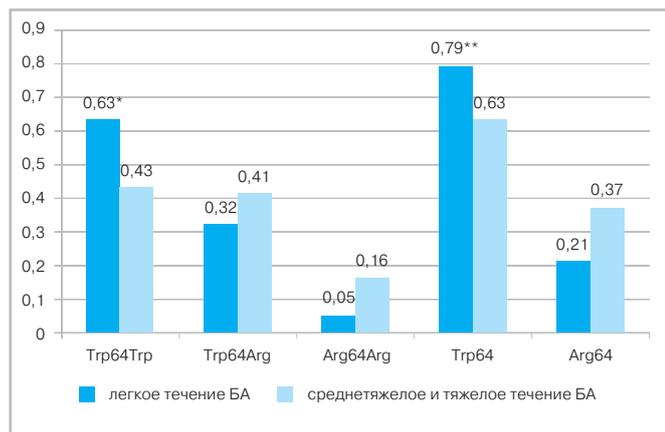


Рис. 1. Клиническое течение бронхиальной астмы у детей в зависимости от генотипов гена ADRB3 (иллюстрация автора)

Fig. 1. Clinical course of bronchial asthma in children depending on the genotypes of the ADRB3 gene (illustrations by the author)

ПРИМЕЧАНИЕ: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$

NOTES: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$.

Предполагается, что в основе развития мультифакториальных заболеваний (БА и ожирение) лежат сложные межгенные взаимодействия, которые необходимо учитывать при прогнозировании риска развития неблагоприятного течения патологического процесса. Индивидуальные генетические полиморфизмы являются слабым фактором риска развития болезни и не могут быть использованы в качестве прогностической модели развития мультифакториальных патологий, особенно в случаях редких аллелей [14]. Но хорошо известно, что значимым может являться сочетание неблагоприятных аллелей нескольких генов с аддитивным эффектом, поэтому идентификации таких полиморфизмов придается большое значение.

Ранее с помощью алгоритма снижения размерности (Multifactor Dimensionality Reduction – MDR) был проведен анализ межгенных взаимодействий 5 полиморфизмов генов, связанных с ИМТ – rs1042713 (Arg16Gly) и rs1042714 (Gln27Glu) гена β 2-адренорецептора (*ADRB2*), rs4994 (Trp64Arg) гена β 3-адренорецептора (*ADRB3*), rs1801282 (Pro12Ala) гена *PPARG*, rs1801282 (Ala54Thr) гена *FABP2*, который позволил выявить статистически значимую двухлокусную модель со 100%-й воспроизводимостью (Cross validation consistence – 10/10), включающую полиморфные варианты генов *ADRB3* Trp64Arg (T190C) rs4994 и *FABP2* Ala54Thr (G163A) (rs1799883) у детей с фенотипом БА, коморбидной с ожирением. Это свидетельствует о том, что полиморфные аллели и генотипы гена *ADRB3* при сочетании их с полиморфными вариантами гена *FABP2* (ген протеина-2, связывающий жирные кислоты) оказывают влияние и обладает синергическим потенциалом для развития ожирения у пациентов с БА (ОШ = 10,87 [95% ДИ: 4,8–24,5]) [15].

В исследованиях описывается взаимосвязь носительства аллеля Arg64 с дислипидемией и нарушениями углеводного обмена [16]. Сравнительный анализ биохимических показателей сыворотки крови в зависимости от генотипа гена *ADRB3* выявил статистически значимое повышение уровня глюкозы у детей с генотипами Trp64Arg+Arg64Arg (5,1±0,13 ммоль/л) по сравнению с носителями генотипа Trp64Trp (4,72±0,09 ммоль/л, $p < 0,05$). Это соответствует данным исследователей о том, что у обследованных с генотипом Trp64Arg гена *ADRB3* в сыворотке крови отмечался достоверно более низкий уровень глюкозы в плазме натощак [12, 17]. Инсулинорезистентность

и, как следствие, увеличение свободного инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) глубоко затрагивают несколько органов и систем, в том числе дыхательную и влияют на развитие бронхиальной обструкции и БА, повышают пролиферацию легочных фибробластов, тем самым ускоряя ремоделирование дыхательных путей [18].

Значимых ассоциаций полиморфизма гена *ADRB3* с показателями липидного обмена нами не выявлено, что соответствует данным Yilmaz R. et al. [10].

В исследованиях, проведенных под руководством диетологов, у детей с БА, ассоциированной с ожирением, была достигнута клинически значимая потеря веса, наблюдалось улучшение качества жизни, контроль над астмой, улучшились иммунологические и системные маркеры воспаления, а также уменьшилось количество случаев, требующих применения бета-адреномиметиков короткого действия [19]

Однако, наряду с диетой, сбалансированной по жирам, белкам и углеводам, при наличии менее благоприятных вариантов генов, от работы которых зависит ответ организма на физическую нагрузку, а к ним относится и ген *ADRB3*, избыточный вес снизить удастся только при более интенсивных тренировках. Поэтому при профилактике и лечении бронхиальной астмы, коморбидной с ожирением, пациентов и их родителей необходимо обучать принципам рационального питания и адекватной физической нагрузки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

В исследовании показано, что пациенты с легким течением БА, независимо от массы тела, достоверно чаще имели доминантный генотип Trp64Trp и аллель Trp64 гена *ADRB3*. Результаты изучения полиморфизма rs4994 гена *ADRB3* свидетельствуют, что наличие аллеля Arg64 в гене *ADRB3* связано с повышением уровня глюкозы, но не связано с индексом массы тела и показателями липидного обмена.

При этом риск развития ожирения увеличивается в случае наличия сочетанных полиморфизмов генов *ADRB3* и *FABP2*.

Идентификация генетических предикторов как БА, так и ожирения имеет важное значение для выявления лиц с повышенным риском развития данного заболевания, что позволяет осуществить персональную алиментарную коррекцию нарушений пищевого статуса и интенсивности физических нагрузок.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abu Zahra M., Pessin J., Rastogi D. A clinician's guide to effects of obesity on childhood asthma and into adulthood. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2024; 18 (10): 759–775. <https://doi.org/10.1080/17476348.2024.2403500>.
2. Ячейкина Н.А., Алимова И.Л., Плутенко Е.В. Особенности течения бронхиальной астмы у детей с ожирением. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* 2021; 20 (2): 188–195. <https://doi.org/10.37903/vsgma.2021.2.26>.
3. Чичкова Н.В., Гаспарян А.А., Гитель Е.П. и др. Бронхиальная астма у пациентов с избыточной массой тела и ожирением: оценка адипокинового профиля с учетом разных фракций жировой ткани. *Практическая пульмонология.* 2019; 3: 4–9.
4. Rastogi D. Pediatric obesity-related asthma: A prototype of pediatric severe non-T2 asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2020; 55 (3): 809–817. <https://doi.org/10.1002/ppul.24600>.
5. Шартанова Н.В., Суровенко Т.Н., Глушкова Е.Ф. Сочетание бронхиальной астмы и ожирения: современные представления о проблеме. *Эффективная фармакотерапия.* 2015; 48 (2–3): 40–49.
6. Hanh N.T.H., Trang D.T.N., Thu N.T.T., Tuyet L.T. Association between rs4994 variant in β 3-Adrenergic receptor and obesity in Vietnamese preschool-age children, independent of eating behaviors. *BMC Pediatr.* 2024; 24 (1): 594. <https://doi.org/10.1186/s12887-024-05073-7>.
7. Xie C., Hua W., Zhao Y., et al. The ADRB3 rs4994 polymorphism increases risk of childhood and adolescent overweight/obesity for East Asia's population: an evidence-based meta-analysis. *Adipocyte.* 2020; 9 (1): 77–86. <https://doi.org/10.1080/21623945.2020.1722549>.
8. Yang L.K., Tao Y.X. Physiology and pathophysiology of the β 3-adrenergic receptor. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2019; 161: 91–112. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2018.09.003>.
9. Oguri K., Tachi T., Matsuoka T. Visceral fat accumulation and metabolic syndrome in children: the impact of Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene. *Acta Paediatr.* 2013; 102 (6): 613–619. <https://doi.org/10.1111/apa.12149>.
10. Yılmaz R., Ateş Ö., Gül A., et al. Association Between Trp64arg Polymorphism of the β 3 adrenoreceptor Gene and Female Sex in Obese Turkish Children and Adolescents. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* 2019; 22 (5): 460–469. <https://doi.org/10.5223/pghn.2019.22.5.460>.
11. Kuo N.-W., Tung K.-Y., Tsai C.-H., et al. β 3-Adrenergic receptor gene modifies the association between childhood obesity and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134 (3): 731–733. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.03.018>.
12. Егоренкова Н.П., Сорокина Е.Ю., Погожева А.В. и др. Изучение энергетического обмена у лиц с полиморфизмом Trp64Arg гена β 3-адренорецепторов. *Вопр. питания.* 2016; 85 (3): 42–48.
13. Hara A., Nguyen P.M., Tsujiguchi H., et al. Effect of β 3-adrenergic receptor gene polymorphism and lifestyle on overweight Japanese rural residents: A cross-sectional study. *Obes Sci Pract.* 2021; 8 (2): 199–207. <https://doi.org/10.1002/osp4.560>
14. Исакова Ж.Т., Талайбекова Э.Т., Жыргалбекова Б.Ж. и др. Межгенные взаимодействия и вклад полиморфных локусов генов KCNJ11, ADIPOQ, оментина, лептина, TCF7L2 и PPARg в развитие сахарного диабета 2-го типа в кыргызской популяции: предварительные результаты исследования по типу случай – контроль с использованием MDR-анализа. *Проблемы эндокринологии.* 2018; 64 (4): 216–225. <https://doi.org/10.14341/probl8344>.
15. Евсеева Г.П., Телепнёва Р.С., Наговицына Е.Б. и др. Межгенные взаимодействия генов ADRB2, ADRB3, FABP2 и PPARG у детей с бронхиальной астмой, ассоциированной с ожирением. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2023; 89: 69–78. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-89-69-78>.
16. Daghestani M., Daghestani M., Daghistani M., et al. ADRB3 polymorphism rs4994 (Trp64Arg) associates significantly with bodyweight elevation and dyslipidaemias in Saudis but not rs1801253 (Arg389Gly) polymorphism in ARDB1. *Lipids in Health and Disease.* 2018; 17 (58). <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0679-7>.
17. Aradillas-García C., Cruz M., Pérez-Luque E., et al. Obesity is associated with the Arg389Gly ADRB1 but not with the Trp64Arg ADRB3 polymorphism in children from San Luis Potosí and León, México. *The Journal of Biomedical Research.* 2017; 31 (1): 40–46. <https://doi.org/10.7555/JBR.30.20150169>.
18. Di Filippo P., Scaparrotta A., Rapino D., et al. Insulin resistance and lung function in obese asthmatic pre-pubertal children. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2018; 31 (1): 45–51. <https://doi.org/10.1515/jpem-2017-0182>.
19. Al-Sharif F.M., Abd El-Kader S.M., Neamatallah Z.A., AlKhateeb A.M. Weight reduction improves immune system and inflammatory cytokines in obese asthmatic patients. *Afr Health Sci.* 2020; 20 (2): 897–902. <https://doi.org/10.4314/ahs.v20i2.44>.

REFERENCES

1. Abu Zahra M., Pessin J., Rastogi D. A clinician's guide to effects of obesity on childhood asthma and into adulthood. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2024; 18 (10): 759–775. <https://doi.org/10.1080/17476348.2024.2403500>.
2. Yacheykina N.A., Alimova I.L., Plutenko E.V. Features of the course of bronchial asthma in obese children. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy.* 2021; 20 (2): 188–195. <https://doi.org/10.37903/vsgma.2021.2.26>. (In Russ.)
3. Chichkova N.V., Gasparyan A.A., Gitel E.P., et al. Asthma in Overweight and Obese Patients: Assessment of Adipokine Profile with Different Fractions of Adipose Tissue. *Practical pulmonology.* 2019; 3: 4–9. (In Russ.)
4. Rastogi D. Pediatric obesity-related asthma: A prototype of pediatric severe non-T2 asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2020; 55 (3): 809–817. <https://doi.org/10.1002/ppul.24600>.
5. Shartanova N.V., Surovenko T.N., Glushkova Ye.F. Bronchial Asthma Combined with Obesity: Modern Understanding. *Effective pharmacotherapy.* 2015; 48 (2–3): 40–49. (In Russ.)
6. Hanh N.T.H., Trang D.T.N., Thu N.T.T., Tuyet L.T. Association between rs4994 variant in β 3-Adrenergic receptor and obesity in Vietnamese preschool-age children, independent of eating behaviors. *BMC Pediatr.* 2024; 24 (1): 594. <https://doi.org/10.1186/s12887-024-05073-7>.
7. Xie C., Hua W., Zhao Y., et al. The ADRB3 rs4994 polymorphism increases risk of childhood and adolescent overweight/obesity for East Asia's population: an evidence-based meta-analysis. *Adipocyte.* 2020; 9 (1): 77–86. <https://doi.org/10.1080/21623945.2020.1722549>.
8. Yang L.K., Tao Y.X. Physiology and pathophysiology of the β 3-adrenergic receptor. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2019; 161: 91–112. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2018.09.003>.
9. Oguri K., Tachi T., Matsuoka T. Visceral fat accumulation and metabolic syndrome in children: the impact of Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene. *Acta Paediatr.* 2013; 102 (6): 613–619. <https://doi.org/10.1111/apa.12149>.
10. Yilmaz R., Ateş Ö., Gül A., et al. Association Between Trp64arg Polymorphism of the β 3 adrenoreceptor Gene and Female Sex in Obese Turkish Children and Adolescents. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* 2019; 22 (5): 460–469. <https://doi.org/10.5223/pghn.2019.22.5.460>.
11. Kuo N.-W., Tung K.-Y., Tsai C.-H., et al. β 3-Adrenergic receptor gene modifies the association between childhood obesity and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134 (3): 731–733. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.03.018>.
12. Egorenkova N.P., Sorokina E.Yu., Pogozheva A.V., et al. Study of energy metabolism in individuals with Trp64Arg polymorphism of the β 3-adrenergic receptor gene. *Problems of Nutrition.* 2015; 84 (4): 97–104. (In Russ.)
13. Hara A., Nguyen P.M., Tsujiguchi H., et al. Effect of β 3-adrenergic receptor gene polymorphism and lifestyle on overweight Japanese rural residents: A cross-sectional study. *Obes Sci Pract.* 2021; 8 (2): 199–207. <https://doi.org/10.1002/osp4.560>
14. Isakova Z.T., Talaibekova E.T., Zhyrgalbekova B.Z., et al. Genegene interactions and the contribution of polymorphic loci of the KCNJ11, ADIPOQ, omentin, leptin, TCF7L2 and PPARg genes to the development of type 2 diabetes mellitus in the Kyrgyz population: a case-control genetic association study using MDR analysis. *Problems of Endocrinology.* 2018; 64 (4): 216–225. <https://doi.org/10.14341/probl8344>. (In Russ.)
15. Evseeva G.P., Telepneva R.S., Nagovitsyna E.B., et al. Intergenic interactions of ADRB2, ADRB3, FABP2 and PPARG genes in children with asthma associated with obesity. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration.* 2023; 89: 69–78. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-89-69-78>. (In Russ.)
16. Daghestani M., Daghestani M., Daghistani M., Eldali A., Hassan Z.K., Elamin M.H., Warsy A. ADRB3 polymorphism rs4994 (Trp64Arg) associates significantly with bodyweight elevation and dyslipidaemias in Saudis but not rs1801253 (Arg389Gly) polymorphism in ARDB1. *Lipids in Health and Disease.* 2018; 17: 58. <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0679-7>.
17. Aradillas-García C., Cruz M., Pérez-Luque E., Garay-Sevilla M.E., Malacara J.M., R A., Peralta J., Burguete-García A., Alegría-Torres J.A. Obesity is associated with the Arg389Gly ADRB1 but not with the Trp64Arg ADRB3 polymorphism in children from San Luis Potosí and León, México. *The Journal of Biomedical Research.* 2017; 31 (1): 40–46. <https://doi.org/10.7555/JBR.30.20150169>.
18. Di Filippo P., Scaparrotta A., Rapino D., de Giorgis T., Petrosino I., Attanasi M., Di Pillo S., Chiarelli F., Mohn A. Insulin resistance and lung function in obese asthmatic pre-pubertal children. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2018; 31 (1): 45–51. <https://doi.org/10.1515/jpem-2017-0182>.
19. Al-Sharif F.M., Abd El-Kader S.M., Neamatallah Z.A., AlKhateeb A.M. Weight reduction improves immune system and inflammatory cytokines in obese asthmatic patients. *Afr Health Sci.* 2020; 20 (2): 897–902. <https://doi.org/10.4314/ahs.v20i2.44>.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проводилось без участия спонсоров.

FUNDING SOURCES

This study was not sponsored.

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Евсеева Г. П. — разработка концепции, формальный анализ, подготовка текста, оценка и редактирование.

Супрун Е. Н. — проведение исследования, работа с данными, подготовка текста.

Телепнева Р. С. — проведение исследования, работа с данными.

Наговицына Е. Б. — проведение исследования, работа с данными.

Полтавченко А. Е. — формальный анализ, подготовка текста.

Ракицкая Е. В. — проведение исследования, работа с данными.

Супрун С. В. — проведение исследования, работа с данными.

Козлов В. К. — формальный анализ, подготовка текста.

Лебедько О. А. — управление, координация, планирование.

THE AUTHORS' CONTRIBUTION TO THE WORK

Galina P. Evseeva — conceptualization, formal analysis, visualization, writing — review & editing.

Evgeniy N. Suprun — formal analysis, investigation, visualization.

Regina S. Telepneva — investigation.

Elena B. Nagovitsina — investigation, visualization.

Alesya E. Poltavchenko — investigation.

Elena V. Rakitskaya — investigation.

Stefania V. Suprun — investigation.

Vladimir K. Kozlov — investigation, visualization, writing — original draft.

Olga A. Lebed'ko — investigation, visualization, writing — original draft.

