

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ В ПЕДИАТРИИ

ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY IN PEDIATRICS

■ <https://adair.elpub.ru/>

В НОМЕРЕ:

ПРИМЕНЕНИЕ ПРОБИОТИКОВ
ПРИ ЛЕЧЕНИИ
РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ
У ДЕТЕЙ (ОБЗОР НАУЧНЫХ
ПУБЛИКАЦИЙ)

ЭОЗИНОФИЛЬНЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-
КИШЕЧНОГО ТРАКТА.
ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ЭЗОФАГИТ,
ГАСТРИТ, ЭНТЕРИТ И КОЛИТ
У ДЕТЕЙ (ОБЗОР)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ
ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ
НА СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЕ
МАТЕРИАЛЫ (ОБЗОР)

ВЛИЯНИЕ
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ
КОРРЕКЦИИ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ
ОРГАНИЗМА
ВИТАМИНОМ D НА ТЕЧЕНИЕ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ
У ДЕТЕЙ

ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ
ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ
СОСТОЯНИЙ
У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДАУНА

ИЗУЧЕНИЕ ИНТЕРФЕРОНОВОГО
ПРОФИЛЯ ПРИ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ
У ДЕТЕЙ

ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО
ФАКТОРА РОСТА В1
В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ДЕТЕЙ
С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ
РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ
И РАЗНЫМ ОБЪЕМОМ
БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ

ПОЛИМОРФИЗМЫ
RS1042713 И RS1042714
ГЕНА В2-АДРЕНЕРГИЧЕСКОГО
РЕЦЕПТОРА
У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ
АСТМОЙ И ОЖИРЕНИЕМ

КЛИНИЧЕСКАЯ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ
СУБЛИНГВАЛЬНЫХ ТАБЛЕТОК
ДЛЯ АЛЛЕРГЕН-
СПЕЦИФИЧЕСКОЙ
ИММУНОТЕРАПИИ
«АНТИПОЛЛИН»
ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ РИНИТЕ,
ВЫЗВАННОМ ПЫЛЬЦОЙ
БЕРЕЗЫ

ТОМ 23, ВЫПУСК 3
VOLUME 23, ISSUE 3

СЕНТЯБРЬ 2025
SEPTEMBER 2025



Ассоциация детских аллергологов
и иммунологов России
Наш подписной индекс: 47432

Сентябрь 2025

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ В ПЕДИАТРИИ

Том 23, выпуск 3, сентябрь 2025

Аллергология и иммунология в педиатрии – официальный журнал Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. Журнал издается с 2003 года. Все позиционные документы Ассоциации выходят в виде статей журнала и доступны свободно для специалистов. В журнале публикуются оригинальные исследования и тематические обзорные статьи российских и зарубежных ученых. Особое внимание уделено региональным и географическим особенностям возникновения и распространенности аллергических заболеваний у детей России. В составе авторов ключевые лидеры ведущих крупных региональных университетов РФ. Нашими целями является обеспечение предоставления открытого доступа к современной научной информации и результатам научных исследований практическим педиатрам, аллергологам – иммунологам, дерматологам и ученым – исследователям. С 2023 года журнал стал двуязычным (русский и английский), что соответствует принципам международного научного сотрудничества. Мы предоставляем врачам и ученым (аллергологам, педиатрам, дерматологам, иммунологам) возможность для открытых научных дискуссий и публикации клинических случаев и оригинальных статей, обзоров, связанных с изучением причин и методов лечения аллергических болезней, формирования иммунного ответа в нормальных условиях и при заболевании.

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

Научный редактор

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

Редакционная коллегия



РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия; **И. М. 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. Кузнецова** — 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. Маланчикова** — 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 ВолГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия; **Т. П. Маркова** — д.м.н., проф., заведующий кафедрой иммунопатологии и иммунодиагностики, АПО ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия; **Д. Ш. Мачарадзе** — д.м.н., в. н. с. клинического отдела ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия; **Н. Б. Мигачева** — д.м.н., заведующий кафедрой педиатрии, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия; **Д. Б. Мунблит** — д.м.н., 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. Печуров** — д.м.н., проф., заведующий кафедрой детских болезней, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия; **В. А. Ревякина** — д.м.н., проф., заведующий отделением аллергологии, ФГБУН ФИЦ Питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Россия; **Г. И. Смирнова** — д.м.н., проф., профессор кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия; **О. Б. Тамразова** — проф. РАН, д.м.н., кафедра дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института РУДН; **Р. Ф. Хакимова** — д.м.н., проф., ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия; **М. А. Хан** — д.м.н., проф., заведующий Центром медицинской реабилитации, ГБУЗ ДГКБ им. Н. Ф. Филатова ДЗМ, Москва, Россия; **А. А. Чебуркин** — д.м.н., проф., профессор кафедры детских инфекционных болезней, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия; **Э. В. Чурюкина** — к.м.н., доцент, начальник отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний в педиатрии, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; **М. А. Шевцов** — д.б.н., ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, Technical University of Munich, Мюнхен, Германия; **М. Шурин** — д.б.н., проф., директор отделения клинической иммунопатологии, Университет Питтсбурга, Питтсбург, США.

Редакция журнала

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

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

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

Журнал «Аллергология и иммунология в педиатрии» зарегистрирован в Министерстве по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций РФ. Регистрационный номер: ПИ №77-17742 от 9.03.2004 г. Журнал отпечатан в типографии ОАО «ПФОП», Россия, 142100, г. Подольск, Революционный проспект, д. 80/42. Тираж: 1000 экз. Номер подписан в печать: 20.09.2025 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 23, Issue 3, *September 2025*

Allergy and Immunology in Pediatrics is the official journal of the Association of Pediatric Allergologists and Immunologists of Russia. The journal has been published since 2003. All position papers of the Association are published as journal articles and are available to specialists for free. The journal publishes original research and thematic review articles by Russian and international scientists. Special attention is given to the regional and geographic features of the occurrence and prevalence of allergic diseases among Russian children. Among the authors are key leaders from leading major regional universities in the Russian Federation. Our goal is to provide open access to up-to-date scientific information and research results for practical pediatricians, allergists, immunologists, dermatologists, and research scientists. Since 2023, we have become bilingual, offering both Russian and English versions of our journal, which aligns with the principles of international scientific collaboration. We provide doctors and scientists, including allergists, pediatricians, dermatologists, and immunologists, with the opportunity to engage in open scientific discussions and publish clinical cases and original articles. These articles focus on the study of the causes and treatment of allergic diseases, as well as the formation of the immune response in both normal and diseased conditions.

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



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 Rosptrebnadzor, Moscow, Russian Federation; **Svetlana G. Makarova** — Dr. Sci., professor, Head of the Center for Preventive Pediatrics, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation; **Tatiana G. Malanicheva** — Dr. Sci., professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation; **Natalia V. Maluzhinskaya** — Dr. Sci., professor, Head of the Department of Childhood Diseases of the Pediatric Faculty, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation; **Tatiana P. Markova** — Dr. Sci., professor, Head of the Department of Immunopathology and Immunodiagnostics, FRCC Specialized Medical Care and Medical Technologies FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation; **Natalya B. Migacheva** — Dr. Sci., Head of the Department of Pediatrics, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation; **Daniil B. Munblit** — Dr. Sci., Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation, Imperial College London, London, United Kingdom; **Dmitry U. Ovsyannikov** — Dr. Sci., assistant professor, Head of the Department of Pediatrics, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation; **Alexander N. Pampura** — Dr. Sci., professor, Head of the Department of Allergology and Clinical Immunology, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation; **Dmitry V. Pechkurov** — Dr. Sci., professor, Head of the Department of childhood diseases, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation; **Vera A. Revyakina** — Dr. Sci., professor, Head of the Department of Allergology, Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russian Federation; **Maxim A. Shevtsov** — Dr. Sci., FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint Petersburg, Russian Federation; Technical University of Munich, Munich, Germany; **Michael Shurin** — Dr. Sci., professor, Director of the Division of Clinical Immunopathology, University of Pittsburgh, USA; **Galina I. Smirnova** — Dr. Sci., professor, Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation; **Olga B. Tamrazova** — Dr. Sci., professor, Department of Dermatovenereology with the course of Cosmetology of the Faculty of Continuing Medical Education of the Medical Institute Peoples' Friendship University of Russia; **Irina N. Zakharova** — Dr. Sci., professor, Head of the Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation; **Olga V. Zaytseva** — Dr. Sci., professor, Head of the Department of Pediatrics, MSMSU after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation; **Aleksander V. Zhestkov** — Dr. Sci., professor, Head of the Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation.

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

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

The journal «Allergology and Immunology in Pediatrics» is registered with the Ministry of Press, Broadcasting and Mass Communications Russian Federation. Registration number: PI No. 77-17742 dated March 9, 2004. The journal was printed in the printing house of JSC «PFOP», Russia, 142100, Podolsk, Revolutionary avenue, 80/42. Edition: 1000 copies. The issue is signed for publication: September 20, 2025. 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.

ПОЗДРАВЛЯЕМ!

И. И. БАЛАБОЛКИН	5
------------------------	---

ОБЗОР

ПРИМЕНЕНИЕ ПРОБИОТИКОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ)	6
<i>Лобзин Ю. В., Горелов А. В., Гриценко В. А., Мигачева Н. Б. Б., Усенко Д. В., Ермоленко К. Д.</i>	
ЭОЗИНОФИЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА. ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ЭЗОФАГИТ, ГАСТРИТ, ЭНТЕРИТ И КОЛИТ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР)	17
<i>Панова И. В., Елисеєва Н. Д., Домбаян С. Х., Чурюкина Э. В.</i>	
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ НА СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ (ОБЗОР)	29
<i>Чурюкина Э. В., Алексеенко С. Н., Пузикова О. З., Левкович М. А., Крукиер И. И., Котиева И. М., Гулян М. В., Шумарин А. Е., Вартанян Э. Э., Кутузова А. А., Тагиров З. Т., Андреева В. О., Еремеев А. Р., Будаев М. Ш., Кокова Л. Н., Коков Е. А.</i>	

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ВЛИЯНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ОРГАНИЗМА ВИТАМИНОМ D НА ТЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ	44
<i>Белых Н. А., Пизнур И. В.</i>	
ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДАУНА	56
<i>Чиркова А. Ю., Новопольцева Е. Г., Тарасова А. А., Ожгихин К. Ю., Веселова А. С., Морозов И. Д., Клюкова У. А., Аксянова Х. Ф., Смеликова Н. Ю., Баскакова Е. Ю., Козлова Е. М., Ларионова Е. Е., Шумская Е. Ю., Пахомова М. А., Крылова А. Н.</i>	
ИЗУЧЕНИЕ ИНТЕРФЕРОНОВОГО ПРОФИЛЯ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ	66
<i>Сердинская И. Н., Вахитов Х. М., Агафонова Е. В.</i>	
ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА V1 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ И РАЗНЫМ ОБЪЕМОМ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ	74
<i>Успенская Е. В., Семерник О. Е., Алексеев В. В., Лебедеженко А. А.</i>	
ПОЛИМОРФИЗМЫ RS1042713 И RS1042714 ГЕНА В2-АДРЕНЕРГИЧЕСКОГО РЕЦЕПТОРА У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ОЖИРЕНИЕМ	84
<i>Евсеева Г. П., Тепляева Р. С., Супрун Е. Н., Наговицына Е. Б., Полтавченко А. Е., Ракицкая Е. В., Супрун С. В., Лебедько О. А.</i>	
КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СУБЛИНГВАЛЬНЫХ ТАБЛЕТОК ДЛЯ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ «АНТИПОЛЛИН» ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ РИНИТЕ, ВЫЗВАННОМ ПЫЛЬЦОЙ БЕРЕЗЫ	94
<i>Масальский С. С., Смолкин Ю. С., Молочкова А. Н., Попович А. М.</i>	

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ И ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

ПО СЛЕДАМ XI ВСЕРОССИЙСКОГО КОНГРЕССА АССОЦИАЦИИ ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ
И ИММУНОЛОГОВ РОССИИ (АДАИР)

ВЫЯВЛЕНИЕ АУТОАНТИТЕЛ У ДЕТЕЙ С БОЛЕЗНЬЮ КРОНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ	115
<i>Жужула А. А., Курбатова О. В., Петричук С. В., Сновская М. А., Мокрецова К. А., Анущенко А. О., Семикина Е. Л., Потопов А. С., Фисенко А. П.</i>	
СКРИНИНГ НАПРЯЖЕННОСТИ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА К КОКЛЮШУ У ДЕТЕЙ В 2021–2024 ГГ. (ОДНОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)	120
<i>Мацева И. Ю., Агозова А. О., Комарова О. В., Курбатова О. В., Петричук С. В., Коноплева Т. Н., Фисенко А. П.</i>	

WE CONGRATULATE!