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. Данное исследование было одобрено локальным Этическим комитетом Хабаровского филиала Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания — НИИ охраны материнства и детства (Протокол № 7 от 20.11.2018 г.).

ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE

The study was conducted in accordance with the requirements of the World Association of Medical Research Council Declaration of Helsinki “Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects” with amendments. This study was approved by the local Ethics Committee of the Khabarovsk branch of the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration — Research Institute of Maternal and Child Health (Protocol No. 7 dated 20.11.2018).

Оценка качества жизни детей, страдающих аллергическим ринитом

RAR — научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-4-40-49>

УДК 616.211-002-056.3-053.2

Дата поступления: 11.03.2024

Дата принятия: 15.05.2024

Дата публикации: 14.12.2024

**Тарасова Н. Е., Лебеденко А. А., Семерник О. Е., Косторная А.-А. А., Кабаченко Е. В., Рвачева А. А.***ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, Россия***Тарасова Наталья Евгеньевна** — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, ORCID ID: 0000-0003-1387-7760, e-mail: nataly-alex@mail.ru.**Лебеденко Александр Анатольевич** — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней № 2 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, ORCID ID: 0000-0003-4525-1500, e-mail: leb.rost@rambler.ru.**Семерник Ольга Евгеньевна** — д. м. н., доцент кафедры детских болезней № 2 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, ORCID ID: 0000-0002-3769-8014, e-mail: semernick@mail.ru.**Косторная Анастасия-Агата Андреевна** — студент педиатрического факультета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, ORCID ID: 0009-0006-2175-388X, e-mail: agata.kostornaya@yandex.ru.**Кабаченко Елена Вячеславовна** — студент педиатрического факультета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, ORCID ID: 0009-0008-0200-8715, e-mail: shotokan5577@gmail.com.**Рвачева Алина Алексеевна** — студент педиатрического факультета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, ORCID ID: 0009-0008-3634-1102, e-mail: alina.medwork@mail.ru.

Аннотация

Введение. Распространенность АР в России составляет 10–24%, с началом проявления болезни чаще всего в раннем детстве. АР представляет собой одно из наиболее распространенных аллергических заболеваний, которое значительно влияет на качество жизни детей, оказывая воздействие на их физическое здоровье, психоэмоциональное состояние, а также на социальные и учебные аспекты жизни.

Материалы и методы. Проанализированы результаты анкетирования 43 детей в возрасте от 6 до 17, которые обращались с обострением аллергического ринита. Для оценки качества жизни детей применяли тест SNOT-22.

Результаты. В ходе нашего исследования выявлено существенное ухудшение качества жизни у пациентов, страдающих аллергическим ринитом. Анализ показал, что наибольшее негативное воздействие на качество жизни пациентов с аллергическим ринитом оказывали выделения из носа (ринорея) — 27 (63%) исследуемых, заложенность носа — 19 (44%) человек, чихание — у 16 (37%) пациентов, кашель — у 15 (35%) больных, постназальное затекание — у 9 (21%) наблюдаемых. Эти симптомы оказывали значительное отрицательное влияние на физическое и психоэмоциональное состояние детей, а также на их социальную активность и учебную успеваемость.

Выводы. Гипоксия, вызванная нарушением нормальной вентиляции дыхательных путей, может негативно сказываться на функционировании головного мозга, приводя к снижению концентрации внимания, ухудшению памяти и когнитивной функции. Данные результаты подчеркивают важность комплексного подхода к лечению аллергического ринита у детей, который должен включать не только медикаментозное воздействие для устранения симптомов, но и образовательные программы для родителей и детей. Тест SNOT-22 является полезным инструментом в повседневной клинической практике для педиатров и аллергологов. Он может использоваться в качестве эффективного средства для динамического мониторинга как краткосрочных, так и отдаленных эффектов терапии данного заболевания.

Ключевые слова: аллергический ринит, качество жизни, SNOTT-22, дети

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Тарасова Н. Е., Лебеденко А. А., Семерник О. Е., Косторная А.-А. А., Кабаченко Е. В., Рвачева А. А. Оценка качества жизни детей, страдающих аллергическим ринитом. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2024; 4: 22 (4): 40–49. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-4-40-49>

Для корреспонденции:

Тарасова Наталья Евгеньевна, доцент кафедры пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

Адрес: 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.

E-mail: nataly-alex@mail.ru.

For correspondence:

Natalia Evgenievna Tarasova, Associate Professor, Department of Propae-
deutics of Children's Diseases, Rostov State Medical University.

Address: Nakhichevansky Lane, 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia.

E-mail: nataly-alex@mail.ru.

Assessment of quality of life in children with allergic rhinitis

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-4-40-49>

Date of receipt: 11.03.2024

Date of acceptance: 15.05.2024

Date of publication: 14.12.2024

Natalia E. Tarasova, Alexander A. Lebedenko, Olga E. Semernik, Anastasia-Agata A. Kostornaya, Elena V. Kabachenko, Alina A. Rvacheva

Rostov State Medical University, 344022, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevan lane, Russia

Natalia Evgenievna Tarasova — Cand. Sci., Associate Professor of Department of Propaedeutics Children's Diseases, Rostov State Medical University Russia, ORCID ID: 0000-0003-1387-7760, e-mail: nataly-alex@mail.ru.

Alexander Anatolyevich Lebedenko — Dr. Sci., Professor, head of Department of Children's Diseases № 2 of Rostov State Medical University, ORCID ID: 0000-0003-4525-1500, e-mail: leb.rost@rambler.ru.

Olga Evgenievna Semernik — Dr. Sci., Associate Professor of Department of Children's Diseases № 2, Rostov State Medical University, ORCID ID: 0000-0002-3769-8014, e-mail: semernick@mail.ru.

Anastasia-Agata Andreevna Kostornaya — student of the Pediatric Faculty of the Russian State Medical University, ORCID ID: 0009-0006-2175-388X, e-mail: agata.kostornaya@yandex.ru.

Elena Vyacheslavovna Kabachenko — student of the Pediatric Faculty of the Russian State Medical University, ORCID ID: 0009-0008-0200-8715, e-mail: shotokan5577@gmail.com.

Alina Alexeevna Rvacheva — student of the Pediatric Faculty of the Russian State Medical University, ORCID ID: 0009-0008-3634-1102, e-mail: alina.medwork@mail.ru.

Abstract

Introduction. Atopic rhinitis (AR) affects 10–24% of the population in Russia, often manifesting itself in early childhood. AR is as one of the most prevalent allergic diseases, significantly impacting children's quality of life, affecting their physical health, psychoemotional well-being, as well as social and educational aspects of life.

Materials and Methods. The study analyzed the responses from 43 children aged 6 to 17, presenting with exacerbations of allergic rhinitis. SNOT-22 test was used to assess the quality of life.

Results. The study identified a substantial deterioration in the quality of life among patients suffering from allergic rhinitis. The analysis revealed that nasal discharge (rhinorrhea) affected 27 (63%) of the participants, nasal congestion impacted 19 (44%) individuals, sneezing affected 16 (37%) patients, coughing affected 15 (35%) patients, and postnasal drip was observed in 9 (21%) of the participants. These symptoms significantly impacted the physical and psychoemotional well-being of children, as well as their social activity and academic performance.

Conclusions. Hypoxia, induced by impaired ventilation of the respiratory tract, can negatively affect brain function, leading to decreased attention span, memory impairment, and cognitive dysfunction. The study results highlight the importance of a comprehensive approach to treating allergic rhinitis in children, which should encompass not only pharmacological interventions to alleviate symptoms but also educational programs both for parents and children. The SNOT-22 test proves valuable in everyday clinical practice for pediatricians and allergists, serving as an effective tool for dynamic monitoring both short-term and long-term effects of this condition's therapy.

Keywords: allergic rhinitis, quality of life, SNOT-22, children

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

For citation: Tarasova N.E., Lebedenko A. A., Semernik O.E., Kostornaya A.-A. A., Kabachenko E.V., Rvacheva A. A. Assessment of quality of life in children with allergic rhinitis. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2024; 4: 22 (4): 40–49. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-4-40-49>

ВВЕДЕНИЕ

Одним из наиболее распространенных хронических заболеваний верхних дыхательных путей во всем мире является аллергический ринит (АР). Несмотря на успехи в понимании механизмов аллергического воспаления, симптомы АР в большинстве случаев не контролируются полностью современными методами лечения [1]. АР — это хроническое заболевание слизистой оболочки носа, в основе которого лежит IgE-опосредованное

аллергическое воспаление, возникающее в ответ на действие попадающих в организм аллергенов [1, 2]. В настоящее время наблюдается увеличение числа детей, страдающих аллергическими заболеваниями, особенно в промышленных регионах [3].

Распространенность аллергического ринита среди школьников в разных странах варьируется от 0,5 до 28%, но большая часть этих различий, вероятно, обусловлена диагностическими критериями

и выбранной возрастной группой, а также зависит от региона или степени урбанизации [4]. У детей в возрасте 6–7 лет средняя распространенность симптомов риноконъюнктивита составила 8,5%, и также наблюдались большие различия в распространенности симптомов между регионами, странами и центрами. Средняя общая распространенность симптомов риноконъюнктивита у детей в возрасте от 13 до 14 лет составила 14,6% (диапазон 1,0–45%) [5, 6, 7].

Чаще всего заболевание дебютирует в первой половине жизни. АР является предвестником и предрасполагающим фактором развития других респираторных заболеваний [1]. У 15–38% пациентов с АР выявляется бронхиальная астма [8]. Эта связь обусловлена общим механизмом развития заболеваний, представленным IgE-опосредованным аллергическим воспалением. Аллергены, попадая в организм, вызывают реакцию иммунной системы, которая может проявляться не только в слизистой оболочке носа, но и в дыхательных путях [9, 10, 11].

Также развитие заболевания с большой долей вероятности связано с ухудшением экологической обстановки, которая способствует снижению резистентности иммунной системы по отношению к действию аллергических факторов [12, 13]. Большое влияние на развитие аллергии оказывает генетическая предрасположенность организма к возникновению реакций гиперчувствительности [14, 15]. Следовательно, актуальность проблемы аллергического ринита у детей остается высокой и требует более тщательных исследований в научной сфере, так как оказывает прямое влияние на социальную жизнь, физическое и психическое здоровье [16].

Основные жалобы обычно представляют собой классические симптомы аллергического ринита: ринорея, чихание, зуд, реже — чувство жжения в носу, назальная обструкция, характерное дыхание ртом, сопение, храп, апноэ, изменение и гнусавость голоса.

К характерным симптомам относятся также «аллергические круги под глазами» — потемнение нижнего века и периорбитальной области, особенно при тяжелом хроническом течении процесса. Дополнительные симптомы могут включать кашель, снижение и отсутствие обоняния; раздражение, отечность, гиперемия кожи над верхней губой и у крыльев носа; носовые кровотечения вследствие форсированного отсмаркивания; боль в горле, покашливание, боль и треск в ушах, особенно при глотании; нарушение слуха [17].

Среди общих неспецифических симптомов, наблюдаемых при аллергическом рините, отмечают: слабость, недомогание, раздражительность, головную боль, повышенную утомляемость, нарушение концентрации внимания, нарушение сна, подавленное настроение, редко — повышение температуры [17].

АР представляет собой одно из наиболее распространенных аллергических заболеваний, которое значительно влияет на качество жизни детей, оказывая воздействие на их физическое здоровье, психоэмоциональное состояние, а также на социальные и учебные аспекты жизни [3, 18]. Важность изучения аллергического ринита у детей обусловлена не только высокой распространенностью заболевания и его влиянием на качество жизни, но и значительным социально-экономическим бременем, связанным с лечением и профилактикой данного заболевания. Наряду с непосредственными затратами на медицинскую помощь, аллергический ринит влечет за собой потерю учебных дней, снижение учебной успеваемости и производительности, что в совокупности негативно сказывается на обществе в целом.

Одним из инструментов оценки качества жизни может являться тест SNOT-22 (Sino-Nasal Outcome Test), валидированный для использования на русском языке [20]. Опросник может быть использован у детей с 6 лет. Создатели опросника допускают помощь родителей при ответе на вопросы [21]. Опросник был первоначально разработан и психометрически валидирован на английском языке [22] и оказался превосходящим 14 других опросников для оценки пациентов с хроническим риносинуситом благодаря своей надежности, валидности, скорости реагирования и простоте использования, а также его высокой достоверности. Из-за значимости SNOT-22 английская версия опросника была переведена на многие языки, среди них французский, чешский, русский, датский, иврит, марокканский, итальянский, испанский и другие. В последнее время SNOT-22 был оценен как инструмент прогнозирования множества состояний [23]. Схожесть клинической картины и симптомов хронического риносинусита с аллергическим риносинуситом позволяет использовать опросник и для исследуемого вида патологии. Ранее был разработан и валидирован опросник по качеству жизни пациентов с АР RQLQ. Опросник RQLQ оценивает тяжесть широкого спектра проявлений АР, таких как на-

рушение повседневной деятельности, снижение общего самочувствия и симптоматики, связанной с АР. Однако SNOT-22 более чем на 20% короче, чем RQLQ, что повышает удобство и снижает затраты времени для пациентов. SNOT-22 также оценивает симптомы, связанные с риносинуситом, в то время как RQLQ оценивает симптомы (например, глазные симптомы), которые не связаны с риносинуситом. SNOT-22 является эффективным инструментом для оценки пациентов с АР в клинических условиях по практическим соображениям, полезен для оценки качества жизни и контроля симптомов при АР, а также является надежным и отзывчивым при применении у пациентов с АР [24, 25, 26].

Важно отметить, что не все пациенты обращаются за медицинской помощью из-за экономических и социальных причин. Таким образом, стоит задача продемонстрировать серьезность аллергического ринита, который требует своевременной диагностики и медицинской помощи, независимо от социального статуса пациента [19].

Цель настоящего исследования: оценить качество жизни детей, страдающих аллергическим ринитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты анкетирования 43 детей в возрасте от 6 до 17 лет (девочек 18 человек, мальчиков 25), которые лечились в детском отделении клиники Ростовского государственного медицинского университета с обострением персистирующего сезонного аллергического ринита в июле, августе и сентябре 2023 г. Диагноз АР устанавливался на основании данных анамнеза, характерных клинических симптомов и определением титра специфических антител класса IgE к главному рекомбинантному аллергену пыльцы амброзии pAmb a 1.

Для оценки качества жизни детей применяли тест SNOT-22 (Sino-Nasal Outcome Test), валидированный для использования на русском языке [20]. Тест включает 22 пункта, охватывающих типичные симптомы заболеваний носа и околоносовых пазух, включая назальные (заложенность, выделения из носа), неназальные (головная боль, утомляемость) и психоэмоциональные аспекты (проблемы со сном, снижение концентрации внимания), что позволяет комплексно оценить влияние аллергического ринита на повседневную жизнь ребенка (таблица 1).

В ходе заполнения опросника пациентам предлагают оценить степень выраженности 22 типич-

ных симптомов заболеваний носа и околоносовых пазух по 6-балльной психометрической шкале Лайккерта, где 0 баллов соответствует минимальной выраженности симптома, а 5 — высокой активности. Каждый участник оценивается на основе суммы баллов, где максимальная сумма составляет 110, а минимальная — 0. Важным элементом теста является последняя колонка, где выделены пять преобладающих клинических симптомов, оказывающих наибольшее негативное влияние на качество жизни. Этот подход позволяет выявить ключевые аспекты заболеваний и их влияние на качество жизни пациентов.

Критериями включения в исследование были: возраст от 6 до 17 лет, возможность ребенком самостоятельно отвечать на вопросы анкеты, наличие симптомов аллергического ринита на момент исследования, отсутствие острой респираторной инфекции.

Статистический анализ был выполнен с использованием программного пакета Statistica (версия 10.0 от компании StatSoft, Inc.) и Microsoft Office Excel 2010 (корпорация Microsoft). Распределение значений признака не считалось отклоняющимся от нормального при значениях $p > 0,05$. Для сравнения двух независимых выборок при нормальном распределении признаков использовался t-критерий Стьюдента, а при отклонении от нормального распределения — критерий Манна — Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По результатам проведенного нами исследования было установлено, что средний балл общей суммы теста SNOT-22 у пациентов с аллергическим ринитом составил 38,2 (рис. 1).

Наиболее частые симптомы у пациентов с аллергическим ринитом были заложенность носа (выявлена у 37 испытуемых — 86%), чихание — у 27 человек (63%), выделения из носа — у 25 пациентов (58%), зуд в полости носа — у 21 ребенка (49%); храп появился у 9 наблюдаемых (21%). Помимо выше перечисленных симптомов редко выявлялись изменение голоса — у 4 человек (9%), снижение обоняния — у 4 исследуемых (9%), кашель и конъюнктивит — у 2 человек (5%) (рис. 2).

Достоверных различий между девочками и мальчиками в проявлениях аллергического ринита не выявлено ($p > 0,05$), за исключением изменения голоса: данный симптом у мальчиков регистрировался чаще ($p = 0,04$).

Таблица 1. Опросник качества жизни у пациентов с хроническим риносинуситом SNOT-22 (таблица автора)
Table 1. Quality of life questionnaire for patients with chronic rhinosinusitis SNOT-22 (author’s table)

Принимая решение, какой балл поставить, учитывайте степень выраженности симптома и частоту его возникновения. Пожалуйста, выберите нужную оценку и обведите ее.		Отсутствие проявлений	Очень незначительные	Легкие проявления	Проявления средней тяжести	Тяжелые проявления	Проявления «хуже не бывает»	Наиболее важные пункты (5)
1	Необходимость высмаркиваться	0	1	2	3	4	5	!
2	Чихание	0	1	2	3	4	5	!
3	Насморк	0	1	2	3	4	5	!
4	Кашель	0	1	2	3	4	5	!
5	Ощущение стекания отделяемого по задней стенке глотки	0	1	2	3	4	5	!
6	Густые выделения из носа	0	1	2	3	4	5	!
7	Заложенность ушей	0	1	2	3	4	5	!
8	Головокружение	0	1	2	3	4	5	!
9	Ушная боль	0	1	2	3	4	5	!
10	Лицевая боль	0	1	2	3	4	5	!
11	Трудность при засыпании	0	1	2	3	4	5	!
12	Ночные пробуждения	0	1	2	3	4	5	!
13	Нарушение ночного сна	0	1	2	3	4	5	!
14	Пробуждение без чувства отдыха	0	1	2	3	4	5	!
15	Утомляемость	0	1	2	3	4	5	!
16	Снижение работоспособности	0	1	2	3	4	5	!
17	Снижение концентрации	0	1	2	3	4	5	!
18	Неудовлетворенность/беспокойство/раздражительность	0	1	2	3	4	5	!
19	Снижение настроения	0	1	2	3	4	5	!
20	Чувство неловкости	0	1	2	3	4	5	!
21	Вкус, обоняние	0	1	2	3	4	5	!
22	Затруднение носового дыхания/Заложенность носа	0	1	2	3	4	5	!

Анализ влияния симптомов на качество жизни показал, что наибольшее негативное воздействие на качество жизни пациентов с аллергическим ринитом оказывали выделения из носа (ринорея) – 27 (63%) исследуемых ($p < 0,05$), заложенность носа – 19 (44%) человек ($p < 0,05$). Чихание, кашель и постназальное затекание слизи также существенно снижали качество жизни пациентов. Так, чихание значимо снижало качество жизни у 16 (37%) пациентов ($p < 0,05$), кашель – у 15 (35%) больных ($p < 0,05$), постназальное затекание – у 9 (21%) наблюдаемых ($p < 0,05$) (рис. 3).

Анализируя результаты нашего исследования, мы выявили, что аллергический ринит оказывает значительное негативное влияние на качество

жизни детей, что проявляется такими симптомами, как заложенность носа, чихание, выделения из носа и зуд. Эти симптомы не только ухудшают физическое состояние детей, но и влияют на их психоэмоциональное благополучие, учебную деятельность и социальное взаимодействие. Среди исследованных симптомов ринорея и заложенность носа, чихание, кашель и постназальное затекание были указаны как наиболее влияющие на снижение качества жизни.

Гипоксия, вызванная нарушением нормальной вентиляции дыхательных путей, может негативно сказываться на функционировании головного мозга, приводя к снижению концентрации внимания, ухудшению памяти и когнитивной функции.

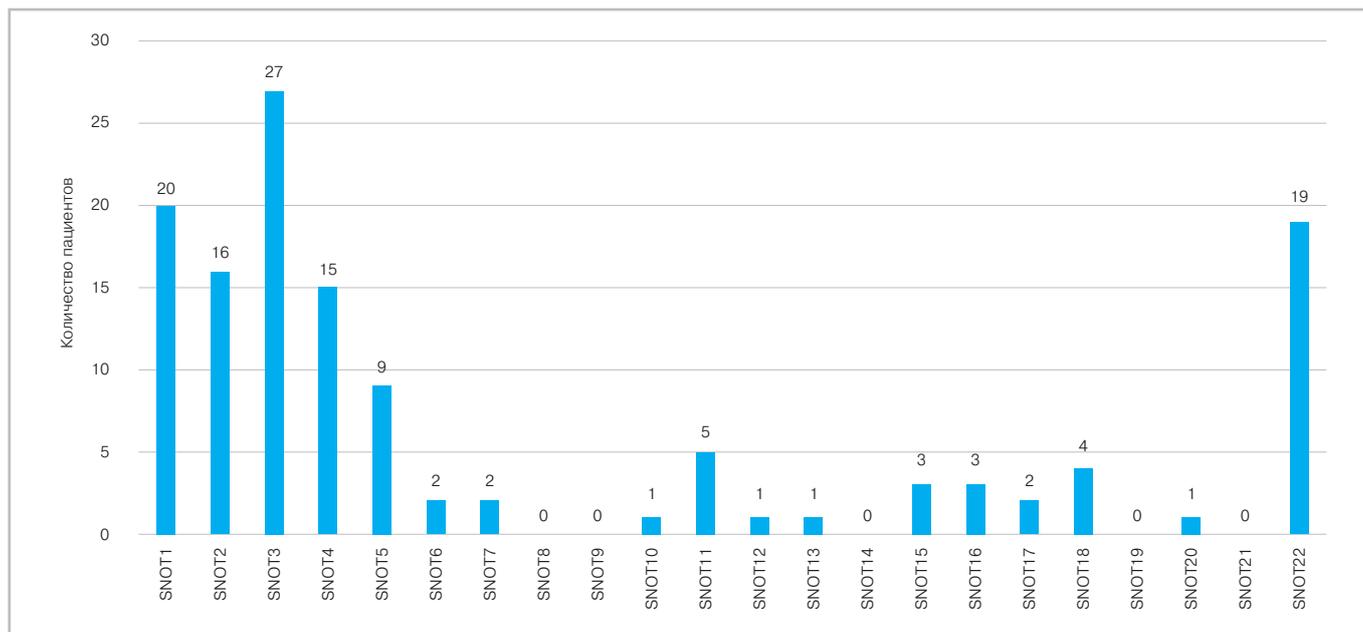


Рис. 1. Сравнительная оценка частоты встречаемости 22 симптомов у детей с аллергическим ринитом (илл. авт.)

Fig. 1. Comparative assessment of the frequency of occurrence of 22 symptoms in children with allergic rhinitis (ill. by the auth.)

Следует отметить, что дети особенно уязвимы к таким последствиям, поскольку их нервная система находится в стадии активного развития.

Хроническая заложенность носа у пациентов с аллергическим ринитом может приводить к нарушениям сна и апноэ во сне, что в сочетании с утомляемостью может вызывать системные эффекты, включая раздражительность, слабость, недомогание и снижение аппетита, задержку роста у подростков, приводящую к тяжелым последствиям. Кроме того, аллергический ринит может повлиять на социаль-

ную жизнь, успеваемость в школе и продуктивность, особенно у пациентов с тяжелым заболеванием.

Так, отмечались трудности засыпания у 5 пациентов (11,6%), утомляемость у 3 человек (6,9%), снижение работоспособности у 3 пациентов (6,9%) и раздражительность у 4 детей (9,3%).

Данные результаты подчеркивают важность комплексного подхода к лечению аллергического ринита у детей, который должен включать не только медикаментозное воздействие для устранения симптомов, но и образовательные програм-

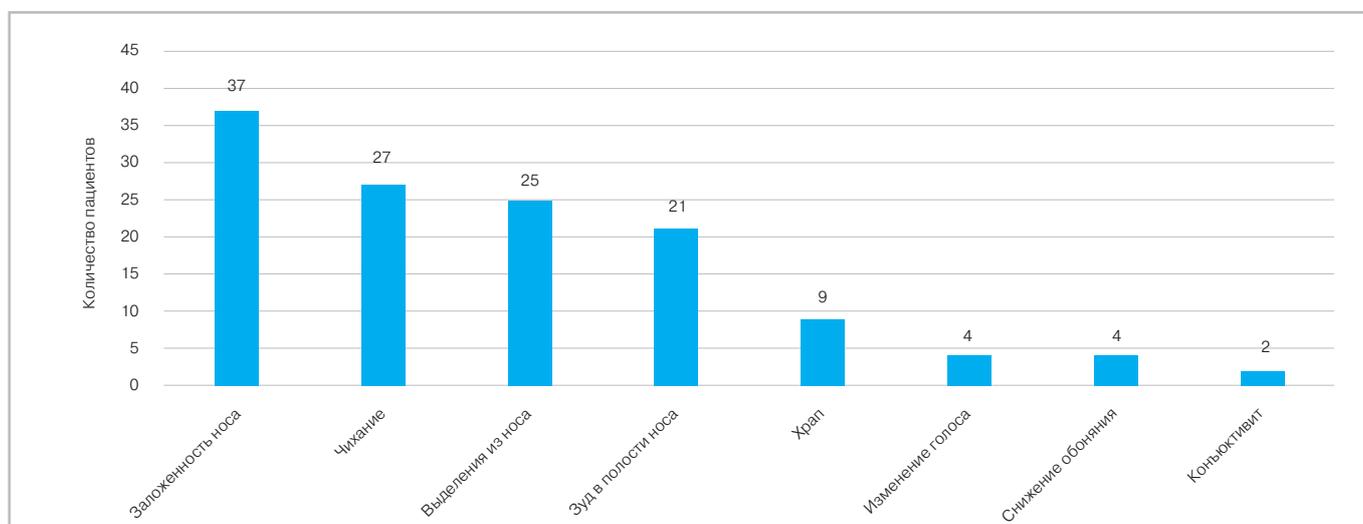


Рис. 2. Наиболее часто встречающиеся симптомы у детей с аллергическим ринитом (илл. авт.)

Fig. 2. Most commonly occurring symptoms in children with allergic rhinitis (ill. by the auth.)

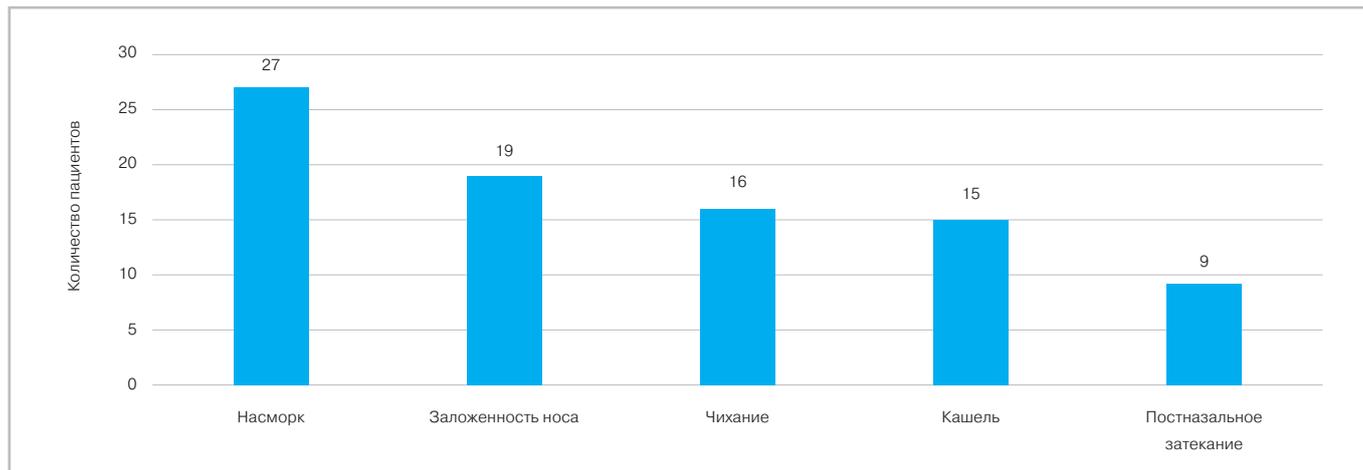


Рис. 3. Симптомы, оказывающие наибольшее негативное влияние на жизнь пациентов с аллергическим ринитом (илл. авт.)

Fig. 3. Symptoms with the greatest negative impact on the lives of patients with allergic rhinitis (ill. by the auth.)

мы для родителей и детей. Такой подход поможет улучшить общее качество жизни пациентов.

Отсутствие значительных различий в проявлениях аллергического ринита между девочками и мальчиками, за исключением изменения голоса, подчеркивает необходимость универсальных стратегий ведения пациентов, при этом следует учитывать индивидуальные особенности каждого ребенка.

В нашем исследовании мы выявили значительное ухудшение качества жизни у пациентов с АР. Установлено, что АР серьезно влияет на качество жизни пациентов, вызывая проблемы со сном, ухудшая работоспособность, успеваемость в учебе, а также затрудняя социальное взаимодействие. Это заболевание также прямо влияет на затраты на здравоохранение.

Проанализировав результаты нашего исследования и доступную литературу, мы пришли к выводу, что результаты сопоставимы с данными, представленными в крупных исследованиях [27, 28]. В этих работах показано, что клинические проявления болезни могут вызывать раздражительность у 6,31% пациентов и у 4,9% участников установлено депрессивное состояние, вызванное клиническими симптомами аллергии в носу [28]. Эти выводы подчеркивают важность учета психологических аспектов при диагностике и лечении АР, а также необходимость дальнейших исследований в этой области для более полного понимания влияния клинических симптомов на психическое здоровье пациентов.

Широкий спектр симптомов, способствующих ухудшению физического и психического самочувствия пациентов с АР, подчеркивает необходимость

повышенного внимания со стороны специалистов, работающих с данной патологией, с целью более детального изучения и дифференциации конкретных жалоб и степени влияния на качество жизни. Кроме диагностической ценности, знание влияния каждого клинического симптома на продуктивность пациентов также является важным в терапевтическом процессе, помогая разработать индивидуальный курс лечения и выбрать лекарственные препараты. Применение такого подхода позволит добиться более высоких результатов в лечении и улучшить качество жизни пациентов с АР.

SNOT-22 представляет собой приемлемый и современный метод оценки качества жизни в данной категории пациентов. Простота заполнения анкеты, в сочетании с ее информативностью, делает SNOT-22 полезным инструментом в повседневной клинической практике для педиатров и аллергологов. Он может использоваться в качестве эффективного средства для оценки результатов лечения, а также для динамического мониторинга как краткосрочных, так и отдаленных эффектов терапии данного заболевания. SNOT-22 эффективно отражает как положительные, так и отрицательные изменения в состоянии здоровья пациента, связанные с аллергическим ринитом, что делает его ценным инструментом для оценки эффективности лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аллергический ринит является серьезным заболеванием, требующим внимательного и комплексного подхода как со стороны медицинских специалистов, так и со стороны родителей и об-

разовательных учреждений, с целью минимизации его влияния на качество жизни детей и их будущее развитие. Результаты исследования говорят о том, что тест SNOT-22 является полезным инструментом в повседневной клиниче-

ской практике для педиатров и аллергологов. Он может использоваться в качестве эффективного средства для динамического мониторинга как краткосрочных, так и отдаленных эффектов терапии данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хаитов М.Р., Намазова-Баранова Л.С., Ильина Н.И., Курбачёва О.М., Bachert C., Hellings P.W., Pfaar O., Schünemann H.J., Wallace D., Bedbrook A., Czarlewski W., Bousquet J. ARIA 2019: алгоритмы оказания помощи при аллергическом рините в России. Российский аллергологический журнал. 2020; 17 (1): 7–22. <https://doi.org/10.36691/RAJ.2020.17.1.001>.
2. Трушенко Н.В. Аллергический ринит: современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение. Астма и аллергия. 2014; 1: 3–8.
3. Liu W., Zeng Q., Zeng Y. et al. Association between the genetic variants of base excision repair pathway genes and allergic rhinitis susceptibility in Chinese children. World Allergy Organ J. 2022; 15 (5): 100650. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2022.100650>.
4. Ellwood P., Asher M.I., Beasley R., Clayton T.O., Stewart A.W.; ISAAC Steering Committee. The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): phase three rationale and methods. Int J Tuberc Lung Dis. 2005; 9 (1): 10–16.
5. Ant K., Pearce N., Anderson H.R., Elwood P., Montefort S., Shah J. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood ISAAC Phase Three. Allergy. 2009; 64: 123–148.
6. Насунова А.Ю., Ненашева Н.М. К вопросу о сезонном аллергическом рините. Практическая аллергология. 2023; 1: 8–14.
7. Колтунцева И.В., Гайдук И.М., Сахно Л.В., Баирова С.В. Ведение детей с аллергическим ринитом в практике участкового педиатра. Медицинский совет. 2021; 17: 212–219.
8. Сидорович О.И., Луцк Л.В. Аллергический ринит с позиции аллерголога. Consilium Medicum. 2019; 3: 75–78.
9. Brożek J.L., Bousquet J., Agache I. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. J Allergy Clin Immunol. 2017; 4: 950–958.
10. Самсыгина Г.А. Аллергические болезни у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2019. — 272 с.
11. Крутихина С.Б., Яблокова Е.А. Аллергический ринит у детей: современный взгляд на терапию. Медицинский совет. 2020; 1: 127–130.
12. Аникушина А.К., Митрофанова Е.С. Экологические факторы окружающей среды и аллергия. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2013; 2: 7–14.
13. Choi E.J., Song K.B., Baek E.Y., et al. Combined effect of hygienic and polygenic risk scores in children with allergic rhinitis. Asian Pac J Allergy Immunol. Published online July 16, 2023. <https://doi.org/10.12932/AP-070123-1524>.
14. Каширская Е.И., Каширский А.В., Штепо М.В. Современные представления об аллергическом рините у детей. Астраханский медицинский журнал. 2021; 1: 32–45.
15. Wu X., Zhao S., Huang W., et al. Relationship between single nucleotide polymorphism of NOS2 gene and inheritance of allergic rhinitis in children. Front Genet. 2023; 14: 1126212. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1126212>.
16. Азизова К.Ш., Абдурахманова Н.Р., Курбанов А.Г. и др. Исследование коморбидности бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей. Международный научно-исследовательский журнал. 2023; 1: 69.
17. Клинические рекомендации. Аллергический ринит. Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов. Возрастная группа: дети/взрослые. — Год утверждения: 2020; 39 с.
18. Husain Q., Hoehle L., Phillips K. et al. The 22-Item Sinonasal Outcome Test as a Tool for the Assessment of Quality of Life and Symptom Control in Allergic Rhinitis. Am J Rhinol Allergy. 2020; 2: 209–216. <https://doi.org/10.1177/1945892419884789>.
19. Коркмазов М.Ю., Ленгина М.А., Дубинец И.Д. и др. Возможности коррекции отдельных звеньев патогенеза аллергического ринита и бронхиальной астмы с оценкой качества жизни пациентов. Медицинский совет. 2022; 4: 24–34.
20. Eisenbach N., Matot S., Nemet A., Sela E., Marshak T., Ronen O. Sino-nasal outcome test-22: Cross-cultural adaptation and validation in Russian speaking patients. Clin Otolaryngol. 2020; 45 (3): 350–356. <https://doi.org/10.1111/coa.13505>.
21. Feng A.Y., Kim M., Prince A.A., et al. Validation of a novel allergy-specific domain for the 22-item sino-nasal outcomes test. Otolaryngol Head Neck Surg. Published online December 13, 2023. <https://doi.org/10.1002/ohn.605>.
22. Hopkins C. et al (2009). Psychometric validity of the 22-item sinonasal outcome test. Clin Otolaryngol. 34 (5): 447–454.
23. Liu M., Liu J., Weitzel E.K., Chen P.G. The predictive utility of the 22-item sino-nasal outcome test (SNOT-22): A scoping review. Int Forum Allergy Rhinol. 2022 (1): 83–102. <https://doi.org/10.1002/alr.22888>.