IVAN. I. BALABOLKIN	5
---------------------------	---

REVIEW

PROBIOTICS IN TREATMENT OF RESPIRATORY TRACT INFECTIONS IN CHILDREN (REVIEW OF SCIENTIFIC PUBLICATIONS)	6
<i>Yury V. Lobzin, Aleksandr V. Gorelov, Viktor A. Gritsenko, Natalya B. Migacheva, Denis V. Usenko, Konstantin D. Ermolenko</i>	
EOSINOPHILIC DISEASES OF THE GASTROINTESTINAL TRACT. EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS, GASTRITIS, ENTERITIS AND COLITIS IN CHILDREN (REVIEW)	17
<i>Irina V. Panova, Nina D. Eliseeva, Svetlana Chr. Dombayan, Ella V. Churyukina</i>	
DRUG HYPERSENSITIVITY TO DENTAL MATERIALS (REVIEW)	29
<i>Ella V. Churyukina, Sergey N. Alekseenko, Olesya Z. Puzikova, Marina A. Levkovich, Irina I. Krukier, Inga M. Kotieva, Marina V. Gulyan, Alexander E. Shumarin, Emma E. Vartanyan, Alexandra A. Kutuzova, Zagir T. Tagirov, Vera O. Andreeva, Arman R. Eremeev, Makhach Sh. Budaev, Lyudmila N. Kokova, Evgeny A. Kokov</i>	

ORIGINAL ARTICLES

THE EFFECT OF PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF THE BODY'S VITAMIN D SUPPLY ON THE COURSE OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN	44
<i>Natalia A. Belykh, Inna V. Pisnyur</i>	
APPROACHES TO THE DIAGNOSIS OF IMMUNODEFICIENCY DISORDERS IN CHILDREN WITH DOWN SYNDROME	56
<i>Anna Yu. Chirkova, Ekaterina G. Novopoltseva, Alla A. Tarasova, Kirill Yu. Ozhgikhin, Alina S. Veselova, Ivan D. Morozov, Uliana A. Klokoza, Hasyanya F. Aksyanova, Nina Yu. Smelikova, Evgenia Yu. Baskakova, Elena M. Kozlova, Evgenia E. Larionova, Ekaterina Yu. Shumskaya, Maria A. Pakhomova, Anastasia N. Krylova</i>	
STUDY OF THE INTERFERON PROFILE IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA	66
<i>Inna N. Serdinskaya, Khakim M. Vakhitov, Elena V. Agafonova</i>	
FEATURES OF THE TRANSFORMING GROWTH FACTOR B1 PARAMETERS IN THE BLOOD SERUM AMONG CHILDREN WITH VARYING SEVERITY OF BRONCHIAL ASTHMA AND VARYING VOLUME OF BASIC THERAPY	74
<i>Elena V. Uspenskaya, Olga E. Semernik, Vladimir V. Alekseev, Alexander A. Lebedenko</i>	
POLYMORPHISMS OF THE RS1042713 AND RS1042714 GENES OF THE B2-ADRENERGIC RECEPTOR IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA AND OBESITY	84
<i>Galina P. Evseeva, Regina S. Telepneva, Evgeniy N. Suprun, Elena B. Nagovitsyna, Alesya E. Poltavchenko, Elena V. Rakitskaya, Stefania V. Suprun, Olga A. Lebed'ko</i>	
EFFICACY OF THE SUBLINGUAL TABLETS FOR ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY «ANTYPOLLIN» IN THE TREATMENT OF ALLERGIC RHINITIS CAUSED BY BIRCH POLLEN	94
<i>Sergey S. Masalskiy, Yuri S. Smolkin, Aleksandra N. Molochkova, Alexey M. Popovich</i>	

COMMUNICATIONS AND CORRESPONDENCE

FOLLOWING THE XI ALL-RUSSIAN CONGRESS OF THE ASSOCIATION OF PEDIATRIC ALLERGOLOGISTS AND IMMUNOLOGISTS OF RUSSIA (APAIR)

DETECTION OF AUTOANTIBODIES IN CHILDREN WITH CROHN'S DISEASE DEPENDING ON THE CLINICAL FEATURES OF THE DISEASE	115
<i>Anastasia A. Zhuzhula, Olga V. Kurbatova, Svetlana V. Petrichuk, Marina A. Snovskaya, Kadria A. Mokretsova, Anton O. Anushenko, Elena L. Semikina, Alexander S. Potapov, Andrey P. Fisenko</i>	
SCREENING OF THE INTENSITY OF POST-VACCINATION IMMUNITY TO WHOOPING COUGH IN CHILDREN IN 2021–2024 (SINGLE-CENTER STUDY)	120
<i>Inna Yu. Matsneva, Anastasia O. Agozova, Olga V. Komarova, Olga V. Kurbatova, Svetlana V. Petrichuk, Tatiana N. Konopleva, Andrey P. Fisenko</i>	

К юбилею первого президента АДАИР И. И. Балаболкина

Дорогие коллеги, дорогие педиатры, аллергологи-иммунологи, дорогие аллергологи-иммунологи и педиатры одновременно!

15 июля 2025 года исполнилось 90 лет нашему учителю, человеку, имя которого вписано золотыми буквами в детскую аллергологию-иммунологию России — доктору медицинских наук, профессору, член-корреспонденту АМН, заслуженному деятелю науки РФ Ивану Ивановичу Балаболкину.

Иван Иванович создал школу врачей детских аллергологов-иммунологов, как говорят — дал путевку в жизнь плеяде специалистов, ставших самыми авторитетными лидерами и уже создавшими свои школы врачей, активно поддерживающих высокий уровень знаний в области детской аллергологии-иммунологии. Несмотря на отсутствие выделенной специальности, традиция советской школы детской аллергологии-иммунологии благодаря авторитету Ивана Ивановича поддерживалась и развивалась в новых условиях, на фоне новых вызовов и требований времени, а основание Ассоциации детских аллергологов-иммунологов в 2001 году, первым президентом которой по праву стал Иван Иванович, определило дальнейшее успешное поддержание и развитие детской аллергологии-иммунологии в нашей стране.

Перечислять все заслуги Ивана Ивановича здесь, наверно, нет необходимости, но укажем некоторые из них, чтобы молодые коллеги, взявшие в руки это издание могли представить масштаб личности Ивана Ивановича.

Иван Иванович Балаболкин не просто создатель отечественной школы педиатров-аллергологов России, при его научном консультировании и руководстве успешно защищены 80 кандидатских и 35 докторских диссертаций, он автор 7 патентов на изобретения, он имеет более 500 научных публикаций, и в их числе 12 монографий. Иван Иванович долгие годы возглавлял проблемную комиссию «Аллергические болезни у детей», руководил аллергологической секцией Московского общества детских врачей, а самое главное — он был с 2021 до 2023 год бессменным президентом Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР). За свою выдающуюся деятельность первый президент нашей Ассоциации получил высокую государственную награду — орден «За заслуги перед Отечеством» II степени.

От имени всех членов Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России, всех учеников и последователей Ивана Ивановича, членов редколлегии журнала «Аллергология и иммунология в педиатрии» желаем дорогому нашему учителю крепкого здоровья и долгих лет жизни!

*Главный редактор журнала «Аллергология и иммунология в педиатрии»,
президент Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России,
профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии АПО ФГБУ ФНКЦ ФМБА РФ,
д. м. н. Ю. С. Смолкин*

Применение пробиотиков при лечении респираторных инфекций у детей (Обзор научных публикаций)

REV — обзорная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-6-16>

УДК 616.2-053.2:615.331

Дата поступления: 12.02.2025

Дата принятия: 10.05.2025

Дата публикации: 18.09.2025

**Лобзин Ю. В.^{1,2}, Горелов А. В.^{3,4}, Гриценко В. А.⁵, Мигачева Н. Б.⁶, Усенко Д. В.³, Ермоленко К. Д.^{1,7}**¹ *Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней, 197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9/16*² *Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, 191015, Россия, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41*³ *Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а*⁴ *Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, 19991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2*⁵ *Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН, 460000, Россия, Оренбург, ул. Пионерская, д. 11*⁶ *Самарский государственный медицинский университет, 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89*⁷ *Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9*

Лобзин Юрий Владимирович — д. м. н., профессор, академик РАН, президент ДНКЦИБ ФМБА, Санкт-Петербург, Россия; зав. каф. инфекционных болезней СЗГМУ им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0002-6934-2223, e-mail: ylobzin@mail.ru.

Горелов Александр Васильевич — д. м. н., профессор, академик РАН, заместитель директора по научной работе ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора; профессор кафедры детских болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия, ORCID: 0000-0001-9257-0171, e-mail: agorelov_05@mail.ru.

Гриценко Виктор Александрович — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН, ORCID: 0000-0002-2086-5170, e-mail: vag59@mail.ru.

Усенко Денис Валериевич — д. м. н., ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия, ORCID: 0000-0001-5232-7337, e-mail: dusenko@rambler.ru.

Мигачева Наталья Бегиевна — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой педиатрии Института профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет», Самара, Россия, Москва, Россия, ORCID: 0000-0003-0941-9871, e-mail: nbmigacheva@gmail.com.

Ермоленко Константин Дмитриевич — д. м. н., зав. научно-исследовательского отдела кишечных инфекций ДНКЦИБ ФМБА, доцент кафедры инфекционных болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0002-1730-8576, e-mail: ermolenko.kd@yandex.ru.

Аннотация

Уровень заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ) у детей значительно выше, чем у взрослых. Наибольшее количество регистрируемых случаев приходится на детей в возрасте до 7 лет. На фоне пандемии SARS — COV2 отмечается частое интеркуррентное или сочетанное течение ОРИ. Большое таксономическое разнообразие возбудителей ОРИ, высокая частота сочетанного инфицирования, способность патогенов к формированию устойчивости к химиопрепаратам существенно ограничивают арсенал терапевтических и профилактических возможностей. Все это определяет актуальность изучения эффективности пробиотиков в качестве средств лечения и профилактики ОРИ у детей.

Цель исследования: на основе критического анализа литературных источников оценить эффективность применения пробиотиков в лечении и профилактике ОРИ у детей.

Методы. Проведен анализ литературных данных, представленных в научных системах PubMed, EM BASE, Web of Science и Trir с декабря 2000 по июнь 2024 года, посвященных клиническому применению пробиотиков при ОРИ у детей. В качестве поискового запроса были использованы ключевые слова и словосочетания: респираторные инфекции, микробиота, иммунитет, цитокины, макрофаги, секреторный IgA, Т-регуляторные клетки.

Для корреспонденции:

Ермоленко Константин Дмитриевич, д. м. н., зав. научно-исследовательского отдела кишечных инфекций ДНКЦИБ ФМБА, доцент кафедры инфекционных болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета.

Адрес: 197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9/16.

E-mail: ermolenko.kd@yandex.ru.

For correspondence:

Konstantin Dmitrievich Ermolenko — Dr. Sci., Head of the Research Department of Intestinal Infections, Scientific Research Center of Intestinal Diseases.

Address: 197101, Saint Petersburg, Professor Popov str., 9/16, Russia.

E-mail: ermolenko.kd@yandex.ru.

Результаты. Клинические исследования последних лет подтверждают, что пробиотики (в наибольшей степени *Lactocaseibacillus GG*, *L. casei*, *Bifidobacterium spp.*) снижают частоту, продолжительность и тяжесть ОРВИ у детей за счет модуляции иммунного ответа (повышение уровня секреторного IgA, стимулирует выработку IFN-γ и подавление синтеза провоспалительных цитокинов). Пробиотики обладают штаммоспецифическим иммуномодулирующим действием на эпителиальные клетки и клетки иммунной системы. Профилактическое применение пробиотиков снижало риск развития ОРИ на 10–32%. Применение пробиотиков при ОРИ снижало длительность болезни на 0,5–1,5 дня, уменьшало вероятность негладкого течения и потребности в антибактериальных препаратах на 18–25%.