24. Husain Q., Hoehle L., Phillips K., Caradonna D.S., Gray S.T., Sedaghat A.R. The 22-Item Sinonasal Outcome Test as a Tool for the Assessment of Quality of Life and Symptom Control in Allergic Rhinitis. *American Journal of Rhinology & Allergy*. 2020; 34 (2): 209–216. <https://doi.org/10.1177/1945892419884789>.
25. Speth M.M., Hoehle L.P., Phillips K.M., Caradonna D.S., Gray S.T., Sedaghat A.R. Treatment history and association between allergic rhinitis symptoms and quality of life. *Ir J Med Sci*. 2019; 188 (2): 703–710. <https://doi.org/10.1007/s11845-018-1866-2>.
26. Campbell A.P., Hoehle L.P., Phillips K.M., Caradonna D.S., Gray S.T., Sedaghat A.R. Depressed mood is associated with loss of productivity in allergic rhinitis. *Allergy*. 2018; 73 (5): 1141–1144. <https://doi.org/10.1111/all.13387>.
27. Schatz M. A survey of the burden of allergic rhinitis in the USA. *Allergy*. 2007; 62 (85): 9–16.
28. Bousquet P., Bousquet-Rouanet L., Co Minh H., et al. ARIA (Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma) classification of allergic rhinitis severity in clinical practice in France. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007; 143: 163–169.

REFERENCES

1. Khaitov M.R., Namazova-Baranova L.S., Il'ina N.I., Kurbacheva O.M., Bachert C., Hellings P.W., Pfaar O., Schünemann H.J., Wallace D., Bedbrook A., Czarlewski W., Bousquet J. 019 ARIA: care pathways for allergic rhinitis in Russia. *Russian Journal of Allergy*. 2020; 17 (1): 7–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RAJ.2020.17.1.001>.
2. Trushenko N.V. Allergic rhinitis: a modern view on pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Asthma and Allergy*. 2014; 1: 3–8. (In Russ.)
3. Liu W., Zeng Q., Zeng Y. et al. Association between the genetic variants of base excision repair pathway genes and allergic rhinitis susceptibility in Chinese children. *World Allergy Organ J*. 2022; 15 (5): 100650. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2022.100650>.
4. Ellwood P., Asher M.I., Beasley R., Clayton T.O., Stewart A.W.; ISAAC Steering Committee. The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): phase three rationale and methods. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005; 9 (1): 10–16.
5. Ant K., Pearce N., Anderson H.R., Elwood P., Montefort S., Shah J. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood ISAAC Phase Three. *Allergy*. 2009; 64: 123–148.
6. Nasunova A.Yu., Nenasheva N.M. The question of seasonal allergic rhinitis. *Practical Allergology*. 2023; 1: 8–14. (In Russ.)
7. Koltuntseva I.V., Gayduk I.M., Sakhno L.V., Bairova S.V. Management of children with allergic rhinitis in the practice of a local pediatrician. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021; 17: 212–219. (In Russ.)
8. Sidorovich O.I., Luss L.V. Allergic rhinitis from the perspective of an allergist. *Consilium Medicum*. 2019; 3: 75–78. (In Russ.)
9. Brożek J.L., Bousquet J., Agache I. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 4: 950–958.
10. Samsygina G.A. Allergic diseases in Children. Moscow: GEOTAR-Media. 2019. – 272 p. (In Russ.)
11. Krutikhina S.B., Yablokova E.A. Allergic rhinitis in children: a modern view of therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020; 1: 127–130. (In Russ.)
12. Anikushina A.K., Mitrofanova E.S. Environmental factors and allergy. *Allergology and immunology in pediatrics*. 2013; 2: 7–14. (In Russ.)
13. Choi E.J., Song K.B., Baek E.Y., et al. Combined effect of hygienic and polygenic risk scores in children with allergic rhinitis. *Asian Pac J Allergy Immunol*. Published online July 16, 2023. <https://doi.org/10.12932/AP-070123-1524>.
14. Kashirskaya E.I., Kashirskiy A.V., Shtepo M.V. Modern concepts of allergic rhinitis in children. *Astrakhan medical journal*. 2021; 1: 32–45. (In Russ.)
15. Wu X., Zhao S., Huang W., et al. Relationship between single nucleotide polymorphism of NOS2 gene and inheritance of allergic rhinitis in children. *Front Genet*. 2023; 14: 1126212. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1126212>.
16. Azizova K.Sh., Abdurakhmanova N.R., Kurbanov A.G., et al. A study of comorbidity of bronchial asthma and allergic rhinitis in children. *International Research Journal*. 2023; 1: 69. (In Russ.)
17. Clinical guidelines. Allergic rhinitis. Russian association of allergologists and clinical immunologists. – Age group: children/adults. Year of approval: 2020; 39 p. (In Russ.)
18. Husain Q., Hoehle L., Phillips K. et al. The 22-Item Sinonasal Outcome Test as a Tool for the Assessment of Quality of Life and Symptom Control in Allergic Rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2020; 2: 209–216. <https://doi.org/10.1177/1945892419884789>.
19. Korkmazov M.Yu., Lengina M.A., Dubinets I.D., et al. Opportunities for correction of individual links of the pathogenesis of allergic rhinitis and bronchial asthma with assessment of the quality of life of patients. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2022; 4: 24–34. (In Russ.)
20. Eisenbach N., Matot S., Nemet A., Sela E., Marshak T., Ronen O. Sino-nasal outcome test-22: Cross-cultural adaptation and validation in Russian speaking patients. *Clin Otolaryngol*. 2020; 45 (3): 350–356. <https://doi.org/10.1111/coa.13505>.
21. Feng A.Y., Kim M., Prince A.A., et al. Validation of a novel allergy-specific domain for the 22-item sino-nasal outcomes test. *Otolaryngol Head Neck Surg*. Published online December 13, 2023. <https://doi.org/10.1002/ohn.605>.

22. Hopkins C. et al (2009). Psychometric validity of the 22-item sinonasal outcome test. Clin Otolaryngol. 34 (5): 447–454.
23. Liu M., Liu J., Weitzel E.K., Chen P.G. The predictive utility of the 22-item sino-nasal outcome test (SNOT-22): A scoping review. Int Forum Allergy Rhinol. 2022 (1): 83–102. <https://doi.org/10.1002/alr.22888>.
24. Husain Q., Hoehle L., Phillips K., Caradonna D.S., Gray S.T., Sedaghat A.R. The 22-Item Sinonasal Outcome Test as a Tool for the Assessment of Quality of Life and Symptom Control in Allergic Rhinitis. American Journal of Rhinology & Allergy. 2020; 34 (2): 209–216. <https://doi.org/10.1177/1945892419884789>.
25. Speth M.M., Hoehle L.P., Phillips K.M., Caradonna D.S., Gray S.T., Sedaghat A.R. Treatment history and association between allergic rhinitis symptoms and quality of life. Ir J Med Sci. 2019; 188 (2): 703–710. <https://doi.org/10.1007/s11845-018-1866-2>.
26. Campbell A.P., Hoehle L.P., Phillips K.M., Caradonna D.S., Gray S.T., Sedaghat A.R. Depressed mood is associated with loss of productivity in allergic rhinitis. Allergy. 2018; 73 (5): 1141–1144. <https://doi.org/10.1111/all.13387>.
27. Schatz M. A survey of the burden of allergic rhinitis in the USA. Allergy. 2007; 62 (85): 9–16.
28. Bousquet P., Bousquet-Rouanet L., Co Minh H., et al. ARIA (Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma) classification of allergic rhinitis severity in clinical practice in France. Int Arch Allergy Immunol. 2007; 143: 163–169.

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Тарасова Н. Е. — разработка концепции, методология, проведение исследования, работа с данными, подготовка текста, создание и презентация опубликованной работы.

Лебеденко А. А. — консультации, управление, планирование и проведение научной работы.

Семерник О. Е. — разработка концепции, проверка, управление проектом, координация, планирование и проведение научной работы.

Косторная А.-А. А. — формальный анализ, подготовка, работа с данными.

Кабаченко Е. В. — подготовка текста, подготовка первоначального проекта (включая основной перевод).

Рвачева А. А. — визуализация.

AUTHOR CONTRIBUTIONS TO THE WORK

Natalia E. Tarasova — conceptualization, methodology, research data (including software code, where it is necessary for interpreting the data itself) for initial use and later re-use, data curation, writing, visualization.

Alexander A. Lebedenko — supervision, project administration.

Olga E. Semernik — conceptualization, validation, methodology, project administration.

Anastasia-Agata A. Kostornaya — investigation, formal analysis, data curation.

Elena V. Kabachenko — investigation, writing.

Alina A. Rvacheva — visualization.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования и публикации статьи.

FUNDING SOURCES

The authors declare the lack of sponsorship during the research and publication of the article.

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 одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (протокол № 13/22 от 8 сентября 2022 года).

ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE

This study was approved by the local ethics committee of Rostov State Medical University.

Бронхолегочная дисплазия у детей: клиничко-анамнестические аспекты полиморфизмов генов цитокинов

RAR — научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-4-50-62>

УДК 616.24-007.17:577.212:612.017.1

Дата поступления: 01.11.2024

Дата принятия: 05.12.2024

Дата публикации: 14.12.2024



Супрун С. В.¹, Абдулина Н. О.¹, Супрун Е. Н.^{1,2}, Наговицына Е. Б.¹, Пичугина С. В.¹, Сорвина Т. А.^{1,3}

¹ Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, 680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская, 49, корп. 1, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35, Россия

³ Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Перинатальный центр» Министерства здравоохранения Хабаровского края, 680028, г. Хабаровск, ул. Истомина 85, Россия

Супрун Стефания Викторовна — д. м. н., главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии Хабаровского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательского института охраны материнства и детства, ORCID ID: 0000-0001-6724-3654, e-mail: evg-suprun@yandex.ru.

Абдулина Наталья Олеговна — очный аспирант Хабаровского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательского института охраны материнства и детства, врач-педиатр, ORCID ID: 0000-0002-9594-6688, e-mail: nataha03.96@gmail.ru.

Супрун Евгений Николаевич — к. м. н., старший научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии Хабаровского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательского института охраны материнства и детства, врач-аллерголог-иммунолог; доцент кафедры госпитальной и факультетской педиатрии с курсом пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет», ORCID ID: 0000-0002-9594-6688, e-mail: evg-suprun@yandex.ru.

Наговицына Елена Борисовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник группы молекулярно-генетических методов исследования лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии Хабаровского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательского института охраны материнства и детства, ORCID ID: 0000-0002-0255-3202, e-mail: nebo59@yandex.ru.

Пичугина Сабина Вениаминовна — к. м. н., старший научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии Хабаровского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательского института охраны материнства и детства, врач-пульмонолог, e-mail: sabina41@mail.ru.

Сорвина Татьяна Афанасьевна — врач-педиатр, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Перинатальный центр» Министерства здравоохранения Хабаровского края, e-mail: iomid@yandex.ru.

Аннотация

Актуальность. Бронхолегочная дисплазия (БЛД) — хроническое диффузное паренхиматозное заболевание легких преимущественно у недоношенных детей с широким спектром факторов риска. В тканях незрелого легкого запускаются воспалительные реакции с повышенной продукцией цитокинов, которые контролируются генами-кандидатами и способствуют формированию БЛД.

Цель исследования: изучить клиничко-анамнестические аспекты полиморфизмов генов цитокинов IL-4, IL-6, IL-10, TNF α , регулирующих воспаление, как фактор предрасположенности развития БЛД у детей на примере Приамурского региона.

Для корреспонденции:

Супрун Стефания Викторовна, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии Хабаровского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательского института охраны материнства и детства.

Адрес: 680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская, 49, корп. 1, Россия.

E-mail: evg-suprun@yandex.ru.

For correspondence:

Stefaniya V. Suprun, Dr. Sci., Main Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration — Research Institute of Maternity and Childhood Protection.

Address: Voronezhskaya Str., 49/1, Khabarovsk, 680022, Russia.

E-mail: evg-suprun@yandex.ru.

Материалы и методы. Обследовано 80 детей, из них с БЛД — 58 (основная группа), без данного заболевания — 22 (группа сравнения). Проведен сбор клинико-anamnestических данных, определены однонуклеотидные полиморфизмы генов IL-4 (C589T), IL-6 (C174G), IL-10 (G1082A, C592A, C819T), TNF α (G308A) методом ПЦР в режиме real-time.

Результаты исследования. Показатели гестационного возраста, массы тела, оценки по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте у детей с БЛД были ниже, чем в группе сравнения. У пациентов с БЛД в 89,66% случаев выявлено наличие перенесенного респираторного дистресс-синдрома (РДС) в неонатальном периоде. При оценке частоты встречаемости полиморфных вариантов генов цитокинов выявлены различия: в основной группе генотип GA гена IL-10 (G1082A) определен статистически значимо реже, чем у в группе сравнения ($p < 0,05$). Отмечены тенденции у детей с БЛД при носительстве полиморфных вариантов следующих генов: IL-6 (C174G), IL-10 (G1082A), IL-10 (C819T), TNF α (G308A) — уменьшение массы тела при рождении; IL-10 (G1082A), IL-10 (C819T) — увеличение частоты РДС; IL-4 (C589T), IL-10 (G1082A), IL-10 (C819T), TNF α (G308A) — повышение длительности ИВЛ; IL-6 (C174G), IL-10 (C819T), (C592A) — возрастание продолжительности СРАР.

Выводы. В проведенном исследовании у детей с БЛД региона выявлены полиморфизмы генов цитокинов чаще IL-4 (C589T) — CC; IL-10 (G1082A) — GG, AA; IL-10 (C592A) — CC и реже встречающиеся IL-4 (C589T) — CT; IL-10 (G1082A) — GA; IL-10 (C592A) — CA. Отмеченные тенденции клинико-anamnestических данных и сведений о носительстве полиморфных вариантов генов цитокинов у детей с БЛД дают возможность разработать прогностические сценарии развития БЛД в неонатальном и постнатальном периодах.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, генетические полиморфизмы, цитокины, интерлейкины, дети

Конфликт интересов.

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

Для цитирования: Супрун С.В., Абдулина Н.О., Супрун Е.Н., Наговицына Е.Б., Пичугина С.В., Сорвина Т.А. Бронхолегочная дисплазия у детей: клинико-anamnestические аспекты полиморфизмов генов цитокинов. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2024; 22 (4): 50–62. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-4-50-62>

Bronchopulmonary dysplasia in children: clinical and anamnestic aspects of cytokine gene polymorphisms

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-4-50-62>

Date of receipt: 01.11.2024

Date of acceptance: 05.12.2024

Date of publication: 14.12.2024

Stefaniya V. Suprun¹, **Natalia O. Abdulina**¹, **Evgeniy N. Suprun**^{1,2}, **Elena B. Nagovitsina**¹, **Sabina V. Pichugina**¹, **Tatiana A. Sorvina**^{1,3}

¹ Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration — Research Institute of Maternity and Childhood Protection, 49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russia

² The Far Eastern State Medical University, 35 Muravyov-Amursky Str, Khabarovsk, 680000, Russia

³ Perinatal Center of Khabarovsk Krai Ministry of Public Health, 85 Istomina Str., Khabarovsk, 680028, Russia

Stefaniya V. Suprun — Dr. Sci., Main Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration — Research Institute of Maternity and Childhood Protection, ORCID ID: 0000-0001-6724-3654, e-mail: evg-suprun@yandex.ru.

Natalia O. Abdulina — Postgraduate student, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration — Research Institute of Maternity and Childhood Protection; Pediatrician, ORCID ID: 0000-0002-9594-6688, e-mail: nataha03.96@gmail.com.

Evgeniy N. Suprun — Cand. Sci., Senior Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration — Research Institute of Maternity and Childhood Protection; allergist-immunologist; associate Professor of the Department of hospital and faculty Pediatrics with a course of propaedeutic of children's diseases, The Far Eastern State Medical University, ORCID ID: 0000-0002-9594-6688, e-mail: evg-suprun@yandex.ru.

Elena B. Nagovitsina — Cand. Sci., Main staff scientist Research of the group of Molecular Genetic Diagnosis Group of Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration — Research Institute of Maternity and Childhood Protection, ORCID ID: 0000-0002-0255-3202, e-mail: iomid@yandex.ru.

Sabina V. Pichugina — Cand. Sci., Pulmonologist, Senior Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration — Research Institute of Maternity and Childhood Protection, e-mail: sabina41@mail.ru.

Tatiana A. Sorvina — Pediatrician, Perinatal Center of Khabarovsk Krai, e-mail: iomid@yandex.ru.

Abstract

Introduction. Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is a chronic diffuse parenchymal lung disease mainly in premature infants with a wide range of risk factors. In the tissues of the immature lung, inflammatory reactions are triggered with increased production of cytokines, which are controlled by candidate genes and contribute to the formation of BPD.

The aim of the study was to study the clinical and anamnestic aspects of polymorphisms of cytokine genes IL-4, IL-6, IL-10, TNF α , regulating inflammation, as a predisposition factor for the development of BPD in children on the example of the Amur region.

Material and methods. 80 children were examined, 58 of them with BPD (the main group), 22 without this disease (the comparison group). Clinical and anamnestic data were collected, single nucleotide polymorphisms of IL-4 (C589T), IL-6 (C174G), IL-10 (G1082A, C592A, C819T), TNF α (G308A) genes were determined by Real-time PCR.