Заключение. Использование пробиотиков способствует снижению частоты и продолжительности эпизодов ОРИ, а также уменьшению частоты вторичных бактериальных осложнений. Их применение рассматривается как один из ключевых инструментов обеспечения эффективного иммунного ответа и повышения устойчивости макроорганизма к респираторным возбудителям. Для расширения спектра применяемых пробиотических штаммов, уточнения их клинических и иммунологических эффектов целесообразно проведение дальнейших научных исследований в этой области.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, дети, иммуномодуляция, интерфероны, иммуноглобулины, пробиотики, микробиота, клиническая эффективность

Конфликт интересов:

Мигачева Н. Б. — член редакционной коллегии, авторы заверяют, что статья прошла все этапы рецензирования.

Для цитирования: Лобзин Ю.В., Горелов А.В., Гриценко В.А., Мигачева Н.Б., Усенко Д.В., Ермоленко К.Д. Применение пробиотиков при лечении респираторных инфекций у детей (Обзор научных публикаций). *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2025; 23 (3): 6–16. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-6-16>

Probiotics in treatment of respiratory tract infections in children (Review of scientific publications)

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-6-16>

Date of receipt: 12.02.2025

Date of acceptance: 10.05.2025

Date of publication: 18.09.2025

Yury V. Lobzin^{1,2}, Aleksandr V. Gorelov^{3,4}, Viktor A. Gritsenko⁵, Natalya B. Migacheva⁶, Denis V. Usenko³, Konstantin D. Ermolenko^{1,7}

¹ Federal Research and Clinical Center for Infectious Diseases, 197101, Russia, Saint Petersburg, Professor Popov str., 9/16

² North-West State Medical University named after I. I. Mechnikov, 191015, Russia, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41

³ Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, 111123, Russia, Moscow, Novogireevskaya str., 3a

⁴ First Moscow State Medical University named after I. M. Sechenov, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 19991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

⁵ Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 460000, Russia, Orenburg, Pionerskaya, 11

⁶ Samara State Medical University, 443099, Russia, Samara, Chapayevskaya St., 89

⁷ Saint Petersburg State University, 199034, Russia, Saint Petersburg, Universitetskaya Nab., 7/9

Yury Vladimirovich Lobzin — Dr. Sci., Professor, RAS Full Member, President, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia; Head, Department of infection diseases, I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6934-2223>, e-mail: ylobzin@mail.ru.

Aleksandr Vasilievich Gorelov — Dr. Sci., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Research, Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor; Professor of the Department of Childhood Diseases, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-9257-0171, e-mail: agorelov_05@mail.ru.

Viktor Aleksandrovich Gritsenko — Dr. Sci., Professor, Chief Researcher, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; ORCID: 0000-0002-2086-5170, e-mail: vag59@mail.ru.

Natalya Begievna Migacheva — Dr. Sci., Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics, Institute of Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University”, Samara, Russia, Moscow, Russia, ORCID: 0000-0003-0941-9871, e-mail: nbmigacheva@gmail.com..

Denis Valerievich Usenko — Dr. Sci., Leading Researcher, Clinical Department of Infectious Pathology, Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-5232-7337, e-mail: dusenko@rambler.ru.

Konstantin Dmitrievich Ermolenko — Dr. Sci., Head of the Research Department of Intestinal Infections, Scientific Research Center of Intestinal Diseases, Federal Medical and Biological Agency, Associate Professor, Department of Infectious Diseases, Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0002-1730-8576, e-mail: ermolenko.kd@yandex.ru.

Abstract

The incidence of acute respiratory infections (ARI) in children is significantly higher than in adults. The largest number of registered cases occurs in children under 7 years of age. Against the background of the SARS — COV2 pandemic, there is a frequent intercurrent or combined course of ARI. A large taxonomic diversity of ARI pathogens, a high frequency of combined infection, the ability of pathogens to develop resistance to chemotherapy drugs significantly limit the arsenal of therapeutic and preventive options. All this determines the relevance of studying the effectiveness of probiotics as a means of treating and preventing ARI in children.

Objective of the study: to evaluate the effectiveness of probiotics in the treatment and prevention of ARI in children based on a critical analysis of literary sources.

Methods. An analysis of literary data presented in the scientific systems PubMed, EM BASE, Web of Science and Trip from December 2000 to June 2024 was carried out, dedicated to the clinical use of probiotics for ARI in children. The following keywords and phrases were used as a search query: respiratory infections, microbiota, immunity, cytokines, macrophages, secretory IgA, T-regulatory cells.

Results. Clinical studies of recent years confirm that probiotics (mostly *Lactocaseibacillus GG*, *L. casei*, *Bifidobacterium spp.*) reduce the frequency, duration and severity of acute respiratory viral infections in children by modulating the immune response (increasing the level of secretory IgA, stimulating the production of IFN- γ and suppressing the synthesis of proinflammatory cytokines). Probiotics have a strain-specific immunomodulatory effect on epithelial cells and cells of the immune system. Preventive use of probiotics reduced the risk of developing ARI by 10–32%. The use of probiotics in ARIs reduced the duration of the disease by 0.5–1.5 days, decreased the likelihood of an uneven course and the need for antibacterial drugs by 18–25%.

Conclusion. The use of probiotics helps to reduce the frequency and duration of ARI episodes, as well as reduce the frequency of secondary bacterial complications. Their use is considered as one of the key tools for ensuring an effective immune response and increasing the resistance of the macroorganism to respiratory pathogens. To expand the range of probiotic strains used, to clarify their clinical and immunological effects, it is advisable to conduct further scientific research in this area.

Keywords: acute respiratory infections, children, immunomodulation, interferons, immunoglobulins, probiotics, microbiota, clinical efficacy

Conflict of interest:

Natalya B. Migacheva — member of the editorial board, the authors assure that the article has passed all the stages of review.

For citation: Lobzin Yu.V., Gorelov A.V., Gritsenko V.A., Migacheva N.B., Usenko D.V., Ermolenko K.D. Probiotics in treatment of respiratory tract infections in children (Review of scientific publications). *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2025; 23 (3): 6–16. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-6-16>

Острые респираторные инфекции (ОРИ) — наиболее распространенная патология детского возраста. Дети младшего школьного возраста переносят до 5–6 эпизодов ОРИ ежегодно [1]. В целом данная группа заболеваний обуславливает 22–26,7% всех госпитализаций [2, 3] и 33,5–59% обращений к педиатрам и инфекционистам [4].

На фоне пандемии SARS — COV2 отмечается частое интеркуррентное или сочетанное течение ОРИ [2]. Одновременно с этим, широкая распространенность патогенов с устойчивостью к антибиотикам и химиопрепаратам существенно ограничивают арсенал терапевтических и профилактических возможностей педиатров и инфекционистов при ведении пациентов с ОРИ [5]. Повышение эффективности лечения и профилактики ОРИ является одной из важнейших задач, поставленных перед системой здравоохранения.

Одним из перспективных направлений комплексной терапии ОРИ является применение пробиотиков. Согласно определению, предложенному в 2001 году ВОЗ, пробиотики — это живые микроорганизмы, которые при назначении в адек-

ватном количестве оказывают положительное влияние на здоровье хозяина [6]. Большинство пробиотиков — это бактерии, представляющие нормальную микрофлору человека, продуцирующие молочную кислоту (бифидобактерии и лактобактерии) [7]. Также для этой роли могут применяться дрожжевые *Saccharomyces spp.* и некоторые штаммы *Escherichia coli*.

Перед применением в клинической практике бактерии, входящие в состав пробиотиков, необходимо идентифицировать валидизированными (желательно молекулярно-генетическими) методами с обязательным определением их функциональной активности. Безопасность пробиотических штаммов должна быть подтверждена в исследованиях *in vitro*, *in vivo* на животных и в 1-й фазе клинических исследований [8, 9]. Только штамм с расшифрованным механизмом действия, эффективность которого доказана по меньшей мере в одном рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ), может быть отнесен к группе пробиотиков [9].

Наиболее изучены эффекты пробиотиков при терапии и профилактике острой диареи, атопиче-

ского дерматита и функциональных нарушений органов пищеварения у детей. Доказано, что пробиотики оказывают позитивное влияние на состав комменсальной микробиоты, повышают резистентность к колонизации слизистых оболочек и подавляют рост патогенных и условно-патогенных микроорганизмов [10, 11]. Помимо этого, известно, что пробиотики способны воздействовать на иммунный ответ, усиливая активность макрофагов, продукцию цитокинов, секреторного IgA и регуляторных Т-клеток, что способствует балансу между провоспалительными и противовоспалительными реакциями [12, 13]. Выявленные эффекты пробиотиков могут способствовать уменьшению тяжести ОРИ. Однако точные механизмы и клинические эффекты применения пробиотиков изучены недостаточно. Все это определяет актуальность изучения эффективности пробиотиков в качестве средств лечения и профилактики ОРИ у детей.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: на основе анализа литературных источников оценить эффективность применения пробиотиков в лечении и профилактике ОРИ у детей.

МЕТОДЫ. Проведен анализ литературных данных, представленных в научных системах PubMed, EMBASE и Web of Science, Trip с декабря 2000 года по июнь 2024 года, посвященных клиническому применению пробиотиков при ОРИ у детей. Всего было рассмотрено 29 клинических исследований. В качестве поискового запроса были использованы ключевые слова и словосочетания: респираторные инфекции, микробиота, иммунитет, цитокины, макрофаги, секреторный IgA, Т-регуляторные клетки. Протоколы исследований имели значимые различия по дизайну, оцениваемым параметрам, штаммовому составу и дозировке пробиотиков.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Большое количество клинических исследований, проведенных в течение последних 5 лет и посвященных изучению возможности использования пробиотиков для лечения и профилактики ОРВИ у детей, привело к необходимости систематизации полученных данных и их оценки с позиции доказательной медицины. В качестве ключевых механизмов воздействия пробиотиков на иммунный ответ рассматривают либо прямое взаимодействие штаммов с иммун-

ной системой хозяина, либо косвенное влияние на баланс кишечной микробиоты [14]. Помимо этого, было показано, что прием пробиотиков стимулирует мукозо-ассоциированную иммунную систему за счет увеличения уровня секреторного IgA [15, 16].

Ряд экспериментальных работ на животных продемонстрировал клинические эффекты пробиотиков при ОРИ. Так, при инфицировании мышей вирусом гриппа типа А пероральное или интраназальное введение штаммов *Lactobacillus pentosus*, *L. casei* Shirota, штаммов *L. plantarum*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* OLL1073R1 или *B. breve* YIT4064 снижало концентрацию вируса в легких или носовых смывах, повышало выживаемость мышей и увеличивало массу тела животных во время инфекции [7]. При пневмовирусной инфекции у мышей отмечалось снижение выраженности параметров системного воспаления, если мышам перед заражением были введены штаммы *L. plantarum* NCIMB 8826 и *L. reuteri* F275 [5, 6].

В 2021 году группа китайских ученых провела систематический обзор и метаанализ исследований, изучавших роль комменсальных кишечных бактерий в защите от острых респираторных инфекций на анимальных моделях, а также эффективность пробиотиков в клинических исследованиях у людей [13]. В анализ было включено 36 исследований животных и 9 рандомизированных контролируемых исследований с участием 1240 человек разных возрастных групп (взрослые, пожилые, дети, в том числе недоношенные). Наиболее часто назначаемыми пробиотиками были *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Lactococcus*. Результаты проведенного анализа оказались гетерогенными, но в целом продемонстрировали тенденцию к снижению риска развития ОРИ и более легкому течению заболевания при превентивном использовании пробиотических штаммов. В исследовании у недоношенных детей частота вирусных инфекций в течение 12 месяцев наблюдения была статистически значимо ниже в группе, получавшей *L. rhamnosus* GG (LGG), по сравнению с плацебо (52,4 и 83,3% соответственно) [17]. Кроме того, количество детей с рецидивирующими ОРИ (более 3 эпизодов) также достоверно ниже было в группе получавших LGG (9,5%), чем в группе плацебо (33,3%). Авторы проведенного метаанализа сделали вывод о том, что модуляция кишечной микробиоты с помощью пробиотической

Таблица 1. Клинические исследования, посвященные применению пробиотиков при профилактике и лечении ОРИ у детей [17–21] (таблица автора)

Table 1. Clinical studies on the use of probiotics in the prevention and treatment of acute respiratory viral infections in children [17–21] (authors' table)

Автор исследования	Объект исследования	Штаммы пробиотиков	Эффекты
Hatakka и Savilahti	Здоровые дети	<i>L. rhamnosus</i> GG	Снижение длительности ОРИ Снижение частоты ОРИ
Hojsak et al.	Здоровые дети	<i>L. rhamnosus</i> GG	Снижение длительности эпизодов ОРИ
Hojsak et al.	Госпитализированные дети	<i>L. rhamnosus</i> GG	Снижение частоты ОРИ
Kumpu et al.	Здоровые дети	<i>L. rhamnosus</i> GG	Снижение длительности эпизодов ОРИ
Luoto et al.	Недоношенные	<i>L. rhamnosus</i> GG	Снижение частоты ОРИ
Kukkonen et al.	Беременные	<i>L. rhamnosus</i> GG + LC705, <i>Bifidobacterium breve</i> Bb99, + <i>Propionibacterium freudenreichii</i> ssp. <i>shermanii</i>	Снижение частоты ОРИ, Снижение частоты бактериальных осложнений
Rautava et al.	Здоровые новорожденные	<i>L. rhamnosus</i> GG + <i>Bifidobacterium animalis</i> ssp. <i>lactis</i> Bb12	Снижение частоты ОРИ
Agustina et al.	Здоровые дети	<i>Lactocaseibacillus casei</i> CRL43 или <i>L. reuteri</i> DSM 1 7938	Снижение частоты ОРИ
Turchet et al.	Здоровые взрослые	<i>L. casei</i> DN 114001	Снижение длительности ОРИ
Guillemard et al.	Здоровые взрослые	<i>L. casei</i> DN 114001	Снижение частоты ОРИ
Cobo Sanz et al.	Здоровые дети	<i>L. casei</i> DN 114001	Снижение длительности эпизодов ОРИ
Lin et al.	Здоровые дети	<i>L. casei rhamnosus</i>	Снижение частоты ОРИ
Nocerino et al.	Здоровые дети	<i>Lactobacillus paracasei</i> CBA L74	Снижение длительности ОРИ
Maldonado et al.	Здоровые дети	<i>Lactobacillus fermentum</i> CECT5716	Снижение частоты ОРИ
Weizman et al.	Здоровые дети	<i>L. reuteri</i> SD 112 или <i>B. animalis</i> ssp. <i>lactis</i> Bb12	Снижение длительности эпизодов ОРИ
Hojsak et al.	Здоровые дети	<i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i>	Снижение частоты ОРИ
Taipale et al.	Здоровые новорожденные	<i>B. animalis</i> ssp. <i>lactis</i> Bb12	Снижение длительности эпизодов ОРИ
Garaiova et al.	Здоровые дети	<i>L. acidophilus</i> CUL21 (NCIMB 30156), <i>L. acidophilus</i> CUL60 (NCIMB 30157), <i>Bifidobacterium bifidum</i> CUL20 (NCIMB 30153) + <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> CUL34 (NCIMB 30172)	Снижение частоты ОРИ
Winkler et al.	Здоровые взрослые	<i>L. gasseri</i> PA16/8+ <i>Bifidobacterium longum</i> SP07/3+ <i>B. bifidum</i> MF 20/5	Снижение длительности ОРИ
De Vrese et al.	Здоровые взрослые	<i>Lactobacillus gasseri</i> PA16/8+ <i>B. longum</i> SP07/3+ <i>B. bifidum</i> MF 20/5	Снижение частоты ОРИ

коррекции представляет собой многообещающий подход к профилактике и лечению респираторных вирусных инфекций (таблица 1).

В 2016 году были опубликованы результаты систематического обзора 23 исследований, включивших наблюдение за 6269 детьми в возрасте от 0 до 18 лет. В работе проведена оценка заболеваемости ОРИ, продолжительности эпизодов и количества пропущенных из-за инфекции дней в организо-

ванных коллективах детей в зависимости от применения пробиотиков [22]. Результаты продемонстрировали, что на фоне применения пробиотиков значительно снижается количество детей, перенесших 1 и более эпизодов ОРИ в течение периода наблюдения, по сравнению с контролем (ОР 0,89, 95% ДИ 0,82–0,96, $P = 0,004$), а также уменьшается продолжительность заболевания по сравнению с плацебо ($P = 0,03$) и пропусков ($P = 0,02$)

при умеренном уровне убедительности полученных доказательств. На основании полученных результатов, а также с учетом высокого профиля безопасности пробиотиков, авторы сделали вывод о том, что их использование представляется реальным способом снижения заболеваемости детей ОРИ, хотя разнообразие штаммов, доз и схем, применяемых в разных исследованиях, затрудняет возможность формулирования универсальных рекомендаций.

В этой связи представляет интерес еще одно исследование, в котором изучался штаммоспецифический эффект пробиотиков на заболеваемость ОРИ детей, посещающих детский сад, в возрасте от 3 до 7 лет [23]. В метаанализ были включены данные 15 РКИ с общим количеством участников 5121 ребенок. Наиболее значимыми оказались результаты применения в комплексе лечения ОРИ LGG, продемонстрировавшие достоверное снижение продолжительности заболевания (0,78 дня, 95% ДИ — 1,46; -0,09), тогда как использование *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 не оказывало значимого влияния на продолжительность эпизодов или пропуски детского сада, а сделать вывод об остальных штаммах и их комбинациях не представилось возможным.

Одним из первых кохрановских обзоров в обсуждаемой области стал метаанализ использования пробиотиков для профилактики острого среднего отита (ОСО) при ОРИ у детей [24]. Авторами проведен анализ 16 РКИ, включающий 3488 детей в возрасте от 0 до 18 лет, которым на фоне ОРИ профилактически назначались пробиотики на основе *Lactobacillus* и *Streptococcus*. Доля детей с реализованным ОСО в течение периода лечения оказалась достоверно ниже в группе, получавшей пробиотики (ОР 0,77 при 95% ДИ; ЧБНЛ = 10). Помимо этого, пробиотики снижали общее количество инфекций у детей в течение наблюдаемого периода и количество эпизодов, требующих лечения антибиотиком в связи с любой инфекцией. Для всех полученных результатов был продемонстрирован умеренный уровень убедительности доказательств. Авторы обзора сделали вывод, что профилактическое использование пробиотиков является безопасным и снижает не только риск развития ОСО у детей, но и частоту использования антибиотика при любой инфекции.

Особый интерес к профилактическим противовирусным вмешательствам и «укреплению им-

мунитета» возник на фоне развернувшейся пандемии новой коронавирусной инфекции (НКВИ). Несмотря на то что множество отдельных РКИ продемонстрировали протективный эффект пробиотиков в отношении НКВИ [25], недавний систематический обзор не подтвердил целесообразности использования как моноштаммовых и комбинированных пробиотиков, так и пре- и синбиотиков для профилактики COVID-19 [26]. В то же время в опубликованном ранее метаанализе была подтверждена протективная эффективность пробиотиков в отношении НКВИ, связанная с доказанной способностью разных штаммов влиять на уровни про- и противовоспалительных цитокинов, выработку интерферонов и продукцию антител [27].

В последние годы внимание исследователей привлекла проблема рецидивирующих респираторных инфекций у детей, решение которой требует комплексного подхода с использованием средств, влияющих на иммунобиологическую резистентность детского организма [28]. Результаты недавних исследований свидетельствуют о том, что применение некоторых пробиотиков может оказывать подобное действие. Так, показано, что 2-недельное использование *Bifidobacterium* spp. и *Lactobacillus acidophilus* у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями в возрасте от 6 месяцев до 12 лет статистически значимо снижает у них частоту острых инфекционных ринитов, острых средних отитов и рецидивирующих бронхитов в течение последующих 6 месяцев [12].

Кроме того, группа детей с частыми ОРИ в связи с более тяжелым течением заболеваний и развивающимися осложнениями чаще получает антибактериальные препараты, что оказывает негативное влияние на состояние кишечной микробиоты. Результаты одного из недавних исследований продемонстрировали, что у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями количество бифидо- и лактобактерий в составе кишечной микробиоты было значительно ниже по сравнению со здоровыми детьми, а последующая 2-месячная супплементация пробиотиком, содержащим 4 разных штамма *Bifidobacterium*, приводила не только к улучшению состава кишечной микробиоты и снижению частоты острых инфекций в течение 1 года наблюдения ($P < 0,05$), но и к уменьшению средней продолжительности кашля, лихорадки и частоты использования антибиотиков [29].

Таблица 2. Применение пробиотиков при профилактике и лечении ОРИ у детей (таблица автора)

Table 2. The use of probiotics in the prevention and treatment of acute respiratory viral infections in children (authors' table)

Штамм	ЛФ	Эффективность	Механизм действия	Рекомендуемая доза
<i>Lactocaseibacillus rhamnosus</i>	К, П, Ж	Уменьшение продолжительности и тяжести ОРИ	Модуляция иммунного ответа, подавление воспаления	10–20 10 ⁹ КОЕ в день, 7 дней
<i>Lactocaseibacillus casei</i>	К, П	Профилактика ОРИ у детей и взрослых	Стимуляция иммунной системы, поддержание микробиоты	5–10 10 ⁹ КОЕ в день, 7–14 дней
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	К, П	Укрепление иммунитета, снижение заболеваемости ОРИ	Улучшение барьерной функции кишечника	1–10 10 ⁹ КОЕ в день, 7–10 дней
<i>Lactiplantibacillus plantarum</i>	К, П	Снижение частоты респираторных инфекций	Поддержка иммунного ответа, конкурентная борьба с патогенами	1–10 10 ⁹ КОЕ в день, 7 дней
<i>Saccharomyces boulardii</i>	К, П	Профилактика диареи, улучшение иммунных функций	Защита слизистой оболочки, модуляция иммунного ответа	250–500 миллиграммов 2 раза в день, 7 дней
<i>Lactocaseibacillus</i> GG	К, П	Снижение продолжительности ОРИ и гриппа	Стимуляция местного иммунитета, угнетение патогенов	10–20 10 ⁹ КОЕ в день, 7–10 дней

Примечание: ЛФ — лекарственная форма; К — капсулы; П — порошки; Ж — жидкость; УД — уровень достоверности.

Фагоциты и клетки-киллеры являются наиболее значимыми компонентами врожденной защитной системы организма, которые могут оперативно реагировать на внедряющиеся вирусы [22]. Их медиаторная функция, стимулированная пробиотиками, служит одним из вероятных объяснений сокращения продолжительности ОРИ [23]. Было показано, что представители рода *Bacillus* обладают способностью производить антимикробные вещества [30], усиливать функции эпителиального барьера [31, 32] и стимулировать продукцию цитокинов [32, 33]. Добавление *Bacillus subtilis* CU1 способствовало стимуляции системного иммунного ответа и повышению уровня сывороточного IFN- γ у людей, принимавших пробиотик [34].

В ряде работ, проведенных в Российской Федерации, было показано положительное влияние пробиотика, содержащего *L. acidophilus* (штаммы NK1, NK2, NK5, NK12) и кефира на течение ОРИ у детей [35, 36]. Хуан и др. также обнаружили, что добавление штаммов *Bacillus* spp. стимулировало у мышей продукцию IFN- γ , который играет важную роль в защите организма от нескольких инфекционных заболеваний, включая вирусные инфекции, и обладает различными иммунными функциями, такими как стимуляция макрофагов и натуральных киллеров [34]. Результаты многих исследований указывали на важность продукции

IFN- γ для защитного действия пробиотиков против ОРИ (таблица 2).