Results. Indicators of gestational age, body weight, and Apgar scores at the 1st and 5th minutes in children with BPD were lower than in the comparison group. In patients with BPD, 89.66% of cases revealed the presence of respiratory distress syndrome (RDS) in the neonatal period. When assessing the frequency of occurrence of polymorphic variants of cytokine genes, differences were revealed: in the main group, the GA genotype of the IL-10 gene (G1082A) was determined statistically significantly less frequently than in the comparison group ($p < 0.05$). Trends were noted in children with BPD with polymorphic variants of the following genes: IL-6 (C174G), IL-10 (G1082A), IL-10 (C819T), TNF α (G308A) – decrease in birth weight; IL-10 (G1082A), IL-10 (C819T) – increase RDS frequencies; IL-4 (C589T), IL-10 (G1082A), IL-10 (C819T), TNF α (G308A) – increased duration of ventilation; IL-6 (C174G), IL-10 (C819T), (C592A) – increased duration of CPAP.

Conclusions. In the conducted study, cytokine gene polymorphisms were detected in children with BPD in the region more often IL-4 (C589T) – CC; IL-10 (G1082A) – GG, AA; IL-10 (C592A) – CC and less frequently IL-4 (C589T) – CT; IL-10 (G1082A) – GA; IL-10 (C592A) – CA. The noted trends in clinical and anamnestic data and information on the carriage of polymorphic variants of cytokine genes in children with BPD make it possible to develop prognostic scenarios for the development of BPD in the neonatal and postnatal periods.

Keywords: bronchopulmonary dysplasia, genetic polymorphisms, cytokines, interleukins, children

Conflict of interest.

The authors declare no conflict of interest.

For citation: Suprun S.V., Abdulina N.O., Suprun E.N., Nagovitsina E.B., Pichugina S.V., Sorvina T.A. Bronchopulmonary dysplasia in children: clinical and anamnestic aspects of cytokine gene polymorphisms. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2024; 22 (4): 50–62. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-4-50-62>

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) является хроническим диффузным паренхиматозным заболеванием легких, развивается преимущественно у недоношенных новорожденных в исходе респираторного дистресс-синдрома (РДС) или недоразвития легких [1]. В настоящее время БЛД встречается, как правило, у детей, родившихся раньше 30–32 недель гестации и с массой тела при рождении менее 1200 г [2]. Среди детей с диагностированной БЛД 75% приходится на младенцев с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении [3]. БЛД – наиболее часто встречающееся хроническое заболевание легких у детей на первом году жизни и второе по частоте хроническое заболевание легких после бронхиальной астмы у детей старше года [4].

БЛД – полиэтиологическое и мультифакторное заболевание. Течение патологического процесса в респираторном тракте у недоношенных детей может быть стимулировано или усилено множеством пре- и постнатальных факторов риска, и определяется степенью воспалительной реакции в легком. К значимым факторам относят низкий гестационный возраст, очень низкую массу тела (ОНМТ) и ЭНМТ при рождении, незре-

лость системы сурфактанта у недоношенных детей [5, 6]. Большая роль отводится генетической предрасположенности к развитию БЛД [7, 8, 9]. Среди других важных перинатальных факторов выделяют задержку внутриутробного роста (ЗВУР) плода [10], курение [11], внутриутробные и перинатальные инфекции [12, 13], а также использование агрессивных факторов респираторной поддержки (масочная и эндотрахеальная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) в комплексе с неинвазивной вентиляцией и оксигенотерапией, высокие максимальные значения параметров ИВЛ и длительное их воздействие, использование несинхронизированных алгоритмов) [14].

Исследователи отводят значительную роль воспалению как ключевому фактору, инициирующему многообразие нарушений в легких и формирование БЛД [15, 16]. Полученные в различных экспериментальных моделях результаты описывают, что инфекционное повреждение, токсичность кислорода и искусственная вентиляция легких вызывают характерные патологические особенности БЛД с искажением альвеолярного и сосудистого роста [17, 18]. Развивается воспа-

лительная реакция в ткани незрелого легкого, которое усугубляется повышенной выработкой активных форм кислорода. Запускаются провоспалительные реакции с избыточной продукцией цитокинов, в том числе интерлейкин-1 β (IL-1 β), интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-8 (IL-8) и фактор некроза опухоли- α (TNF α), в то время как снижается количество противовоспалительных цитокинов, например интерлейкина-10 (IL-10) [19]. По данным Старевской С. В., продемонстрировано, что в течение 2–7 лет у больных БЛД сохраняются признаки хронического нейтрофильно-лимфоцитарного воспаления слизистой оболочки бронхов и повреждения мерцательного эпителия [20].

Большое количество исследований направлено на поиск патогенетической связи и возможной роли в формировании БЛД генов-кандидатов, влияющих на развитие и созревание легких, воспаление, фиброз, ангиогенез, окислительный стресс или репарацию легочной ткани [21–26]. Результаты противоречивы и требуют уточнения возможных механизмов генетической предрасположенности.

С учетом большого многообразия факторов, влияющих на незрелые легкие и увеличивающих риск развития БЛД, остаются не полностью уточненными механизмы формирования заболевания и влияние цитокиновой дисрегуляции, в том числе генетических маркеров.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ — изучить клинико-anamnestические аспекты полиморфизмов генов цитокинов IL-4 (C589T), IL-6 (C174G), IL-10 (G1082A, C592A, C819T), TNF α (G308A), регулирующих воспаление, как фактор предрасположенности развития БЛД у детей на примере Приамурского региона.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе Хабаровского филиала ФГБНУ ДНЦ ФПД НИИ Омид в клинико-диагностическом отделении и лаборатории комплексных методов исследований бронхолегочной и перинатальной патологии проведено когортное ретро- и проспективное исследование 97 детей с БЛД в 2 этапа в период с января 2022 года по сентябрь 2024 года.

1 этап — сбор анамнестических данных и клиническое обследование детей с БЛД при первичном обращении методом сплошной выборки,

формирование группы для дальнейшего более углубленного обследования. Критерии включения в основную группу: установленный диагноз БЛД по данным выписки из родильного дома или осмотра пульмонолога, возраст детей на момент проведения исследования до 3 лет жизни, подписанное информированное согласие родителя / законного представителя на обследование. В группу сравнения вошли дети, не имеющие БЛД и других заболеваний бронхолегочной системы. Критериями исключения из исследования являлось наличие у ребенка декомпенсированной, тяжелой сопутствующей патологии, в том числе пороков развития, гемодинамически значимых врожденных пороков сердца, тяжелого поражения центральной нервной системы.

2 этап — в обследование включено 58 детей с БЛД из 97 наблюдавшихся и 22 ребенка группы сравнения. Для анализа частоты встречаемости полиморфизмов генов цитокинов проведено определение IL-4 (C589T), IL-6 (C174G), IL-10 (G1082A, C592A, C819T), TNF α (G308A) с использованием «Набора реагентов для выявления полиморфизмов в геноме человека методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с электрофоретической схемой детекции результата «SNP-ЭКСПРЕСС» (Москва). Для экстракции ДНК использовали набор реагентов для экспресс-выделения из Buccal swab соскоба «ДНК-БС-экспресс» (Москва), для амплификации нуклеиновых кислот — наборы ООО «НПФ «Литех» (Москва). Результаты учитывались в режиме real-time на приборе CFX Bio-Rad (США). Математическая обработка данных проведена с использованием программ Microsoft Excel, STATISTICA 10.0. Количественные показатели оценивались на соответствие нормальному распределению с использованием критерия Колмогорова — Смирнова. Количественные признаки в случае нормального распределения представляли в виде $M \pm SD$ (M — среднее значение количественного признака, SD — стандартное отклонение среднего); качественные — в виде абсолютного значения и относительного числа; при отклонении распределения от нормального — в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей ($LQ1$ — $UQ3$). Различия между группами устанавливали при помощи критерия χ^2 (качественные), критерия Стьюдента (T -критерия) и Манна — Уитни

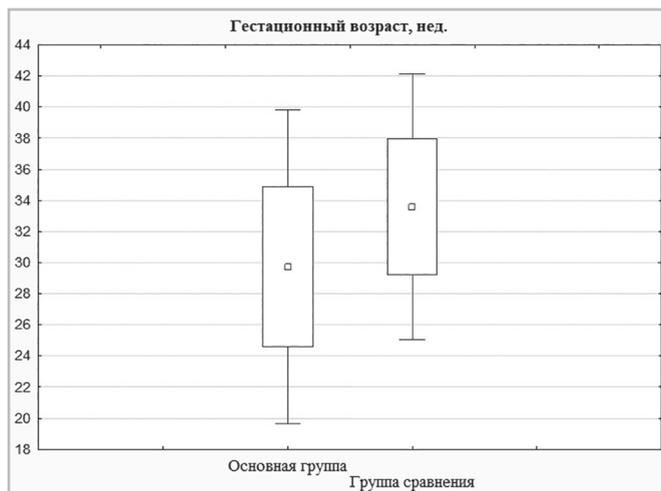


Рис. 1. Показатели гестационного возраста у детей с БЛД (иллюстрация автора)

Fig. 1. Gestation age indicators in children with BPD (illustration by the author)

ПРИМЕЧАНИЕ: P — РАЗЛИЧИЯ В СРАВНЕНИИ С ДЕТЬМИ БЕЗ БЛД (КРИТЕРИЙ МАННА — УИТНИ)

NOTE: P — DIFFERENCES COMPARED TO CHILDREN WITHOUT BPD (MANN — WHITNEY TEST)

(U-test) (количественные). Уровень значимости межгрупповых различий принимали менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Соответственно дизайну исследования оценены ретроспективные клинические данные неонатального периода и получены следующие результаты. Включенные в исследование дети отличались по гестационному возрасту (основная группа — 28,0 (26–31) недели; группа сравнения — 37,0 (33–38) недели, $p = 0,00000008$) (рис. 1). Среди детей с БЛД родились преждевременно 80,8%, в срок 19,2%. В группу сравнения было взято недоношенных детей 68,2%, доношенных — 31,8%.

Значение массы тела при рождении у детей в основной группе были статистически значимо меньше $1337,55 \pm 738,38$ г по сравнению с детьми группы сравнения $2457,55 \pm 852,3$ г ($p = 0,000001$) (рис. 2), что соответствовало гестационному возрасту.

По гендерному признаку группы не имели различий (основная группа — 60,34% мальчики, 39,66% девочки; группа сравнения — 62,5% мальчики, 37,5% девочки, $p > 0,05$). Отмечено, что у детей основной группы новая (постсурфактантная) форма БЛД встречалась значительно чаще (84,48%) по сравнению с классической (15,52%). Показатели оценки по шкале Апгар на 1-й минуте

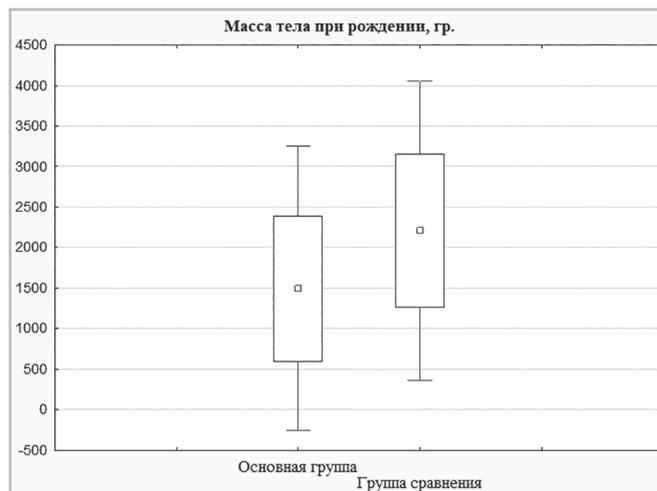


Рис. 2. Показатели массы тела при рождении у детей с БЛД (иллюстрация автора)

Fig. 2. Birth weight indicators in children with BPD (illustration by the author)

ПРИМЕЧАНИЕ: P — РАЗЛИЧИЯ В СРАВНЕНИИ С ДЕТЬМИ БЕЗ БЛД (КРИТЕРИЙ МАННА — УИТНИ)

NOTE: P — DIFFERENCES COMPARED TO CHILDREN WITHOUT BPD (MANN — WHITNEY TEST)

жизни у детей с БЛД ниже — 4,0 балла (3,0–6,0), чем у детей без развившейся в дальнейшем БЛД — 8,0 балла (7,0–8,0) ($p < 0,01$). На 5-й минуте жизни так же имеются статистически значимые различия между группами 6,0 (5,0–7,0) против 9,0 (8,0–9,0) соответственно ($p < 0,01$).

Среди неонатальных предикторов формирования и развития БЛД выделяют внутриутробную пневмонию, тяжелый РДС, варианты респираторной поддержки (с положительным давлением в дыхательных путях методом СРАР (Continuous Positive Airway Pressure), длительную ИВЛ) и (или) потребность в дотации кислорода [27].

По нашим данным, РДС у новорожденных в анамнезе выявлено у 89,66% в группе детей с БЛД и 25,0% у детей группы сравнения ($p < 0,005$). В основной группе 58,62% детей перенесли воспалительный инфекционный процесс в легких, из них 38,24% в сочетании с инфекционными очагами другой локализации (некротический энтероколит — 72,73%, инфекция мочевыводящих путей — 18,18%, острый миокардит — 9,09%). Манifestная форма врожденной цитомегаловирусной инфекции диагностирована у 3,45% детей, которая клинически проявлялась желтухой, спленомегалией, подтверждалась лабораторными изменениями (повышение трансаминаз,

Таблица 1. Частота встречаемости (%) различных вариантов полиморфизмов генов у детей с БЛД (таблица автора)
Table 1. Frequency of occurrence (%) of different variants of gene polymorphisms in children with BPD (author's table)

Ген	Генотип	Основная группа, n = 58	Группа сравнения, n = 22	p
IL-4 (C589T) rs2243250	CC	60,0	42,9	0,09
	CT	30,0	47,6	0,075
	TT	10,0	9,5	0,474
IL-6 (C174G) rs1800795	CC	52,0	47,6	0,364
	CG	28,0	33,3	0,324
	GG	22,0	19,0	0,386
IL-10 (G1082A) rs1800896	GG	24,0	13,6	0,157
	GA	32,0	54,5	0,035
	AA	44,0	31,8	0,164
IL-10 (C592A) rs1800872	CC	64,0	50,0	0,130
	CA	26,0	36,4	0,183
	AA	10,0	13,6	0,325
IL-10 (C819T) rs1800871	CC	59,1	64,7	0,326
	CT	36,4	29,4	0,281
	TT	4,5	5,9	0,399
TNF α (G308A) rs1800629	GG	82,0	77,3	0,321
	GA	16,0	13,6	0,397
	AA	2,0	9,1	0,830

гипербилирубинемия) и выделением ДНК вируса в крови и моче в первые три недели жизни ребенка. Отдельно стоит выделить 10,34% детей, перенесших септический процесс с поражением легких и кишечника, с проявлениями полиорганной недостаточности или септического шока, и сформировавших в дальнейшем БЛД. В группе сравнения структура инфекционного процесса распределилась следующим образом: 16,67% — врожденная пневмония; 8,33% — энтероколит; 4,17% — неонатальная инфекция мочевыводящих путей; 4,17% — воспаление без явного клинического очага.

Респираторная поддержка в объеме ИВЛ проводилась у 75,86% детей, сформировавших БЛД, из них 65,9% в дальнейшем были переведены на СРАР. Среди группы сравнения статистически значимо меньшее количество детей находилось на ИВЛ — 12,5% или СРАР — 12,5% ($p < 0,00005$). Продолжительность ИВЛ составляла в основной группе 7,5 (0,71–24,0) суток, в группе сравнения — 0,21 (0–2,0) суток ($p = 0,000003$).

Незрелые легкие у недоношенных детей подвергаются воздействию респираторной поддержки и дотации высоких концентраций кислорода для стабилизации газообмена, что провоцирует гипероксическое повреждение эпителия альвеол на фоне незрелости антиок-

сидантных систем и усугубляет воспалительный процесс [28]. При окислительном и клеточном повреждении, которое развивается в еще несформированном легком, происходит продукция провоспалительных цитокинов и хемотаксических факторов. В недавнем отечественном исследовании продемонстрировано снижение концентрации IL-4 у детей с БЛД в период от 1 суток жизни до 37–40 недель постконцептуального возраста и повышение IL-8 в этот же период времени относительно детей без БЛД [29]. В опубликованных данных описано повышение концентрации IL-1 β , IL-6, IL-8 и снижение уровня IL-10 в сыворотке и аспирате трахеи у недоношенных детей с респираторными нарушениями и с установленным в дальнейшем диагнозом БЛД [30, 31].

С учетом этих данных большой интерес представляет влияние генетических полиморфизмов сигнальных молекул иммунной системы как фактор, влияющий на регуляцию цитокинов с последующей склонностью развития БЛД. Нами проведено определение однонуклеотидных полиморфизмов генов IL-4 (C589T), IL-6 (C174G), IL-10 (G1082A, C592A, C819T), TNF α (G308A) (табл. 1).