Вместе с тем необходимо проведение дальнейших исследований по изучению способности разных пробиотиков увеличивать уровень сывороточного IFN- γ и укреплять системную противовирусную и антибактериальную иммунную защиту детского населения. Стоит отметить, что 28 из 29 исследований продемонстрировали, что пробиотики оказали положительное влияние на исход ОРИ, и только в 1 исследовании не было выявлено значимого преимущества.

Таким образом, с учетом сложностей проведения специфической иммунопрофилактики и этиотропной терапии ОРИ существует необходимость активного применения лекарственных средств, обеспечивающих формирование эффективного иммунного ответа и повышение устойчивости организма ребенка к действию возбудителя. Применение пробиотиков является важным инструментом, обеспечивающим реализацию указанных процессов. Имеющиеся данные показывают, что пробиотики обладают штаммоспецифическим иммуномодулирующим действием на клетки организма хозяина. Повышенная регуляция ответа ИФН способствует возрастанию устойчивости клеток к респираторным инфекциям, эффективно подавляя репликацию различных респираторных вирусов.

Результаты значительного количества исследований показывают, что применение пробиотиков способствует снижению частоты ОРИ и уменьшению продолжительности заболевания, а также частоты вторичных бактериальных осложнений.

Тем не менее для расширения спектра применяемых пробиотических штаммов, уточнения их клинических и иммунологических эффектов целесообразно проведение дальнейших научных исследований в этой области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г. Заболеваемость и смертность населения России от острых респираторных вирусных инфекций, пневмонии и вакцинопрофилактика. *Терапевтический архив*. 2018; 90 (1): 22–26. DOI: 10.26442/terarkh201890122-26.
2. Кравченко Н.А., Казанова В.Б., Хакимова М.И., Гаврилова Т.А., Зайкова З.А., Ботвинкин А.Д. Динамика заболеваемости и этиологической структуры острых респираторных инфекций накануне и в первый год распространения COVID-19 в Иркутской области. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2022; 21 (3): 50–62. DOI: 10.31631/2073-3046-2022-21-3-50-62.
3. Куклина Л.В., Кравченко Е.Н., Ожерельева М.А., Задорожная Е.А., Выжлова Е.Н., Баранов И.И. Факторы риска заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями у беременных. Эффективность профилактических мер. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021; 20 (3): 85–91. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-3-85-91.
4. Баракина Е., Иванов Д., Резник В., Редькина М., Тимченко В., Чернова Т., Суховецкая В., Каплина Т., Булина О. Трудности диагностики инфекционных болезней у детей в амбулаторных условиях. *Журнал инфектологии*. 2025; 17 (1): 60–66. DOI: 10.22625/2072-6732-2025-17-1-60-66.
5. Caballero-Flores G., Pickard J.M., Núñez G. Microbiota-mediated colonization resistance: mechanisms and regulation. *Nature Reviews Microbiology*. 2023; 21 (6): 347–360. DOI: 10.1038/s41579-023-00878-2.
6. World Health Organization. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. Geneva: WHO; 2006. (DOI не указан.)
7. Barbosa J.C., Machado D., Almeida D., Andrade J.C., Brandelli A., Gomes A.M., Freitas A.C. Next-generation probiotics. In: *Probiotics*. Elsevier; 2022: 483–502. DOI: 10.1016/B978-0-323-85170-1.00018-9.
8. Saarela M., Mogensen G., Fonden R., Mättö J., Mattila-Sandholm T. Probiotic bacteria: safety, functional and technological properties. *Journal of Biotechnology*. 2000; 84 (3): 197–215. DOI: 10.1016/S0168-1656(00)00375-8.
9. Saarela M.H. Safety aspects of next generation probiotics. *Current Opinion in Food Science*. 2019; 30: 8–13. DOI: 10.1016/j.cofs.2018.09.001.
10. Kesavelu D., Jog P. Current understanding of antibiotic-associated dysbiosis and approaches for its management. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*. 2023; 10: 20499361231154443. DOI: 10.1177/20499361231154443.
11. Twitchell E.L., Tin C., Wen K., Zhang H., Becker-Dreps S., Azcarate-Peril M.A., Vilchez S., Li G., Ramesh A., Weiss M. Modeling human enteric dysbiosis and rotavirus immunity in gnotobiotic pigs. *Gut Pathogens*. 2016; 8 (1): 1–18. DOI: 10.1186/s13099-016-0119-z.
12. Khan Laghari I., Nawaz T., Mustafa S., Jamali A.A., Fatima S. Role of multi-strain probiotics in preventing severity and frequency of recurrent respiratory tract infections in children. *BMC Pediatrics*. 2023; 23 (1): 505. DOI: 10.1186/s12887-023-04345-y.
13. Shi H.Y., Zhu X., Li W.L., Mak J.W., Wong S.H., Zhu S.T., Guo S.L., Chan F.K., Zhang S.T., Ng S.C. Modulation of gut microbiota protects against viral respiratory tract infections: a systematic review of animal and clinical studies. *European Journal of Nutrition*. 2021: 1–24. DOI: 10.1007/s00394-021-02543-x.
14. Горелов А.В., Плоскирева А.А., Бондарева А.В., Каннер Е.В. Пробиотики в комплексной профилактике респираторных инфекций. *Вопросы практической педиатрии*. 2014; 9 (5): 77–83. (DOI не указан.)
15. Saceres P., Montes S., Vega N., Cruchet S., Brunser O., Gotteland M. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 on acute respiratory infections and intestinal secretory IgA in children. *Journal of Pediatric Infectious Diseases*. 2010; 5 (4): 353–362. DOI: 10.3233/JPI-2010-0263.
16. Lehtoranta L., Latvala S., Lehtinen M.J. Role of probiotics in stimulating the immune system in viral respiratory tract infections: A narrative review. *Nutrients*. 2020; 12 (10): 3163. DOI: 10.3390/nu12103163.
17. Luoto R., Isolauri E., Lehtonen L. Safety of *Lactobacillus GG* probiotic in infants with very low birth weight: twelve years of experience. *Clinical Infectious Diseases*. 2010; 50 (9): 1327–1328. DOI: 10.1086/651627.
18. Hatakka K., Savilahti E., Pönkä A., Meurman J.H., Poussa T., Näse L., Saxelin M., Korpela R. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. *BMJ*. 2001; 322 (7298): 1327. DOI: 10.1136/bmj.322.7298.1327.

19. Hojsak I., Snovak N., Abdović S., Szajewska H., Mišak Z., Kolaček S. *Lactobacillus GG* in the prevention of gastrointestinal and respiratory tract infections in children who attend day care centers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Nutrition*. 2010; 29 (3): 312–316. DOI: 10.1016/j.clnu.2009.09.008.
20. Hojsak I., Abdović S., Szajewska H., Milošević M., Krznarić Ž., Kolaček S. *Lactobacillus GG* in the prevention of nosocomial gastrointestinal and respiratory tract infections. *Pediatrics*. 2010; 125 (5): e1171–e1177. DOI: 10.1542/peds.2009-2568.
21. Kumpu M., Kekkonen R., Korpela R., et al. Effect of live and inactivated *Lactobacillus rhamnosus* GG on experimentally induced rhinovirus colds: randomized, double blind, placebo-controlled pilot trial. *Beneficial Microbes*. 2015; 6 (5): 631–639. DOI: 10.3920/BM2014.0164 1.
22. Wang W., Chen L., Zhou R., et al. Increased proportions of *Bifidobacterium* and the *Lactobacillus* group and loss of butyrate-producing bacteria in inflammatory bowel disease. *Journal of Clinical Microbiology*. 2014; 52 (2): 398–406. DOI: 10.1128/JCM.01507-13.
23. Laursen R.P., Hojsak I. Probiotics for respiratory tract infections in children attending day care centers—a systematic review. *European Journal of Pediatrics*. 2018; 177: 979–994. DOI: 10.1007/s00431-018-3167-1.
24. Scott A.M., Clark J., Julien B., et al. Probiotics for preventing acute otitis media in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019 (6). DOI: 10.1002/14651858.CD012941.pub2.
25. Paknahad Z., Moravejolahkami A.R. Probiotics against viruses; COVID-19 is a paper tiger: a Systematic Review. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets*. 2021; 21 (7): 1252–1260. DOI: 10.2174/1871530321666210219083459.
26. Emadzadeh M., Kabiri M. Assessment of the Prophylactic Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics Against COVID-19 Infection: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Clinical Medicine & Research*. 2024; 22 (2): 97–106. DOI: 10.3121/cmr.2024.1892.
27. Mirashrafi S., Moravejolahkami A.R., et al. The efficacy of probiotics on virus titres and antibody production in virus diseases: A systematic review on recent evidence for COVID-19 treatment. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2021; 46: 1–8. DOI: 10.1016/j.clnesp.2021.10.012.
28. Chiappini E., Santamaria F., Marseglia G.L., et al. Prevention of recurrent respiratory infections: Inter-society Consensus. *Italian Journal of Pediatrics*. 2021; 47: 1–17. DOI: 10.1186/s13052-021-01108-2.
29. Li K.-L., Wang B.-Z., Li Z.-P., et al. Alterations of intestinal flora and the effects of probiotics in children with recurrent respiratory tract infection. *World Journal of Pediatrics*. 2019; 15: 255–261. DOI: 10.1007/s12519-019-00253-3.
30. Johanesen PA, Dwinell MB. Flagellin-independent regulation of chemokine host defense in *Campylobacter jejuni*-infected intestinal epithelium. *Infection and Immunity*. 2006; 74 (6): 3437–3447. DOI: 10.1128/IAI.74.6.3437-3447.2006.
31. Lundelin K., Poussa T., Salminen S., Isolauri E. Long-term safety and efficacy of perinatal probiotic intervention. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2017; 28 (2): 170–175. DOI: 10.1111/pai.12675 11.
32. Szajewska H., Hojsak I. Health benefits of *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 in children. *Postgraduate Medicine*. 2020; 132 (5): 441–451. DOI: 10.1080/00325481.2020.1731214.
33. Tan-Lim C.S.C., Esteban-Ipac N.A.R., et al. Comparative effectiveness of probiotic strains on the prevention of pediatric atopic dermatitis. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2021; 32 (6): 1255–1270. DOI: 10.1111/pai.13481.
34. Jiang L., Zhang L., Xia J., et al. Probiotics supplementation during pregnancy or infancy on multiple food allergies and gut microbiota. *Nutrition Reviews*. 2024; nuae024. DOI: 10.1093/nutrit/nuae024.
35. Гордеев А.В., Пискунова С., Черникова А. Оптимизация терапии ОРВИ у детей в период пандемии гриппа. *Детские инфекции*. 2011; 10 (4): 52–56. (DOI не указан.)
36. Целипанова Е., Шебекова В., Савицкая К., et al. Клинико-иммунологическая эффективность применения аципола у детей с острой респираторной инфекцией. *Альманах клинической медицины*. 2002 (5): 260–264. (DOI не указан.)

REFERENCES

1. Bilichenko T.N., Chuchalin A.G. Zabolevaemost' i smertnost' naselenija Rossii ot ostryh respiratornyh virusnyh infekcij, pnevmonii i vakcinoprofilaktika. *Terapevtičeskij arhiv*. 2018; 90 (1): 22–26. DOI: 10.26442/terarkh201890122-26. (In Russ.)
2. Kravchenko N.A., Kazanova V.B., Hakimova M.I., Gavrilova T.A., Zajkova Z.A., Botvinkin A.D. Dinamika zabolevaemosti i jetiologičeskoj struktury ostryh respiratornyh infekcij nakanune i v pervyj god rasprostraneniya COVID-19 v Irkutskoj oblasti. *Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika*. 2022; 21 (3): 50–62. DOI: 10.31631/2073-3046-2022-21-3-50-62. (In Russ.)
3. Kuklina L.V., Kravchenko E.N., Ozherel'eva M.A., Zadorozhnaja E.A., Vyzhlova E.N., Baranov I.I. Faktory riska zabolevaemosti ostrymi respiratornymi virusnymi infekcijami u beremennyh. *Jefferektivnost' profilaktičeskikh mer. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2021; 20 (3): 85–91. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-3-85-91. (In Russ.)

4. Barakina E., Ivanov D., Reznik V., Red'kina M., Timchenko V., Chernova T., Suhoveckaja V., Kaplina T., Bulina O. Trudnosti diagnostiki infekcionnyh boleznej u detej v ambulatornyh uslovijah. Zhurnal infektologii. 2025; 17 (1): 60–66. DOI: 10.22625/2072-6732-2025-17-1-60-66. (In Russ.)
5. Caballero-Flores G., Pickard J.M., Núñez G. Microbiota-mediated colonization resistance: mechanisms and regulation. *Nature Reviews Microbiology*. 2023; 21 (6): 347–360. DOI: 10.1038/s41579-023-00878-2.
6. World Health Organization. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. Geneva: WHO; 2006. (DOI ne ukazan.)
7. Barbosa J.C., Machado D., Almeida D., Andrade J.C., Brandelli A., Gomes A.M., Freitas A.C. Next-generation probiotics. In: *Probiotics*. Elsevier; 2022: 483–502. DOI: 10.1016/B978-0-323-85170-1.00018-9.
8. Saarela M., Mogensen G., Fonden R., Mättö J., Mattila-Sandholm T. Probiotic bacteria: safety, functional and technological properties. *Journal of Biotechnology*. 2000; 84 (3): 197–215. DOI: 10.1016/S0168-1656(00)00375-8.
9. Saarela M.H. Safety aspects of next generation probiotics. *Current Opinion in Food Science*. 2019; 30: 8–13. DOI: 10.1016/j.cofs.2018.09.001.
10. Kesavelu D., Jog P. Current understanding of antibiotic-associated dysbiosis and approaches for its management. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*. 2023; 10: 20499361231154443. DOI: 10.1177/20499361231154443.
11. Twitchell E.L., Tin C., Wen K., Zhang H., Becker-Dreps S., Azcarate-Peril M.A., Vilchez S., Li G., Ramesh A., Weiss M. Modeling human enteric dysbiosis and rotavirus immunity in gnotobiotic pigs. *Gut Pathogens*. 2016; 8 (1): 1–18. DOI: 10.1186/s13099-016-0119-z.
12. Khan Laghari I., Nawaz T., Mustafa S., Jamali A.A., Fatima S. Role of multi-strain probiotics in preventing severity and frequency of recurrent respiratory tract infections in children. *BMC Pediatrics*. 2023; 23 (1): 505. DOI: 10.1186/s12887-023-04345-y.
13. Shi H.Y., Zhu X., Li W.L., Mak J.W., Wong S.H., Zhu S.T., Guo S.L., Chan F.K., Zhang S.T., Ng S.C. Modulation of gut microbiota protects against viral respiratory tract infections: a systematic review of animal and clinical studies. *European Journal of Nutrition*. 2021: 1–24. DOI: 10.1007/s00394-021-02543-x.
14. Gorelov A.V., Ploskireva A.A., Bondareva A.V., Kanner E. Probiotiki v kompleksnoj profilaktike respiratornyh infekcij. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2014; 9 (5): 77–83. (DOI ne ukazan.) (In Russ.)
15. Caceres P., Montes S., Vega N., Cruchet S., Brunser O., Gotteland M. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 on acute respiratory infections and intestinal secretory IgA in children. *Journal of Pediatric Infectious Diseases*. 2010; 5 (4): 353–362. DOI: 10.3233/JPI-2010-0263.
16. Lehtoranta L., Latvala S., Lehtinen M.J. Role of probiotics in stimulating the immune system in viral respiratory tract infections: A narrative review. *Nutrients*. 2020; 12 (10): 3163. DOI: 10.3390/nu12103163.
17. Luoto R., Isolauri E., Lehtonen L. Safety of *Lactobacillus* GG probiotic in infants with very low birth weight: twelve years of experience. *Clinical Infectious Diseases*. 2010; 50 (9): 1327–1328. DOI: 10.1086/651627.
18. Hatakka K., Savilahti E., Pönkä A., Meurman J.H., Poussa T., Näse L., Saxelin M., Korpela R. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. *BMJ*. 2001; 322 (7298): 1327. DOI: 10.1136/bmj.322.7298.1327.
19. Hojsak I., Snovak N., Abdović S., Szajewska H., Mišak Z., Kolaček S. *Lactobacillus* GG in the prevention of gastrointestinal and respiratory tract infections in children who attend day care centers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Nutrition*. 2010; 29 (3): 312–316. DOI: 10.1016/j.clnu.2009.09.008.
20. Hojsak I., Abdović S., Szajewska H., Milošević M., Krznarić Ž., Kolaček S. *Lactobacillus* GG in the prevention of nosocomial gastrointestinal and respiratory tract infections. *Pediatrics*. 2010; 125 (5): e1171–e1177. DOI: 10.1542/peds.2009-2568.
21. Kumpu M., Kekkonen R., Korpela R., et al. Effect of live and inactivated *Lactobacillus rhamnosus* GG on experimentally induced rhinovirus colds: randomised, double blind, placebo-controlled pilot trial. *Beneficial Microbes*. 2015; 6 (5): 631–639. DOI: 10.3920/BM2014.0164 1.
22. Wang W., Chen L., Zhou R., et al. Increased proportions of *Bifidobacterium* and the *Lactobacillus* group and loss of butyrate-producing bacteria in inflammatory bowel disease. *Journal of Clinical Microbiology*. 2014; 52 (2): 398–406. DOI: 10.1128/JCM.01507-13.
23. Laursen R.P., Hojsak I. Probiotics for respiratory tract infections in children attending day care centers—a systematic review. *European Journal of Pediatrics*. 2018; 177: 979–994. DOI: 10.1007/s00431-018-3167-1.
24. Scott A.M., Clark J., Julien B., et al. Probiotics for preventing acute otitis media in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019 (6). DOI: 10.1002/14651858.CD012941.pub2.

25. Paknahad Z., Moravejolahkami A.R. Probiotics against viruses; COVID-19 is a paper tiger: a Systematic Review. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets*. 2021; 21 (7): 1252–1260. DOI: 10.2174/1871530321666210219083459.
26. Emadzadeh M., Kabiri M. Assessment of the Prophylactic Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics Against COVID-19 Infection: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Clinical Medicine & Research*. 2024; 22 (2): 97–106. DOI: 10.3121/cmr.2024.1892.
27. Mirashrafi S., Moravejolahkami A.R., et al. The efficacy of probiotics on virus titres and antibody production in virus diseases: A systematic review on recent evidence for COVID-19 treatment. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2021; 46: 1–8. DOI: 10.1016/j.clnesp.2021.10.012.
28. Chiappini E., Santamaria F., Marseglia G.L., et al. Prevention of recurrent respiratory infections: Inter-society Consensus. *Italian Journal of Pediatrics*. 2021; 47: 1–17. DOI: 10.1186/s13052-021-01108-2.
29. Li K.-L., Wang B.-Z., Li Z.-P., et al. Alterations of intestinal flora and the effects of probiotics in children with recurrent respiratory tract infection. *World Journal of Pediatrics*. 2019; 15: 255–261. DOI: 10.1007/s12519-019-00253-3.
30. Johanesen P.A., Dwinell M.B. Flagellin-independent regulation of chemokine host defense in *Campylobacter jejuni*-infected intestinal epithelium. *Infection and Immunity*. 2006; 74 (6): 3437–3447. DOI: 10.1128/IAI.74.6.3437-3447.2006.
31. Lundelin K., Poussa T., Salminen S., Isolauri E. Long-term safety and efficacy of perinatal probiotic intervention. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2017; 28 (2): 170–175. DOI: 10.1111/pai.12675 11.
32. Szajewska H., Hojsak I. Health benefits of *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 in children. *Postgraduate Medicine*. 2020; 132 (5): 441–451. DOI: 10.1080/00325481.2020.1731214.
33. Tan-Lim C.S.C., Esteban-Ipac N.A.R., et al. Comparative effectiveness of probiotic strains on the prevention of pediatric atopic dermatitis. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2021; 32 (6): 1255–1270. DOI: 10.1111/pai.13481.
34. Jiang L., Zhang L., Xia J., et al. Probiotics supplementation during pregnancy or infancy on multiple food allergies and gut microbiota. *Nutrition Reviews*. 2024; nuae024. DOI: 10.1093/nutrit/nuae024.
35. Gordeec A.V., Piskunova S., Chernikova A. Optimizacija terapii ORVI u detej v period pandemii grippa. *Detskie infekcii*. 2011; 10 (4): 52–56. (In Russ.)
36. Celipanova E., Shebekova V., Savickaja K., et al. Kliniko-immunologicheskaja jeffektivnost' primenenija acipola u detej s ostroj respiratornoj infekciej. *Al'manah klinicheskoy mediciny*. 2002 (5): 260–264. (In Russ.)

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

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

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Лобзин Ю. В., Горелов А. В., Гриценко В. А., Мигачева Н. Б., Усенко Д. В. Ермоленко К. Д. — разработка концепции, проведение исследования, подготовка текста — оценка и редактирование — подготовка, создание и презентация опубликованной работы.

AUTHORS' CONTRIBUTION TO THE WORK

Yury V. Lobzin, Aleksandr V. Gorelov, Viktor A. Gritsenko, Migacheva N.B., Denis V. Usenko, Konstantin D. Ermolenko — conceptualization, methodology, data curation, writing — review & editing — preparation, creation and/or presentation of the published work by those from the original research group, specifically critical review, commentary or revision — including pre- or post-publication stages.

Эозинофильные заболевания желудочно-кишечного тракта. Эозинофильный эзофагит, гастрит, энтерит и колит у детей (обзор)

REV — обзорная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-17-28>

УДК: 616.32/34-008-053.2: 616.155.35

Дата поступления: 16.04.2025

Дата принятия: 02.06.2025

Дата публикации: 18.09.2025



Панова И. В.¹, Елисеева Н. Д.¹, Домбаян С. Х.¹, Чурюкина Э. В.^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное общеобразовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, Россия

² Федеральное государственное бюджетное общеобразовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 350063, Краснодар, ул. М. Седина, д. 4

Панова Ирина Витальевна — д. м. н., профессор кафедры педиатрии и неонатологии Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5068-7136>, e-mail: pan_tol@list.ru.

Елисеева Нина Дмитриевна — старший лаборант кафедры педиатрии и неонатологии Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8225-2908>, e-mail: Ninel.85@list.ru.

Домбаян Светлана Христофоровна — к. м. н., доцент кафедры педиатрии и неонатологии Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1310-6889>, e-mail: svetmed@yandex.ru.

Чурюкина Элла Витальевна — к. м. н., доцент, главный научный сотрудник научного отдела клиники НИИ акушерства и педиатрии, доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Российская Федерация, региональный руководитель АДАИР, ORCID: 0000-0001-6407-6117, e-mail: echuryukina@mail.ru.

Резюме

Актуальность. Рост заболеваемости эозинофильными гастроинтестинальными болезнями среди детского населения влечет за собой необходимость понимания этиологии и патогенеза данной патологии с целью повышения качества диагностики и лечения этой группы болезней.

Материалы и методы. В поисковых системах PubMed, ScienceDirect, Wiley Online Library, SpringerLink, RusMed, eLibrary.ru проводился поиск научных работ по ключевым словам: эозинофильные гастроинтестинальные заболевания, эозинофильный эзофагит, эозинофильный гастрит, эозинофильный энтерит, эозинофильный колит, эозинофильная инфильтрация, дети, подростки. Глубина поиска составила 12 лет (2012–2024). Алгоритм поиска источников соответствовал принципам PRISMA. Идентифицировано 515 зарубежных и отечественных публикаций. В анализ включены 36 работ.

Результаты. В настоящее время эозинофильные заболевания желудочно-кишечного тракта привлекают пристальное внимание ученых, что связано с существенным ростом этой патологии. Эозинофильными гастроинтестинальными заболеваниями называют группу хронических иммуноопосредованных заболеваний желудочно-кишечного тракта, характеризующихся гастроинтестинальными симптомами и патологической эозинофильной инфильтрацией при отсутствии вторичных причин эозинофилии с глубиной повреждения органа от слизистой оболочки до мышечного и серозного слоя, что приводит к грубым нарушениям их структуры и функции. Эта группа включает в себя эозинофильный эзофагит, эозинофильный гастрит, эозинофильный энтерит и эозинофильный колит. В представленном обзоре проведен анализ результатов современных научных исследований, посвященных эпидемиологии, патофизиологии и клиническим особенностям эозинофильных гастроинтестинальных заболеваний у детей. Приведены диагностические критерии. Рассмотрены современные подходы к лечению данных заболеваний. Большинство научных публикаций посвящены эозинофильному эзофагиту, в диагностике и лечении которого достигнут определенный консенсус. Особую сложность представляет ведение детей с эозинофильным гастритом, эозинофильным энтеритом и эозинофильным колитом, что определяет необходимость дальнейшего изучения патогенеза данных заболеваний.