Выявлены различия в частоте встречаемости полиморфных вариантов G1082A гена IL-

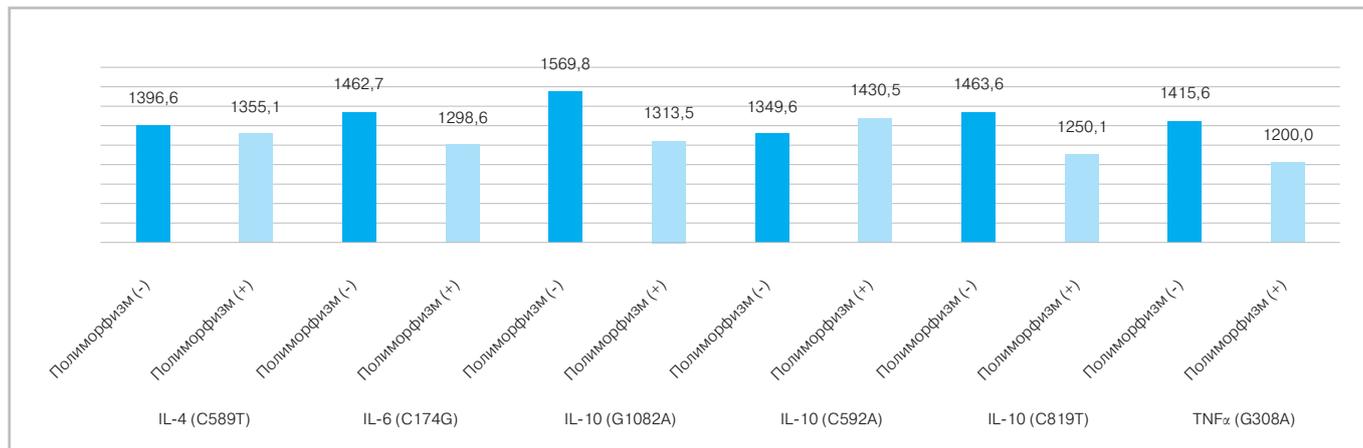


Рис. 3. Масса тела (г) при рождении у детей с БЛД при наличии и отсутствии полиморфизмов генов цитокинов (иллюстрация автора)

Fig. 3. Birth weight (g) in children with BPD in the presence and absence of cytokine gene polymorphisms (illustration by the author)

10. В основной группе генотип GA выявлен статистически значимо реже, чем у в группе сравнения ($p < 0,05$). При сравнении полиморфизмов C589T гена IL-4, C174G гена IL-6, C592A и C819T гена IL-10, G308A гена TNF α не выявлено различий между группами. Однако можно отметить, что при БЛД функциональный генотип CC гена IL-4 встречается в 1,4 раза чаще, а гетерозиготный генотип CT гена IL-4 в 1,6 раза реже. При наличии практически одинаковой встречаемости при БЛД функционального генотипа CC гена IL-6 есть некоторые различия в частоте мутантных генотипов: гетерозиготный вариант CG в 1,2 раза меньше, гомозиготный вариант GG в 1,2 раза

чаще. При БЛД функциональный генотип GG гена IL-10 встречается в 1,7 раза чаще, а мутантный гомозиготный, считающийся наиболее функционально низким, вариант AA гена IL-10 – в 1,4 раза больше. Мутантный генотип AA гена TNF α в 4,5 раза больше у детей без БЛД.

При рассмотрении клинико-анамнестических данных в соответствии с генетическими полиморфизмами генов цитокинов выявлена тенденция к уменьшению массы тела при рождении у детей с БЛД при носительстве полиморфных вариантов аллелей (гомо- и гетерозиготные генотипы) генов: IL-6 (C174G), IL-10 (G1082A), IL-10 (C819T), TNF α (G308A) (рис. 3).

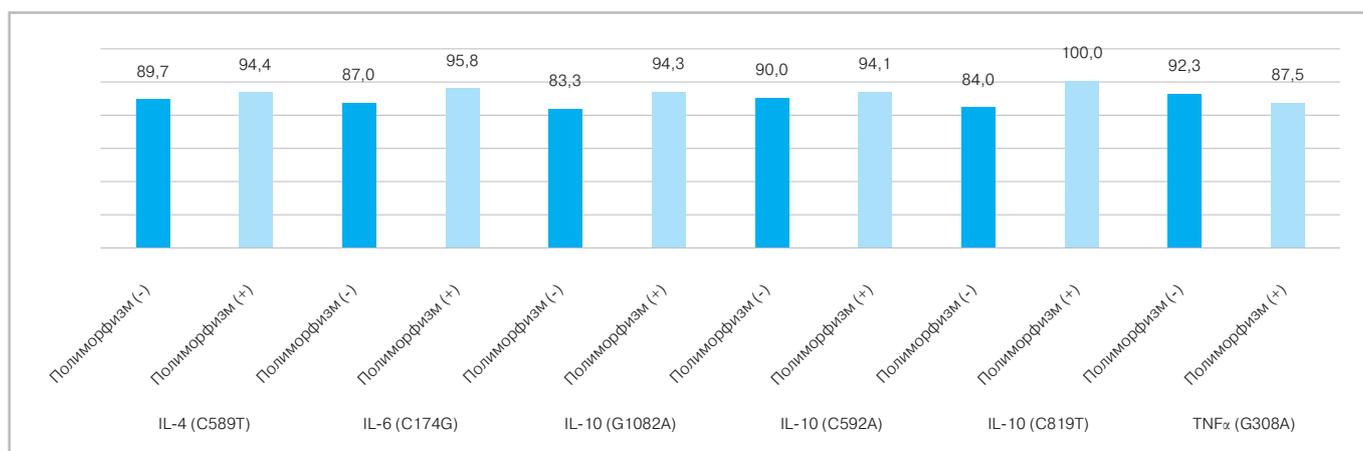


Рис. 4. Частота встречаемости РДС (%) у детей с БЛД в зависимости от полиморфизмов генов цитокинов (иллюстрация автора)

Fig. 4. The incidence of RDS (%) in children with BPD depends on the polymorphisms of cytokine genes (illustration by the author)

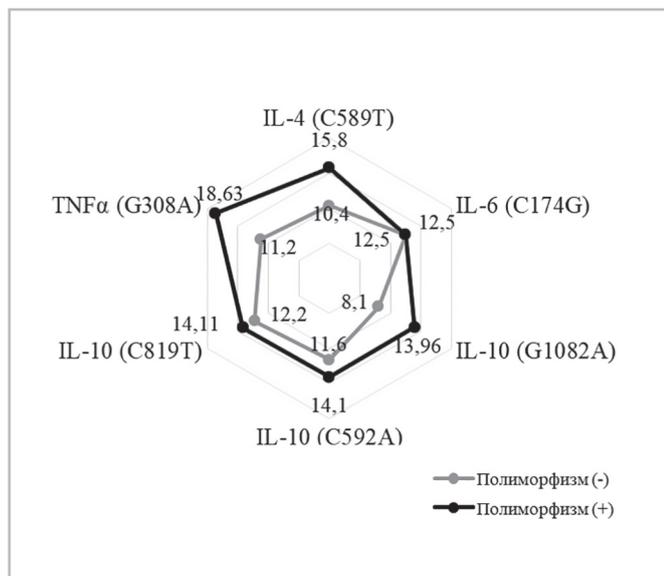


Рис. 5. Продолжительность ИВЛ (сутки) у детей с БЛД при наличии и отсутствии полиморфизмов генов цитокинов (иллюстрация автора)

Fig. 5. Duration of ventilation (day) in children with BPD in the presence and absence of cytokine gene polymorphisms (illustration by the author)

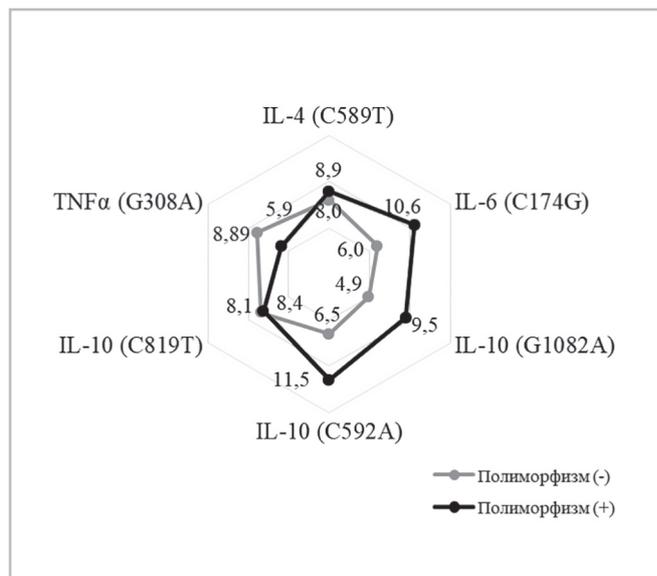


Рис. 6. Продолжительность CPAP (сутки) у детей с БЛД при наличии и отсутствии полиморфизмов генов цитокинов (иллюстрация автора)

Fig. 6. Duration of CPAP (day) in children with BPD in the presence and absence of cytokine gene polymorphisms (illustration by the author)

Важным предиктором развития БЛД следует считать респираторный дистресс-синдром — тяжелое расстройство бронхолегочной системы у недоношенных новорожденных, детерминированное незрелостью и несостоятельностью легочной ткани, а также первичным дефицитом сурфактанта, проявляющееся острой дыхательной недостаточностью и угнетением жизненно важных функций организма в разной степени [32]. Проведена оценка частоты перенесенного РДС у наблюдаемых нами детей в зависимости от наличия полиморфизмов генов, определяемых в данной работе (рис. 4). Отмечена тенденция к увеличению частоты РДС у детей с БЛД при носительстве полиморфных аллелей (гомо- и гетерозиготные генотипы) генов: IL-10 (G1082A), IL-10 (C819T).

При анализе продолжительности респираторной поддержки детям с БЛД и генетических полиморфизмах изучаемых цитокинов (рис. 5, 6) выявлено увеличение длительности ИВЛ у детей при носительстве полиморфных аллелей (гомо- и гетерозиготные генотипы) генов: IL-4 (C589T), IL-10 (G1082A), IL-10 (C819T), TNFα (G308A) и продолжительности CPAP при носительстве функционально сниженных генотипов IL-6 (C174G), IL-10 (C819T), (C592A).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

БЛД — это заболевание, возникающее в результате сочетания множества эндогенных и экзогенных факторов в ante- и постнатальный период. Оно тесно связано с воспалением дыхательных путей. К факторам риска формирования и развития БЛД относятся генетические полиморфизмы, контролирующие экспрессию цитокинов — регуляторов воспалительного процесса в легочной ткани.

Нами получены определенные клинико-анамнестические данные у детей, проживающих в Приамурье, с БЛД и без данной патологии, подтверждающие результаты исследования ряда авторов. Но впервые у детей с БЛД региона выявлены полиморфизмы чаще IL-4 (C589T) — CC; IL-10 (G1082A) — GG, AA; IL-10 (C592A) — CC и реже встречающиеся IL-4 (C589T) — CT; IL-10 (G1082A) — GA; IL-10 (C592A) — CA, что позволяет рассматривать эти гены как гены-кандидаты формирования и развития БЛД. Отмечена тенденция к уменьшению массы тела при рождении у детей с БЛД, имеющих полиморфные варианты аллелей (гомо- и гетерозиготные генотипы) генов: IL-6 (C174G), IL-10 (G1082A), IL-10 (C819T), TNFα (G308A). У пациентов-носителей полиморфных аллелей (гомо- и гетерозиготные генотипы) генов:

IL-10 (G1082A), IL-10 (C819T), страдающих БЛД, обнаружена тенденция к увеличению частоты РДС. При анализе продолжительности респираторной поддержки детям с БЛД и генетических полиморфизмах изучаемых цитокинов выявлено увеличение длительности ИВЛ у детей при наличии полиморфных аллелей (гомо- и гетерозиготные генотипы) ге-

нов: IL-4 (C589T), IL-10 (G1082A), IL-10 (C819T), TNF α (G308A) — и продолжительности СРАР при носительстве функционально сниженных генотипов IL-6 (C174G), IL-10 (C819T, C592A).

Полученные нами данные дают возможность разработать прогностические сценарии развития БЛД в неонатальный и постнатальный периоды.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхолегочная дисплазия. Клинические рекомендации. Союз педиатров России. 2024.
2. Овсянников Д.Ю., Геппе Н.А., Малахов А.Б., Дегтярев Д.Н. Бронхолегочная дисплазия. Монография. Москва, 2020. 176 с.
3. Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В., Жесткова М.А., Кршеминская И.В., Ашерова И.К., Украинцев С.Е., Межинский С.С. Неонатальная пульмонология. Монография. Москва, 2022. 168 с.
4. Савва Н.Н., Овсянников Д.Ю., Жесткова М.А., Петрова Н.А., Горев В.В., Халед М., Нгуен Б.В., Савва Ю.В., Карпова А.Л. Тяжелая бронхолегочная дисплазия: медицинское сопровождение на дому. Монография. Москва, 2020. 122 с.
5. Stoll B.J., Hansen N.I., Bell E.F., Walsh M.C., Carlo W.A., Shankaran S., Laptook A.R., Sánchez P.J., Van Meurs K.P., Wyckoff M. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993–2012. *Obstetric Anesthesia Digest*. 2016; 36 (2): 76–77. <https://doi.org/10.1097/01.aoa.0000482610.95044.1b>.
6. Bersani I., Speer C.P., Kunzmann S. Surfactant proteins A and D in pulmonary diseases of preterm infants. *Expert review of anti-infective therapy*. 2012; 10 (5): 573–584. <https://doi.org/10.1586/eri.12.34>.
7. Bhandari V., Bizzarro M.J., Shetty A., Zhong X., Page G.P., Zhang H., Ment L.R., Gruen J.R. Neonatal Genetics Study Group. Familial and genetic susceptibility to major neonatal morbidities in preterm twins. *Pediatrics*. 2006; 117 (6): 1901–1906. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1414>.
8. Lavoie P.M., Pham C., Jang K.L. Heritability of bronchopulmonary dysplasia, defined according to the consensus statement of the national institutes of health. *Pediatrics*. 2008; 122 (3): 479–485. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2313>.
9. Пожарищенская В.К., Давыдова И.В., Савостьянов К.В., Намазова-Баранова Л.С., Павлинова Е.Б., Пушков А.В. Генетическая детерминация формирования бронхолегочной дисплазии: за и против. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (1): 24–32. doi: 10.15690/pf.v14i1.1698.
10. Bose C., Van Marter L.J., Laughon M., O'Shea T.M., Allred E.N., Karna P., Ehrenkranz R.A., Boggess K., Leviton A.; Extremely Low Gestational Age Newborn Study Investigators. Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation. *Pediatrics*. 2009; 124 (3): 450–458. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-3249>.
11. González-Luis G.E., van Westering-Kroon E., Villamor-Martinez E., Huizing M.J., Kilani M.A., Kramer B.W., Villamor E. Tobacco smoking during pregnancy is associated with increased risk of moderate/severe bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Pediatrics*. 2020; 28 (8): 160. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00160>.
12. Lall A., Prendergast M., Greenough A. Risk factors for the development of bronchopulmonary dysplasia: the role of antenatal infection and inflammation. *Expert review of respiratory medicine*. 2007; 1 (2): 247–254. <https://doi.org/10.1586/17476348.1.2.247>.
13. Guo X., Ma D., Li R., Zhang R., Guo Y., Yu Z., Chen C. Association between viral infection and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *European journal of pediatrics*. 2024; 183 (7): 2965–2981. <https://doi.org/10.1007/s00431-024-05565-9>.
14. Межинский С.С., Шилова Н.А., Харламова Н.В., Чаша Т.В., Андреев А.В. Роль агрессивных факторов респираторной поддержки в формировании бронхолегочной дисплазии у глубококонедоношенных новорожденных. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2019; 7 (1): 12–20. <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2019-11002>.
15. Leroy S., Caumette E., Waddington C., Hébert A., Brant R., Lavoie P.M. A time-based analysis of inflammation in infants at risk of bronchopulmonary dysplasia. *The Journal of Pediatric*. 2018; 192 (1): 60–65. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.09.011>.
16. Oak P., Pritzke T., Thiel I., Koschlig M., Mous D.S., Windhorst A., Jain N., Eickelberg O., Foerster K., Schulze A., Goepel W., Reicherzer T., Ehrhardt H., Rottier R.J., Ahnert P., Gortner L., Desai T.J., Hilgendorff A. Attenuated PDGF signaling drives alveolar and microvascular defects in neonatal chronic lung disease. *EMBO Molecular Medicine*. 2017; 9 (11): 1504–1520. <https://doi.org/10.15252/emmm.201607308>.

17. Choi Y., Rekers L., Dong Y., Holzfurtner L., Goetz M.J., Shahzad T., Zimmer K.P., Behnke J., Behnke J., Bellusci S., Ehrhardt H. Oxygen toxicity to the immature lung-part I: pathomechanistic understanding and preclinical perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22 (20): 11006. <https://doi.org/10.3390/ijms222011006>.
18. Hilgendorff A., Reiss I., Ehrhardt H., Eickelberg O., Alvira C.M. Chronic lung disease in the preterm infant. Lessons learned from animal models. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2014; 50 (2): 233–245. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2013-0014TR>.
19. Holzfurtner L., Shahzad T., Dong Y., Rekers L., Selting A., Staude B., Lauer T., Schmidt A., Rivetti S., Zimmer K.P., Behnke J., Bellusci S., Ehrhardt H. When inflammation meets lung development-an update on the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Molecular and Cellular Pediatrics*. 2022; 9 (1): 7. <https://doi.org/10.1186/s40348-022-00137-z>.
20. Старевская С.В. Бронхолегочная дисплазия у детей (факторы риска формирования, клинико-рентгенологические особенности различной степени тяжести заболевания): автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2001.
21. Ambalavanan N., Cotten C.M., Page G.P., Carlo W.A., Murray J.C., Bhattacharya S., Mariani T.J., Cuna A.C., Faye-Petersen O.M., Kelly D., Higgins R.D.; Genomics and cytokine subcommittees of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Integrated genomic analyses in bronchopulmonary dysplasia. *The Journal of Pediatric*. 2015; 166 (3): 531–537.e13. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.09.052>.
22. Wang H., St. Julien K.R., Stevenson D.K., Hoffmann T.J., Witte J.S., Lazzaroni L.C., Krasnow M.A., Quaintance C.C., Oehlert J.W., Jelliffe-Pawlowski L.L., Gould J.B., Shaw G.M., O’Brodivich H.M. A genome-wide association study (GWAS) for bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2013; 132 (2): 290–297. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0533>.
23. Winters A.H., Levan T.D., Vogel S.N., Chesko K.L., Pollin T.I., Viscardi R.M. Single nucleotide polymorphism in toll-like receptor 6 is associated with a decreased risk for ureaplasma respiratory tract colonization and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Aug; 32 (8): 898–904. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31828fc693>.
24. Huusko J.M., Karjalainen M.K., Mahlman M., Haataja R., Kari M.A., Andersson S., Toldi G., Tammela O., Rämetsä M., Lavoie P.M., Hallman M. Gen-BPD Study Group. A study of genes encoding cytokines (IL6, IL10, TNF), cytokine receptors (IL6R, IL6ST), and glucocorticoid receptor (NR3C1) and susceptibility to bronchopulmonary dysplasia. *BMC medical genetics*. 2014; 15:120. <https://doi.org/10.1186/s12881-014-0120-7>.
25. Пожарищенская В.К. Генетические предикторы формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей. *Российский педиатрический журнал*. 2019; 22 (5): 297.
26. Межинский С.С., Шилова Н.А., Чаша Т.В., Фетисова И.Н., Харламова Н.В., Ратникова С.Ю., Фетисов Н.С. Полиморфизм генов системы детоксикации у глубоко недоношенных новорожденных с бронхолегочной дисплазией. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018; 63 (10): 658–660. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-10-658-660>.
27. Мурсалова З.Ш. Предикторы бронхолегочной дисплазии у детей грудного возраста, родившихся с низкой массой тела. *European journal of biomedical and life sciences*. 2020; 4: 9–14. <https://doi.org/10.29013/ELBLS-20-4-9-14>.
28. Kumar V.H.S, Wang H., Nielsen L. Short-term perinatal oxygen exposure may impair lung development in adult mice. *Biol Res*. 2020 Nov 10; 53 (1): 51. <https://doi.org/10.1186/s40659-020-00318-y>. PMID: 33168088; PMCID: PMC7654066.
29. Чистякова Г.Н., Устьянцева Л.С., Ремизова И.И., Рюмин В.Е. Клинико-иммунологические факторы риска формирования бронхолегочной дисплазии тяжелой степени у детей с экстремально низкой массой тела. *Проблемы репродукции*. 2022; 28 (1): 106–114. <https://doi.org/10.17116/repro202228011106>.
30. Köksal N., Kayik B., Çetinkaya M., Özkan H., Budak F., Kiliç Ş., Canitez Y., Oral B. Value of serum and bronchoalveolar fluid lavage pro- and anti-inflammatory cytokine levels for predicting bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *European Cytokine Network*. 2012; 23 (2): 29–35. <https://doi.org/10.1684/ecn.2012.0304>.
31. Aghai Z.H., Saslow J.G., Mody K., Eydelman R., Bhat V., Stahl G., Pyon K., Bhandari V. IFN- and IP-10 in tracheal aspirates from premature infants: relationship with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric Pulmonology*. 2013; 48 (1): 8–13. <https://doi.org/10.1002/ppul.22540>.
32. Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В., Ашерова И.К., Беляшова М.А., Болибок А.М., Кравчук Д.А., Дегтярева Е.А. Пульмонология новорожденных: проблемы и решения. *Неонатология: Новости. Мнения. Обучение*. 2016; 4 (14): 39–54.