Вывод. Возросшее за последние годы количество научных работ расширяет знания об эозинофильных гастроинтестинальных заболеваниях у детей, однако стоит стремиться к достижению консенсуса в вопросах эозинофильного гастрита, эозинофильного энтерита и эозинофильного колита.

Для корреспонденции:

Панова Ирина Витальевна, д. м. н., профессор кафедры педиатрии и неонатологии Ростовского государственного медицинского университета.

Адрес: Российская Федерация, 344002, г. Ростов-на-Дону, ул. Максима Горького, д. 111/52, кв. 64.

E-mail: pan_tol@list.ru.

For correspondence:

Irina V. Panova, Dr. Sci., Professor, Department of Pediatrics and Neonatology, Rostov State Medical University Russia.

Address: Maxim Gorky str., 111/52, block 64, Rostov-on-Don, 344002, Russian Federation.

E-mail: pan_tol@list.ru.

Ключевые слова: эозинофильный эзофагит, эозинофильный гастрит, эозинофильный энтерит, эозинофильный колит, дети

Конфликт интересов:

Чурюкина Э.В. — член редакционной коллегии, авторы заверяют, что статья прошла все этапы рецензирования.

Для цитирования: Панова И. В., Елисеева Н. Д., Домбаян С. Х., Чурюкина Э. В. Эозинофильные заболевания желудочно-кишечного тракта. Эозинофильный эзофагит, гастрит, энтерит и колит у детей (обзор). *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2025; 23 (3): 17–28. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-17-28>

Eosinophilic diseases of the gastrointestinal tract. Eosinophilic esophagitis, gastritis, enteritis and colitis in children (review)

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-17-28>

Date of receipt: 16.04.2025

Date of acceptance: 02.06.2025

Date of publication: 18.09.2025

Irina V. Panova¹, Nina D. Eliseeva¹, Svetlana Chr. Dombayan¹, Ella V. Churyukina^{1,2}

¹ Rostov State Medical University, 29 Nakhichevansky lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia

² Kuban State Medical University, 4 M. Sedina str., Krasnodar, 350063, Russia

Irina Vitalievna Panova — Dr. Sci., Professor, Department of Pediatrics and Neonatology, Rostov State Medical University Russia, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5068-7136>, Rostov-on-Don, e-mail: pan_tol@list.ru.

Nina Dmitrievna Eliseeva — Senior Laboratory Assistant, Department of Pediatrics and Neonatology, Rostov State Medical University Russia, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8225-2908>, Rostov-on-Don, e-mail: Ninel.85@list.ru.

Svetlana Christoforovna Dombayan — Cand. Sci., Associate Professor, Department of Pediatrics and Neonatology, Rostov State Medical University Russia, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1310-6889>, Rostov-on-Don, e-mail: svetmed@yandex.ru.

Ella Vitalievna Churyukina — Cand. Sci., Associate Professor, Chief Researcher of the Scientific Department of the Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology, Rostov State Medical University Russia; Associate Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics Kuban State Medical University, ORCID: 0000-0001-6407-6117, Rostov-on-Don, e-mail: echuryukina@mail.ru.

Abstract

Relevance. The increasing incidence of eosinophilic gastrointestinal diseases among the pediatric population entails the need to understand the etiology and pathogenesis of this pathology in order to improve the quality of diagnosis and treatment of this group of diseases.

Materials and methods. In the search engines PubMed, ScienceDirect, Wiley Online Library, SpringerLink, RusMed, eLibrary.ru A search was conducted for scientific papers by keywords: eosinophilic gastrointestinal diseases, eosinophilic esophagitis, eosinophilic gastritis, eosinophilic enteritis, eosinophilic colitis, eosinophilic infiltration, children, adolescents. The search depth was 12 years (2012–2024). The source search algorithm followed the principles of PRISMA. 515 foreign and domestic publications have been identified. The analysis includes 36 papers.

Results. Currently, eosinophilic diseases of the gastrointestinal tract attract the close attention of scientists, which is associated with a significant increase in this pathology. Eosinophilic gastrointestinal diseases are a group of chronic immune-mediated diseases of the gastrointestinal tract characterized by gastrointestinal symptoms and pathological eosinophilic infiltration in the absence of secondary causes of eosinophilia with a depth of organ damage from the mucous membrane to the muscular and serous layer, which leads to severe violations of their structure and function. This group includes eosinophilic esophagitis, eosinophilic gastritis, eosinophilic enteritis and eosinophilic colitis. The presented review analyzes the results of modern scientific research on the epidemiology, pathophysiology and clinical features of eosinophilic gastrointestinal diseases in children. Diagnostic criteria are given. Modern approaches to the treatment of these diseases are considered. Most scientific publications are devoted to eosinophilic esophagitis, in the diagnosis and treatment of which a certain consensus has been reached. The management of children with eosinophilic gastritis, eosinophilic enteritis and eosinophilic colitis is particularly difficult, which determines the need for further study of the pathogenesis of these diseases. **Conclusion:** the number of scientific papers that have increased in recent years expands knowledge about eosinophilic gastrointestinal diseases in children, but it is worth striving to reach consensus on eosinophilic gastritis, eosinophilic enteritis and eosinophilic colitis.

Keywords: eosinophilic gastrointestinal diseases, eosinophilic esophagitis, eosinophilic gastritis, eosinophilic enteritis, eosinophilic colitis, children

Conflict of interest:

Ella V. Churyukina — member of the editorial board, the authors assure that the article has passed all the stages of review.

For citation: Panova I. V., Eliseeva N. D., Dombayan S. Chr., Churyukina E. V. Eosinophilic diseases of the gastrointestinal tract. Eosinophilic esophagitis, gastritis, enteritis and colitis in children (review). *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2025; 23 (3): 17–28. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-17-28>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рост заболеваемости эозинофильными гастроинтестинальными болезнями среди детского населения влечет за собой необходимость понимания этиологии и патогенеза данной патологии с целью повышения качества диагностики и лечения этой группы болезней.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В поисковых системах PubMed, ScienceDirect, Wiley Online Library, SpringerLink, RusMed, eLibrary.ru проводился поиск научных работ по ключевым словам: эозинофильные гастроинтестинальные заболевания, эозинофильный эзофагит, эозинофильный гастрит, эозинофильный энтерит, эозинофильный колит, эозинофильная инфильтрация, дети, подростки. Глубина поиска составила 12 лет (2012–2024). Алгоритм поиска источников соответствовал принципам PRISMA. Идентифицировано 515 зарубежных и отечественных публикаций. В анализ включены 36 работ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эозинофильные гастроинтестинальные заболевания (ЭГИЗ) относят к редким воспалительным заболеваниям органов пищеварения и представляют собой группу хронических иммуноопосредованных желудочно-кишечных (ЖК) заболеваний, характеризующихся гастроинтестинальными симптомами и патологической эозинофильной инфильтрацией определенных областей в пределах ЖКТ при отсутствии вторичных причин эозинофилии [1]. Согласно международному консенсусу по стандартизированной номенклатуре, для эозинофильных заболеваний ЖКТ принята двухуровневая структура: первый уровень используется для базового описания соответствующего местоположения в клинической практике, а второй уровень включает номенклатуру для клинической специфики и исследовательских целей [2]. Стоит отметить, что вовлеченные сегменты ЖКТ должны иметь конкретику и использовать аббревиатуру «Эо» [3]. Таким образом, ЭГИЗ подразделяют на эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) и ЭГИЗ без ЭоЭ, куда относятся эозинофильный гастрит (ЭоГ), эозинофильный энтерит (ЭоЭн) и эозинофильный колит (ЭоК) [4]. Встречаются случаи поражения

нескольких отделов желудочно-кишечного тракта одновременно или последовательно.

Эозинофильный эзофагит

Эозинофильный эзофагит — хроническое, медленно прогрессирующее иммуноопосредованное заболевание пищевода, характеризующееся выраженным эозинофильным воспалением слизистой оболочки пищевода, развитием подслизистого фиброза, клинически проявляющееся нарушением глотания (дисфагия, обтурация пищевода пищевым комком, рвота проглоченной пищей и др.) [5]. За последние годы увеличился рост заболеваемости в разных странах от 5 до 10 случаев на 100 тыс. населения [6]. Тенденция к росту заболеваемости отражена и в отчетах из США, которые показали увеличение заболеваемости ЭоЭ на 40% за 4-летний период [6]. По данным Coutry E. и соавторов, заболеваемость ЭоЭ составляет 5,1% случаев на 100 000 человек в год, в то время как распространенность составляет около 29,5% случаев на 100 000 населения [7]. Среди факторов риска развития ЭоЭ ведущее место занимают генетические, а также факторы окружающей среды и атопические состояния. Связь последних с ЭоЭ была продемонстрирована в проспективном исследовании, которое показало, что основными сопутствующими атопическими заболеваниями среди пациентов с ЭоЭ были астма (48%) и аллергический ринит (37%) [8]. В основе патогенеза ЭоЭ лежит Th2-опосредованная реакция, при которой за счет выброса цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-9) и синтеза эотаксина-3 формируется эозинофильная инфильтрация стенки слизистой оболочки пищевода, что приводит к деструктивному действию протеолитических ферментов эозинофилов на эпителий, собственную пластинку слизистой оболочки пищевода и подслизистый слой [5]. Клинические проявления ЭоЭ определяются в большей степени возрастом пациента, а именно: у детей младшего возраста преобладают рвота, боль в эпигастриальной области, отказ от пищи, потребность в воде во время еды или медленный прием пищи, кашель во время еды, редко — отставание физического развития, в то время как у детей старшего возраста и подростков преобладают симптомы дисфагии, вклинение пищи, изжога, боль в груди, отказ от твердой пищи и переход к приему измель-

ченной пищи [8]. Для постановки правильного диагноза пациенту необходимо выполнение эзофагогастродуоденоскопии (ЭФГДС) с обязательной биопсией как минимум из 6 участков слизистой оболочки пищевода с последующим морфологическим исследованием полученного материала. Взятие биопсии необходимо проводить из различных участков слизистой оболочки пищевода, так как воспалительные изменения при ЭоЭ носят мультифокальный характер, причем приоритет должен отдаваться участкам с патологическими изменениями при эндоскопическом обследовании (пищеводные кольца, борозды, белесоватые бляшки) [5]. Диагностическая чувствительность возрастает с увеличением количества взятого гистологического материала [9]. К типичным эндоскопическим изменениям пищевода при ЭоЭ относят пищеводные кольца («трахеализация» пищевода), линейные борозды, белесый экссудат, стриктуры пищевода, уменьшение калибра пищевода, сниженную васкуляризацию, а также изменение слизистой оболочки по типу «креповой бумаги» (признак тяжелой ломкости слизистой оболочки) [10]. В 2020 году были опубликованы результаты ретроспективного исследования, показавшего более частое наличие экссудата (92,5%) в эндоскопической картине у детей, а у взрослых чаще обнаруживались трахеализация (50% против 5%) и стеноз (17,5% против 2,5%) [10]. Учитывая довольно частый факт наличия нормальной эндоскопической картины в пищеводе у детей (до 21–42,8%), гистологическое исследование остается по-прежнему главным критерием при постановке диагноза [5]. На сегодняшний день пороговым значением интраэпителиальной эозинофильной инфильтрации считается количество эозинофилов 15 и более в поле зрения микроскопа высокого разрешения при увеличении $\times 400$ (eos/hpf) (или ≥ 60 эозинофилов на 1 мм^2) [5]. Достижение клинической (купирование дисфагии) и гистологической ремиссии заболевания, предотвращение развития осложнений (стриктуры пищевода) — это и есть базисный подход в терапии ЭоЭ [5]. За долгие годы применения диетотерапии у пациентов с ЭоЭ было доказано, что диетические ограничения могут обеспечить гистологическую ремиссию у 74% пациентов [8]. В то же время диетотерапия может быть обременительной для пациентов из-за отказа от большого количества продуктов, нарушения режима питания или де-