REFERENCES

1. Bronchopulmonary dysplasia. Clinical recommendations. The Union of Pediatricians of Russia. 2024. (In Russ.)
2. Ovsyannikov D.Y., Geppe N.A., Malahova A.B., Degtyarev D.N. Bronchopulmonary dysplasia Monograph. Moscow, 2020. 168 p. (In Russ.)

3. Ovsyannikov D.Y., Boitsova E.V., Zhestkova M.A., Krsheminskaya I.V., Asherova I.K., Ukraintsev S.E., Mezhinskii S.S. Neonatal pulmonology. Monograph. Moscow, 2020. 168 p. (In Russ.)
4. Savva N.N., Ovsyannikov D.Yu., Zhestkova M.A., Petrova N.A., Gorev V.V., Khaled M., Nguen B.V., Savva Yu.V., Karpova A.L. Severe bronchopulmonary dysplasia: medical support at home. Monograph. Moscow, 2020. 176 p. (In Russ.)
5. Stoll B.J., Hansen N.I., Bell E.F., Walsh M.C., Carlo W.A., Shankaran S., Laptook A.R., Sánchez P.J., Van Meurs K.P., Wyckoff M. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993–2012. *Obstetric Anesthesia Digest*. 2016; 36 (2): 76–77. <https://doi.org/10.1097/01.aoa.0000482610.95044.1b>.
6. Bersani I., Speer C.P., Kunzmann S. Surfactant proteins A and D in pulmonary diseases of preterm infants. Expert review of anti-infective therapy. 2012; 10 (5): 573–584. <https://doi.org/10.1586/eri.12.34>.
7. Bhandari V., Bizzarro M.J., Shetty A., Zhong X., Page G.P., Zhang H., Ment L.R., Gruen J.R. Neonatal Genetics Study Group. Familial and genetic susceptibility to major neonatal morbidities in preterm twins. *Pediatrics*. 2006; 117 (6): 1901–1906. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1414>.
8. Lavoie P.M., Pham C., Jang K.L. Heritability of bronchopulmonary dysplasia, defined according to the consensus statement of the national institutes of health. *Pediatrics*. 2008; 122 (3): 479–485. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2313>.
9. Pozharishchenskaya V.K., Davydova I.V., Savostianov K.V., Namazova-Baranova L.S., Pavlinova E.B., Pushkov A.V. Genetic Determination of Bronchopulmonary Dysplasia Formation: Pros and Cons. *Pediatricheskaya farmakologiya [Pediatric pharmacology]*. 2017; 14 (1): 24–32. <https://doi.org/10.15690/pf.v14i1.1698>. (In Russ.)
10. Bose C., Van Marter L.J., Laughon M., O’Shea T.M., Allred E.N., Karna P., Ehrenkranz R.A., Boggess K., Leviton A. Extremely Low Gestational Age Newborn Study Investigators. Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation. *Pediatrics*. 2009; 124 (3): 450–458. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-3249>.
11. González-Luis G.E., van Westering-Kroon E., Villamor-Martinez E., Huizing M.J., Kilani M.A., Kramer B.W., Villamor E. Tobacco smoking during pregnancy is associated with increased risk of moderate/severe bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Pediatrics*. 2020; 28 (8): 160. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00160>.
12. Lall A., Prendergast M., Greenough A. Risk factors for the development of bronchopulmonary dysplasia: the role of antenatal infection and inflammation. Expert review of respiratory medicine. 2007; 1 (2): 247–254. <https://doi.org/10.1586/17476348.1.2.247>.
13. Guo X., Ma D., Li R., Zhang R., Guo Y., Yu Z., Chen C. Association between viral infection and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *European journal of pediatrics*. 2024; 183 (7): 2965–2981. <https://doi.org/10.1007/s00431-024-05565-9>.
14. Mezhinsky S.S., Shilova N.A., Kharlamova N.V., Chasha T.V., Andreev A.V. The role of aggressive factors of respiratory support in the formation of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Neonatology: News, Opinions, Training]*. 2019; 7 (1): 12–20. <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2019-11002>. (In Russ.)
15. Leroy S., Caumette E., Waddington C., Hébert A., Brant R., Lavoie P.M. A time-based analysis of inflammation in infants at risk of bronchopulmonary dysplasia. *The Journal of Pediatric*. 2018; 192 (1): 60–65. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.09.011>.
16. Oak P., Pritzke T., Thiel I., Koschlig M., Mous D.S., Windhorst A., Jain N., Eickelberg O., Foerster K., Schulze A., Goepel W., Reicherzer T., Ehrhardt H., Rottier R.J., Ahnert P., Gortner L., Desai T.J., Hilgendorff A. Attenuated PDGF signaling drives alveolar and microvascular defects in neonatal chronic lung disease. *EMBO Molecular Medicine*. 2017; 9 (11): 1504–1520. <https://doi.org/10.15252/emmm.201607308>.
17. Choi Y., Rekers L., Dong Y., Holzfurtner L., Goetz M.J., Shahzad T., Zimmer K.P., Behnke J., Behnke J., Bellusci S., Ehrhardt H. Oxygen toxicity to the immature lung-part I: pathomechanistic understanding and preclinical perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22 (20): 11006. <https://doi.org/10.3390/ijms222011006>.
18. Hilgendorff A., Reiss I., Ehrhardt H., Eickelberg O., Alvira C.M. Chronic lung disease in the preterm infant. Lessons learned from animal models. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2014; 50(2): 233–245. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2013-0014TR>.
19. Holzfurtner L., Shahzad T., Dong Y., Rekers L., Selting A., Staude B., Lauer T., Schmidt A., Rivetti S., Zimmer K.P., Behnke J., Bellusci S., Ehrhardt H. When inflammation meets lung development—an update on the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Molecular and Cellular Pediatrics*. 2022; 9 (1): 7. <https://doi.org/10.1186/s40348-022-00137-z>.
20. Starevskaya S.V. Bronchopulmonary dysplasia in children (risk factors for the formation, clinical and radiological features of various degrees of severity of the disease): abstract of PhD thesis. Sankt-Peterburg, 2001. (In Russ.)
21. Ambalavanan N., Cotten C.M., Page G.P., Carlo W.A., Murray J.C., Bhattacharya S., Mariani T.J., Cuna A.C., Faye-Petersen O.M., Kelly D., Higgins R.D. Genomics and cytokine subcommittees of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health

- and human development neonatal research network. Integrated genomic analyses in bronchopulmonary dysplasia. *The Journal of Pediatric*. 2015; 166 (3): 531–537e13. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.09.052>.
22. Wang H., St. Julien K.R., Stevenson D.K., Hoffmann T.J., Witte J.S., Lazzaroni L.C., Krasnow M.A., Quaintance C.C., Oehlert J.W., Jelliffe-Pawlowski L.L., Gould J.B., Shaw G.M., O’Brodivich H.M. A genome-wide association study (GWAS) for bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2013; 132 (2): 290–297. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0533>.
 23. Winters AH, Levan TD, Vogel SN, Chesko KL, Pollin TI, Viscardi RM. Single nucleotide polymorphism in toll-like receptor 6 is associated with a decreased risk for ureaplasma respiratory tract colonization and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Aug; 32 (8): 898–904. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31828fc693>.
 24. Huusko J.M., Karjalainen M.K., Mahlman M., Haataja R., Kari M.A., Andersson S., Toldi G., Tammela O., Rämetsä M., Lavoie P.M., Hallman M. Gen-BPD Study Group. A study of genes encoding cytokines (IL6, IL10, TNF), cytokine receptors (IL6R, IL6ST), and glucocorticoid receptor (NR3C1) and susceptibility to bronchopulmonary dysplasia. *BMC medical genetics*. 2014; 15: 120. <https://doi.org/10.1186/s12881-014-0120-7>.
 25. Pozharishchenskaya V.K. Genetic predictors of the formation of bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *Russian Pediatric Journal*. 2019; 22 (5): 297. (In Russ.)
 26. Mezhinskij S.S., Shilova N.A., Chasha T.V., Fetisova I.N., Harlamova N.V., Ratnikova S.Yu., Fetisov N.S. The polymorphism of detoxification genes system genes in very preterm infants. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika [Russian Clinical Laboratory Diagnostics]*. 2018; 63 (10): 658–660. <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-10-658-660>. (In Russ.)
 27. Mursalova Z.Sh. Predictors of bronchopulmonary dysplasia in infants with low birth weight *European journal of biomedical and life sciences*. 2020; 4: 9–14. <https://doi.org/10.29013/elbls-20-4-9-14>. (In Russ.)
 28. Kumar V.H.S., Wang H., Nielsen L. Short-term perinatal oxygen exposure may impair lung development in adult mice. *Biological Research*. 2020; 53 (1): 51. <https://doi.org/10.1186/s40659-020-00318-y>.
 29. Chistyakova G.N., Ustyantseva L.S., Remizova I.I., Ryumin V.E. Clinical and immunological risk factors for the formation of severe bronchopulmonary dysplasia in children with extremely low body weight. *Problemy Reproduktivnoy [Russian Journal of Human Reproduction]*. 2022; 28 (1): 106–114. <https://doi.org/10.17116/repro202228011106>. (In Russ.)
 30. Köksal N., Kayık B., Çetinkaya M., Özkan H., Budak F., Kiliç Ş., Canitez Y., Oral B. Value of serum and bronchoalveolar fluid lavage pro- and anti-inflammatory cytokine levels for predicting bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *European Cytokine Network*. 2012; 23 (2): 29–35. <https://doi.org/10.1684/ecn.2012.0304>.
 31. Aghai Z.H., Saslow J.G., Mody K., Eydelman R., Bhat V., Stahl G., Pyon K., Bhandari V. IFN- γ and IP-10 in tracheal aspirates from premature infants: relationship with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric Pulmonology*. 2013; 48 (1): 8–13. <https://doi.org/10.1002/ppul.22540>.
 32. Ovsyannikov D.Y., Boytsova E.V., Asherova I.K., Belyashova M.A., Bolibok A.M., Kravchuk D.A., Degtyareva E.A. Neonatal pulmonology: problems and solutions. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Neonatology: News, Opinions, Training]*. 2016; 4 (14): 39–54. (In Russ.)

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования и публикации статьи.

FUNDING SOURCES

The authors declare the lack of sponsorship during the research and publication of the article.

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Супрун С. В. — разработка концепции, формальный анализ, подготовка текста — оценка и редактирование.

Абдулина Н. О. — проведение исследования, работа с данными, подготовка текста.

Супрун Е. Н. — формальный анализ, подготовка текста — оценка и редактирование.

Наговицына Е. Б. — проведение исследования, работа с данными.

Пичугина С. В. — проведение исследования, работа с данными.

Сорвина Т. А. — формальный анализ, работа с данными.

THE AUTHORS' CONTRIBUTION TO THE WORK

Stefania V. Suprun – conceptualization, formal analysis, visualization, writing – review & editing.

Natalia O. Abdulina – investigation, visualization, writing.

Evgeniy N. Suprun – formal analysis, visualization, writing – review & editing.

Elena B. Nagovitsina – investigation, visualization.

Sabina V. Pichugina – investigation, visualization.

Tatiana A. Sorvina – investigation, formal analysis.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ И СОГЛАСИЕ НА УЧАСТИЕ

Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом Хабаровского филиала ФГБНУ ДНЦ ФПД – НИИ ОМИД.

ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE

This study was approved by the local ethics committee of Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection.

Синдром энтероколита, индуцированный белками гречихи: серия клинических случаев

RAR — научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-4-63-68>

УДК 57.083.322

Дата поступления: 03.09.2024

Дата принятия: 07.10.2024

Дата публикации: 14.12.2024

**Гордеева И. Г.¹, Галицкая М. Г.¹, Галимова А. А.¹, Макарова С. Г.^{1,2}, Лебедева А. М.^{1,2}**¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119296, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, Россия² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», 119991, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, Россия**Гордеева Ирина Григорьевна** — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии и нутрициологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, ORCID ID: 0000-0001-6658-0624, e-mail: gordeevaig@nczd.ru.**Галицкая Марина Геннадьевна** — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии и нутрициологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, ORCID ID: 0000-0002-3586-4031, e-mail: galitskaya.mg@nczd.ru.**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., 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.**Лебедева Айина Михайловна** — лаборант лаборатории клинической иммунологии и нутрициологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, ORCID ID: 0009-0000-5297-9968, e-mail: lam_95@mail.ru.

Аннотация

Введение. Описания случаев индуцированного пищевыми белками энтероколитического синдрома (FPIES), связанного с приемом гречки, довольно редки. В то же время на протяжении 3 лет в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России мы наблюдали 3 пациентов, которые могут быть расценены как случаи этой редкой патологии.**Изложение клинического случая.** В статье кратко описаны случаи синдрома энтероколита, индуцированного пищевыми белками, после употребления в пищу гречневой каши у трех пациентов — 11 месяцев, 7 месяцев и 7,5 года. Во всех случаях имела место острая форма FPIES разной степени тяжести, типичная форма (с отсутствием специфических IgE к белкам гречки). Назначение элиминационной диеты с исключением триггерного белка во всех случаях было эффективным. Двум пациентам после 12 месяцев диеты гречневая каша введена в рацион. Девочке 7,5 года рекомендована элиминационная диета на 18 мес.**Заключение.** Несмотря на то что гречневая каша обычно рассматривается как «гипоаллергенный» продукт прикорма, следует помнить о возможности такой не типичной реакции на нее, как FPIES.**Ключевые слова:** пищевая аллергия, синдром энтероколита, индуцированного пищевыми белками, аллергия на гречку

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Гордеева И.Г., Галицкая М.Г., Галимова А.А., Макарова С.Г., Лебедева А.М. Синдром энтероколита, индуцированный белками гречихи. — Серия клинических случаев. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2024; 22 (4): 63–68. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-4-63-68>

Buckwheat Protein-Induced Enterocolitis Syndrome: A Series of Clinical Cases

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-4-63-68>

Date of receipt: 03.09.2024

Date of acceptance: 07.10.2024

Date of publication: 14.12.2024

Irina G. Gordeeva¹, Marina G. Galitskaya¹, Albina A. Galimova¹, Svetlana G. Makarova^{1,2}, Ayina M. Lebedeva¹

Для корреспонденции:

Гордеева Ирина Григорьевна, к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии и нутрициологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России.

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

E-mail: irifeen@yandex.ru.

For correspondence:

Irina Grigoryevna Gordeeva, Cand. Sci., Senior Researcher at the Laboratory of Clinical Immunology and Nutritional Science of National Medical Research Center of Children's Health.

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

E-mail: gordeevaig@nczd.ru.

¹ National Medical Research Center of Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation, 119296, Moscow, Lomonosovsky Prospect, 2, Building 1, Russia

² Lomonosov Moscow State University, 119991, Moscow, Leninskie Gory 1, Russia

Irina Grigoryevna Gordeeva — Cand. Sci., Senior Researcher at the Laboratory of Clinical Immunology and Nutritional Science of National Medical Research Center of Children's Health, ORCID ID: 0000-0001-6658-0624, e-mail: gordeevaig@nczd.ru.

Marina Gennadyevna Galitskaya — Cand. Sci., Senior Researcher at the Laboratory of Clinical Immunology and Nutritional Science of National Medical Research Center of Children's Health, ORCID ID: 0000-0002-3586-4031, e-mail: galitskaya.mg@nczd.ru.

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.

Ayina Mikhailovna Lebedeva — assistant at the Laboratory of Clinical Immunology and Nutritional Science of National Medical Research Center of Children's Health, ORCID ID: 0009-0000-5297-9968, e-mail: lam_95@mail.ru.

Abstract

Introduction. Case reports of Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES) associated with buckwheat consumption are quite rare. However, over the course of 3 years at the Federal State Autonomous Institution "National Medical Research Center for Children's Health" of the Ministry of Health of Russia, we observed 3 patients who can be considered cases of this rare pathology.

Presentation of the clinical case. The article briefly describes the cases of Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome, associated with consumption of buckwheat porridge, in three patients — 11 months, 7 months, and 7.5 years old. All cases featured an acute form of FPIES of varying severity, with a typical form (absence of specific IgE to buckwheat proteins). The elimination diet excluding the trigger protein was effective in all cases. Two patients were able to reintroduce buckwheat porridge into their diet after 12 months. The 7.5-year-old girl was recommended to continue with the elimination diet for 18 months.

Conclusion. Although buckwheat porridge is generally considered a "hypoallergenic" complementary food, it is important to be aware of the possibility of atypical reactions such as FPIES.

Keywords: food allergy, Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome, buckwheat allergy

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

For citation: Gordeeva I.G., Galitskaya M.G., Galimova A.A., Makarova S.G., Lebedeva A.M. Buckwheat Protein-Induced Enterocolitis Syndrome: A Series of Clinical Cases. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2024; 22 (4): 63–68. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-4-63-68>

Синдром энтероколита, индуцированного пищевыми белками (FPIES), представляет собой форму не-IgE-опосредованной пищевой аллергии, которая чаще всего встречается у детей грудного и раннего возраста, хотя случаи заболевания также были зарегистрированы и у взрослых. Основные симптомы острой формы включают многократную рвоту, которая возникает непосредственно после приема пищевого триггера или в течение 2 часов после приема. Также характерны диарея через несколько часов после употребления продукта и, как результат рвоты и диареи, обезвоживание [1]. Этим симптомам могут сопутствовать вялость ребенка и потеря аппетита, и в целом клиническая картина требует дифференциального диагноза с различными острыми состояниями — от инфекции до острой хирургической патологии [1]. Неэффективность стандартных аллергических тестов, направленных на выявление IgE-опосредованных реакций, усложняет диагностику [2, 3], и, согласно актуальным представлениям, диагноз основывается на оценке

эффективности диагностической элиминационной диеты и результатах провокационной пробы, однако в случаях тяжелых реакций диагноз может быть выставлен на основании двух аналогичных эпизодов после приема одного и того же продукта [1].

Согласно рекомендациям консенсуса экспертов по диагностике и ведению индуцированного пищевыми белками энтероколита [1], следует подразделять следующие варианты заболевания:

- по времени начала проявлений — раннее (до 9 мес.) и позднее (старше 9 мес.) начало;
- по тяжести — легкое/среднетяжелое и тяжелое течение;
- по времени возникновения симптомов: острый энтероколит (начало симптомов в пределах 1–4 часов), диарея в пределах 24 часов от введения продукта, обычно в пределах 5–10 часов, купирование симптомов через 24 часа элиминации, отсутствие задержки массо-ростовых показателей; хронический энтероколит — симптомы вызваны ежедневно употребляемыми продуктами, характер-

на интермиттирующая рвота, хроническая диарея, задержка прибавки массы тела, симптомы купируются через 3–10 дней элиминационной диеты;

- по наличию IgE: классический (sIgE отсутствуют), атипичный (определяются sIgE).

Более позднее начало заболевания может наблюдаться у детей, находящихся на исключительно грудном вскармливании, при отсроченном введении молочного прикорма. Обычно синдром энтероколита, обусловленный продуктами прикорма (яйцо, зерновые, рыба, курица, овощи), манифестирует в возрасте 4–7 месяцев [1].

Наиболее часто обсуждают FPIES, вызванный белками коровьего молока, в то же время анализ 441 клинического случая FPIES показал, что наиболее значимыми пищевыми триггерами FPIES оказались злаки (рис, овес) — в 66%, далее следуют белки коровьего молока — в 52,4%, овощи — в 42,7% и фрукты — в 38,0% случаев [4]. Гречка также может выступать триггером для аллергических реакций, но значительно реже, чем другие злаки и это в основном касается IgE-опосредованной пищевой аллергии [5, 6]. Распространенность аллергии на гречку среди населения стран, где она является обычным продуктом питания, оценивают как 0,1–0,4% [7].

Случаи FPIES, спровоцированные белками гречихи, являются казуистикой — в литературе мы обнаружили описание двух случаев острого FPIES: у 4-летней девочки и мальчика 2 лет после употребления макарон, содержащих гречневую муку [5].

В настоящей статье представлены случаи острого индуцированного пищевыми белками энтероколитического синдрома в ответ на введение в рацион гречневой каши у пациентов, наблюдавшихся амбулаторно на базе консультативно-диагностического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Во всех трех случаях реакция возникла при первом введении в рацион гречневой каши.

1. ДЕВОЧКА А., 11 МЕС.

В возрасте 11 месяцев впервые проконсультирована педиатром консультативно-диагностического центра по поводу жалоб на обильные срыгивания, вплоть до многократной рвоты, после введения в прикорм гречневой и рисовой каш; плохую прибавку массы тела за последние 4 месяца.

В семейном анамнезе: ожирение у матери, бронхиальная астма у бабушки. Ранний анамнез без особенностей, ребенок находится на грудном

вскармливании. Прибавки массы тела на протяжении первых 5 месяцев соответствовали физиологической норме и составляли от 450–900 г, после 6 месяца снизились до 260–390 г в месяц.

В 5 месяцев при введении в питание гречневой и рисовой каши (в объеме 5–10 мл) отмечались срыгивания сразу после еды в течение 1–2 часов небольшими порциями. В возрасте 6 мес. при попытке увеличить объем гречневой каши до 50 мл появилась неоднократная (до 10 раз) рвота, возникающая через 2 часа после еды, многократный жидкий стул со слизью. Девочка была госпитализирована в детскую инфекционную больницу с предварительным диагнозом: A09.9 Острый инфекционный гастрит неуточненного происхождения, средней степени тяжести. При проведенном в стационаре обследовании: не выявлено патологии в клиническом и биохимическом анализах крови, показателях электролитного обмена; выявлена кетонурия и уратурия; в копрограмме — умеренное количество слизи, не переваренной клетчатки. Анализ кала на выявление основных возбудителей кишечных инфекций (astrovirus, norovirus, adenovirus, rotavirus, campylobacter, salmonella, shigella) методом ПЦР и на яйца гельминтов, простейшие показали отрицательный результат. В стационаре проведена регидратационная терапия внутривенным вливанием растворов хлорида калия, гидрокарбоната натрия, хлорида натрия и декстрозы в течение 2 суток. Поскольку возбудитель не был выявлен, выписана на 3-и сутки с улучшением в удовлетворительном состоянии с диагнозом: K59.2 Неинфекционный гастроэнтерит и колит неуточненный.

Через 1 месяц при повторной попытке ввести в рацион гречневую кашу (4–5 ч. л.) вновь отмечалась неоднократная рвота через 1 час после еды, многократный стул, вялость, бледность кожных покровов и отказ от еды в течение нескольких часов. Регидратация проводилась в домашних условиях.

В питании на момент консультации — грудное молоко, кисломолочная неадаптированная смесь, все виды прикорма (овощные и фруктовые пюре, мясное пюре, желток), кроме злаковых.

Масса тела — 7400 г, длина — 68 см — показатели физического развития ниже среднего уровня, но в пределах нормы (WAZ — 0,76, HAZ — 0,61, BAZ — 0,58). При обследовании общий IgE — 15,9 кМЕ/л, уровень специфических IgE к аллергенам: гречиха — 0,01 кМЕ/л, пшеница — 0,01 кМЕ/л, овес — 0,01 кМЕ/л, кукуруза — 0,02 кМЕ/л, рис — 0, БКМ — 0.

На основании наличия двух аналогичных эпизодов диагностирован FPIES (острая, типичная форма). Диагноз: K52.2 Аллергический и алиментарный гастроэнтерит и колит (МКБ-10). Индуцированный пищевыми белками энтероколитический синдром. Пищевая аллергия, не IgE-опосредованная форма (аллергия на рис и гречку).

Рекомендована элиминационная диета с исключением причинно-значимых продуктов (рис, гречка) продолжительностью 6 месяцев. Под контролем переносимости в рацион ребенка были успешно введены каши из других круп (овсяная, кукурузная). Через 6 мес. введена в питание рисовая каша. С учетом тяжести реакции, гречневая каша введена в рацион в возрасте 18 мес. (через 12 мес. от начала элиминационной диеты) после открытой провокационной пробы.

2. МАЛЬЧИК А., 7 МЕС.

Проконсультирован гастроэнтерологом консультативно-диагностического центра впервые в возрасте 7 мес.

Ребенок от 2-й беременности (1-я беременность завершилась рождением здоровой девочки), протекавшей на фоне преэклампсии у матери. Роды вторые, оперативные на 35-й неделе гестации.

Вес при рождении 1800 г, длина 45 см. Оценка по шкале APGAR 7/7 баллов. Ребенок с рождения находился на грудном вскармливании, прибавка массы тела составляла от 1–1,5 кг в месяц.

Мама в период кормления грудью диету не соблюдала, однако отмечала выраженные срыгивания у ребенка при употреблении ею гречневой каши, в связи с чем гречка была исключена из рациона матери. В 5 мес. при попытке введения в рацион гречневой каши для детского питания в объеме 1–2 ч. л. у ребенка отмечалась многократная рвота «фонтаном», далее — срыгивания в течение дня, вялость, снижение аппетита. В дальнейшем в рацион были введены другие продукты прикорма (каши, овощные, мясные и фруктовые пюре), реакции не отмечались. В возрасте 7 мес. вес 7400 г, длина тела 68 см (HAZ — 0,21; WAZ — 1,04, BAZ — 1,24).

При повторной попытке ввести гречневую кашу в возрасте 11 мес. отмечена аналогичная реакция в виде рвоты «фонтаном», многократный жидкий стул, вялость. На основании наличия двух повторных эпизодов реакция ребенка была расценена как FPIES (острая, типичная форма). Выставлен диагноз: K52.2 Аллергический и али-

ментарный гастроэнтерит и колит (МКБ-10). Индуцированный пищевыми белками энтероколитический синдром. Пищевая аллергия, не IgE-опосредованная форма (аллергия на гречку). При аллергологическом обследовании уровень IgE к аллергену гречихи 0,02 кМЕ/л.

Гречневая каша была введена в рацион ребенка в возрасте 2 лет (через 12 месяцев элиминационной диеты) после отрицательной открытой провокационной пробы в домашних условиях.

3. ДЕВОЧКА В., 7,5 ГОДА

Ребенок от 2-й беременности (1-я беременность замершая на сроке 8 нед.), протекавшей без особенностей. Роды первые, самостоятельные, срочные. Вес при рождении — 3250 г, рост 52 см; данные по шкале APGAR 7/8 баллов. С рождения и до 7 месяцев ребенок находился на грудном вскармливании.

Ребенок с раннего возраста наблюдался у педиатра, врача-диетолога и аллерголога с различными жалобами: колики, тошнота, слабость, бледность кожных покровов, а также жидкий частый (до 6 раз в сутки) стул с примесью слизи после приема различных продуктов.

При введении прикорма имели место реакции на прием куриного яйца, рыбы и мяса курицы (разжиженный стул до 5 раз в сутки без патологических примесей). При первой попытке введения в рацион гречневой каши (2 ст. л.) отмечалась более выраженная реакция в виде однократной рвоты, многократного жидкого стула, вялости. С 7 мес. ребенок переведен на аминокислотную смесь.

В дальнейшем при неоднократных попытках ввести в рацион гречневую кашу отмечались такие симптомы, как тошнота, иногда рвота, боли в животе, жидкий стул.

При аллергологическом обследовании в 1 год 4 мес.: общий IgE — 1 Ед/мл, фадитоп — отрицательный, сенсibilизации не выявлено. После 1 г 4 мес. в рацион был введен ряд продуктов, в том числе мясо курицы, желток, рыба. С 1 года 6 мес. в рацион введены молочные продукты.

С 2,5 года девочка наблюдалась с диагнозом: E44.1 Белково-энергетическая недостаточность у ребенка с пищевой непереносимостью.

В возрасте 2,5 года масса тела — 11,3 кг, рост 92,5 см (HAZ — 0,3, WAZ — 1,07, BAZ — 1,99). При аллергологическом обследовании в возрасте 3 лет специфических IgE к пищевым белкам не выявлено. Гречневая каша рекомендовалась диетологом

как «гипоаллергенная», однако при повторных попытках введения ее в рацион (последняя попытка в возрасте 7 лет, в объеме 2 ст. л.) симптомы со стороны ЖКТ возобновлялись: отмечалась слабость, сонливость, тошнота, отмечался жидкий стул со слизью 6–7 раз в сутки.

При консультации в возрасте 7,5 года в рационе ребенка присутствуют основные продукты детского рациона. Вес — 19,5 кг, рост — 125 см (WAZ — 1,28, NAZ — 0,24, BAZ — 2,3), что соответствует недостаточности питания легкой степени. Педиатром консультативно-диагностического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России данный случай рассмотрен как FPIES (острая, типичная форма), индуцированный белками гречихи. Даны рекомендации по коррекции рациона, рекомендована индивидуальная элиминационная диета с исключением только гречневой каши. Рекомендована открытая провокационная проба не ранее чем через 18 месяцев элиминации. В настоящее время ребенок находится под динамическим наблюдением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гречневая каша является традиционным продуктом для нашей страны и также традиционно рекомендуется как «гипоаллергенный» продукт прикорма. В то же время помимо IgE-опосредованных реакций на гречку, которые нередко развиваются как перекрестная пищевая аллергия у детей с полинозом, важно помнить о таком редком прояв-

лении не-IgE-опосредованной пищевой аллергии, как индуцированный пищевыми белками энтероколитический синдром, который может протекать как в острой, так и в хронической форме.

Диагностическая элиминационная диета является универсальным методом, позволяющим подтвердить диагноз как при IgE-опосредованных, так и не-IgE-опосредованных формах ПА. Своевременное распознавание клинических симптомов позволяет предотвратить болезненные и необоснованные диагностические манипуляции, снизить затраты семьи и системы здравоохранения на ведение пациентов, уменьшить эмоциональный груз и улучшить качество жизни всей семьи. При наличии клинически значимых симптомов и высокой вероятности аллергии к определенному белку назначается диагностическая элиминационная диета с исключением продуктов, содержащих данный белок. Стоит обратить внимание, что у двоих детей первого года жизни в данном наблюдении отмечалось некоторое снижение нутритивного статуса, а у семилетней девочки — недостаточность питания, по поводу которой она наблюдалась. Интересно также, что у ребенка постепенно сформировалась толерантность к другим пищевым белкам, в то же время острая реакция на прием гречневой каши сохранилась до школьного возраста. В связи с этим ребенку была рекомендована более длительная элиминационная диета, и данный пациент требует более тщательного обследования и динамического наблюдения.

REFERENCES

- Nowak-Węgrzyn A., Chehade M., Groetch M.E. et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary — Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 139 (4): 1111–1126.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.12.966>.
- Baker M.G., Cecilia Berin M., Sicherer S. Update on Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES). *Curr Allergy Asthma Rep.* 2022; 22 (10): 113–122. <https://doi.org/10.1007/s11882-022-01037-y>.
- Baker M.G., Sampson H.A. Recent trends in food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES). *J Allergy Clin Immunol.* 2023; 151 (1): 43–46. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.11.002>.
- Maciag M.C., Bartnikas L.M., Sicherer S.H. et al. A Slice of Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES): Insights from 441 Children with FPIES as Provided by Caregivers in the International FPIES Association. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 8 (5): 1702–1709. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.01.030>.
- Kajita N., Yoshida K. Buckwheat Allergy in Asia. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2024; 24: 549–557. <https://doi.org/10.1007/s11882-024-01166-6>.
- Kajita N., Yoshida K., Morikawa E. et al. Predictor of buckwheat allergy in children based on challenge test results: a retrospective observational study in Japan. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2022; 54 (4): 183–188. <https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.224>.
- Norbäck D., Wieslander G. A Review on Epidemiological and Clinical Studies on Buckwheat Allergy. *Plants (Basel).* 2021; 10 (3): 607. <https://doi.org/10.3390/plants10030607>.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FUNDING SOURCES

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

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Гордеева И. Г. — разработка концепции, формулировка и развитие ключевых целей и задач, подготовка, создание и (или) презентация опубликованной работы, в частности подготовка первоначального проекта (включая основной перевод).

Галицкая М. Г. — разработка концепции, формулировка и развитие ключевых целей и задач, разработка или дизайн методологии, создание моделей; проведение исследований, в частности проведение экспериментов или сбор данных/доказательств.

Галимова А. А. — разработка концепции, формулировка и развитие ключевых целей и задач, разработка или дизайн методологии, создание моделей; проведение исследований, в частности проведение экспериментов или сбор данных/доказательств.

Макарова С. Г. — разработка концепции, формулировка и развитие ключевых целей и задач, подготовка, создание и (или) презентация опубликованной работы, в частности подготовка первоначального проекта (включая основной перевод).

Лебедева А. М. — подготовка, создание и (или) презентация опубликованной работы, в частности подготовка первоначального проекта (включая основной перевод).

THE AUTHORS' CONTRIBUTION TO THE WORK

Irina G. Gordeeva — conceptualization, formulation or evolution of overarching research goals and aims, preparation, creation and/or presentation of the published work, specifically writing the initial draft (including substantive translation).

Marina G. Galitskaya — conceptualization, formulation or evolution of overarching research goals and aims, management and coordination responsibility for the research activity planning and execution; conducting a research and investigation process, specifically performing the experiments, or data/evidence collection.

Albina A. Galimova — conceptualization, formulation or evolution of overarching research goals and aims, management and coordination responsibility for the research activity planning and execution; conducting a research and investigation process, specifically performing the experiments, or data/evidence collection.

Svetlana G. Makarova — conceptualization, formulation or evolution of overarching research goals and aims, preparation, creation and/or presentation of the published work, specifically writing the initial draft (including substantive translation).

Ayina M. Lebedeva — preparation, creation and/or presentation of the published work, specifically writing the initial draft (including substantive translation).

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ

Пациенты и их законные представители добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

CONSENT FOR PUBLICATION

Written consent for publication of relevant medical information within the manuscript was obtained from the patients and patient's parents.



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.