фицита микроэлементов, что влечет за собой чрезмерные затраты, «напрасные» эндоскопические обследования и в конечном итоге упорное течение заболевания [11]. По этой причине в последнее десятилетие произошел переход от значительного уменьшения продуктов питания в рационе больного к менее ограничительной диете, что повышает приверженность пациентов к проводимой диетотерапии [8]. Медикаментозное лечение ЭоЭ включает в себя применение ингибиторов протонной помпы и кортикостероидов, может назначаться в комплексе с диетой или в качестве монотерапии [5]. В проспективном исследовании Gutiérrez-Junquera и соавторов с участием 51 ребенка назначение эзомепразола в дозе 1 мг/кг два раза в сутки обеспечило положительный гистологический ответ, определенный как $<15 \text{ eos/hpf}$, у 68,6% детей после 8 недель лечения, при этом 47% из них имели полный ответ ($<5 \text{ eos/hpf}$). Следует отметить, что между пациентами, ответившими и не ответившими на терапию ингибиторами протонной помпы (ИПП), не выявлено различий в анамнезе по atopическим заболеваниям, данным тестирования на аллергию и определения уровня pH-среды [12]. Результаты применения ИПП, описанные в систематическом обзоре и метаанализе 33 исследований, 11 из которых были проспективными и включали 619 пациентов (из них 188 детей), показали, что терапия ИПП привела к клиническому ответу и гистологической ремиссии (определяемой как $<15 \text{ eos/pf}$) у 60,8% и 50,5% пациентов соответственно взрослой и детской популяции. Назначение ИПП два раза в день приводило к более высокому ответу, чем при однократном приеме (55,9% против 49,7%) [13]. В настоящее время ИПП рассматриваются как препараты первой линии в терапии ЭоЭ за счет своей высокой эффективности, безопасности и удобства применения, в то время как топические стероиды являются терапией выбора для пациентов, не достигших ремиссии после приема ИПП [5]. Проглатываемые топические глюкокортикостероиды (флутиказона пропионат и будесонид — неспецифическая местная иммуносупрессия) были оценены у пациентов с ЭоЭ и доказали эффективность в достижении и поддержании гистологической ремиссии [7]. Использование будесонида в виде густого сиропа позволяет достичь гистологической ремиссии у 64% больных, в то время как использование небулайзера с флутиказоном обеспечивает

гистологическую ремиссию у 27% больных [14]. Результаты другого исследования показывают достижение гистологической ремиссии у 87% детей и 72% подростков и взрослых с ЭоЭ при приеме вязкого будесонида (получен путем смешивания жидкого раствора будесонида в дозе 1 мг / 2 мл (препарата, используемого для ингаляций) и 5 г сукралозы) [7].

Эозинофильный гастрит

Эозинофильный гастрит (ЭоГ) характеризуется плотной эозинофильной инфильтрацией стенки желудка и является вторым ЭГИЗ по распространенности после ЭоЭ [7]. Последние данные по распространенности ЭоГ были опубликованы в 2016 году, частота ЭоГ составила 6,3 на 100 тыс. чел. [3]. Стоит отметить, что за последние годы отмечается рост заболеваемости, который подтвердили и коллеги из Санкт-Петербурга, представившие результаты пятилетнего наблюдения за детьми с установленным диагнозом эозинофильного поражения ЖКТ. Было показано, что максимальное количество новых случаев пришлось на 2021 и 2022 годы, в сравнении с предыдущими годами (по 11 новых случаев в год) [15]. ЭоГ чаще встречается среди детского населения. Так, частота для лиц моложе 20 лет составляет 10,7 на 100 000, при этом высокая распространенность выявлена у детей в возрасте до 5 лет (17,6 на 100 000 мальчиков и 16,7 на 100 000 девочек). У взрослого населения (от 20 до 64 лет) ЭоГ встречается с частотой 7,1 на 100 000 и преобладает у представительниц женского пола относительно мужчин — 7,9% случаев на 100 000 по сравнению с 5,4% случаев на 100 000 соответственно. Кроме того, к возрасту 60–64 года частота ЭоГ у женщин достигает 14,4% случаев на 100 000 [16]. Начало заболевания не зависит от возраста, однако отмечены два пика начала: в возрасте 0–14 лет и в возрасте 50 лет [17]. Среди факторов риска центральная роль отдана аллергическим заболеваниям, установлено, что у 57% пациентов с ЭоГ в анамнезе было по крайней мере 1 atopическое заболевание [18]. Доля пациентов с ЭоГ, сообщивших о сопутствующих аллергических заболеваниях, была выше у детей (58,9%), чем у взрослых (33,6%) [3]. Главным предрасполагающим фактором в патогенезе ЭоГ являются генетические факторы в виде 7 генов, которые признаны наиболее важными и могут рассматриваться как

биомаркеры заболевания [19]. Транскриптомный анализ желудка при ЭоГ показывает повышенную регуляцию ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, эотаксина-3 и сигнальных генов тучных клеток, что согласуется с результатами от пациентов с ЭоЭ. Однако более 90% генов ЭоГ отличаются от генов пациентов с ЭоЭ, а также отличаются от генов пациентов с другими заболеваниями желудка, такими как *Helicobacter pylori*-ассоциированный гастрит и рак желудка [3]. Клинические проявления ЭоГ зависят от того, какой слой желудка вовлечен в воспалительный процесс, а именно: слизистая оболочка, мышечный или серозный слой. Наиболее распространенным является поражение слизистой оболочки, клинически проявляющееся болью в эпигастриальной области, тошнотой, рвотой и ранним чувством насыщения [7]. Лабораторные отклонения выражались эозинофилией в периферической крови (15–92%), повышенным уровнем IgE (62%), анемией (15–54%) и гипоальбуминемией (62%) [3]. Результаты эндоскопических исследований у детей с ЭоГ представлены в нескольких работах и подтверждают, что слизистая оболочка желудка может быть узловой, эритематозной, с линейными кровоизлияниями, полипами, эрозиями или язвами, или может выглядеть макроскопически нормальной [3]. Pesek RD и соавторы провели многоцентровое ретроспективное исследование, включавшее 317 детей и 56 взрослых пациентов, и показали, что наиболее частым эндоскопическим результатом был нормальный внешний вид слизистой оболочки желудка — 66% [20]. В этой связи морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки желудка играет решающую роль при постановке диагноза. Последние данные гистологической оценки ЭГИЗ опубликованы в 2024 году в совместном руководстве ESPGHAN/NASPGHAN по детскому возрасту. Диагностическим критерием ЭоГ является эозинофильная инфильтрация ≥ 30 eos / 0,27 мм² hpf (количество эозинофилов в поле высокой мощности, стандартизированная площадь поля равна 0,27 мм²) [3]. Терапия ЭГИЗ без ЭоЭ на сегодняшний день является эмпирической, однако существует определенное понимание в назначении диетотерапии в сочетании с медикаментозным лечением. Эмпирический отказ от продуктов, вызывающих аллергию, является наиболее распространенным и эффективным методом лечения, который дает около 82% клинических результатов [3]. Если диета не-

эффективна, либо есть осложнения ЭоГ, то следует подключать кортикостероиды. Рекомендуются применять суспензию будесонида или кишечнорастворимые капсулы, измельченные и растворенные в воде или соке [21]. Pesek RD и соавторы исследовали влияние элиминационной диеты в сочетании с местными стероидами у 142 пациентов с ЭоГ и показали уменьшение клинических симптомов на фоне проведенной терапии у 75% пациентов и снижение количества эозинофилов со 145,4 eos/hpf до 50,8 eos/hpf в слизистой оболочке желудка в течение 6 месяцев после начала лечения [18]. В литературе описаны случаи применения монтелукаста и антиинтерлейкинов-5, однако они не смогли подтвердить свою эффективность при ЭоГ [7, 23]. Применение биологической терапии при ЭоГ описывается в различных исследованиях, однако окончательно подтвердить ее эффективность пока не удалось [3].

Эозинофильный энтерит

В результате пересмотра номенклатуры ЭГИЗ без ЭоЭ произошла замена термина эозинофильный гастроэнтерит на термины «эозинофильный гастрит» и «эозинофильный энтерит» (ЭоЭн) [2]. При поражении тонкой кишки используется термин ЭоЭн с возможностью дальнейшего определения локализации в тонкой кишке: эозинофильный дуоденит (ЭоД), эозинофильный еюнит (ЭоЕ) и эозинофильный илеит (ЭоИ) [2]. Частота заболеваемости ЭоЭн еще не описана в научных источниках, однако косвенно можно судить о ней по данным, полученным на основе информации из страховых баз США более чем 75 млн чел. (в возрасте от 0 до 64 лет), где она составляет 8,4 на 100 000 чел. [16]. В основе патогенеза ЭоЭн, вероятнее всего, лежит Th2-опосредованная аллергическая реакция [2]. Значимым звеном патогенеза является уровень тимического стромального лимфопозитина (TSLP), продуцируемого в основном эпителиальными клетками и экспрессируемого в коже, легких, тимусе и слизистой оболочке кишечника [22]. Длинная изоформа TSLP может активировать тучные, дендритные и Т-клетки, обладает провоспалительными функциями, а ее экспрессия имеет положительную корреляцию с максимальным количеством эозинофилов в слизистой оболочке у пациентов с ЭоГ в сочетании с ЭоЭн [7]. Клинические проявления ЭоЭн зависят от глубины эозинофильной инфильтрации.

Чаще всего вовлекается только слизистый слой, но диффузное поражение тонкой кишки может привести к нарушению всасывания, как следствие энтеропатии с потерей белка [2, 24]. Вовлечение мышечного слоя может привести к утолщению стенки и нарушению моторики с последующей кишечной непроходимостью или даже перфорацией, а поражение серозного слоя инициирует развитие асцита или плеврального выпота [2]. Nguyen N с соавторами описывают случай ЭоЭн у 2-летнего ребенка с проявлениями анорексии и железодефицитной анемии, без каких-либо жалоб со стороны ЖКТ. Диагноз был выставлен после проведения видеокапсульной эндоскопии, выявившей участки цвета лосося в тощей кишке и проксимальном отделе подвздошной кишки, и последующей антеградной энтероскопией, определившей эозинофилию тощей кишки с 72 eos/hpf, плотно упакованными в собственную пластинку [25]. Эндоскопическая картина у пациентов с ЭоЭн не имеет специфичных признаков и характеризуется выпадением или уплощением ворсинок, эритемой, гиперемией, изъязвлением, узловатостью, рыхлостью, эрозиями и стенозом [2]. Поскольку эндоскопический вид часто нормальный, а эозинофильное поражение может быть неоднородным, следует брать множественные биопсии как нормальной, так и патологической слизистой [26]. Необходимо понимать сложность интерпретации морфологических заключений, так как эозинофилы постоянно присутствуют в ЖКТ дистальнее пищевода как вариант нормы [2]. Количество эозинофилов в желудке 5–10 eos/hpf, в двенадцатиперстной кишке 10–25 eos/hpf, в терминальных отделах подвздошной и слепой кишки, вероятно, >50 eos/hpf, с уменьшением количества в дистальном отделе толстой кишки [3]. Рекомендательный порог эозинофилов при диагностике ЭГИЗ без ЭоЭ представлен в совместном руководстве ESPGHAN/NASPGHAN по детскому возрасту (2024 год): для двенадцатиперстной кишки он составляет ≥ 50 eos/hpf, для подвздошной кишки — ≥ 60 eos/hpf [3]. Диетотерапия рассматривается в качестве первой линии лечения. Представлены данные о том, что элементная диета эффективна для достижения клинической ремиссии примерно у 75% детей с ЭоГ в сочетании с ЭоЭн, но низкая приверженность пациентов к ней ограничивает ее полезность, особенно у подростков и взрослых [27]. Chehade M. и соавторы также показали, что элементная диета

более эффективна, чем элиминационная у детей с тяжелой формой ЭоГ в сочетании с ЭоЭн, приводящей к потере белка [27]. Следующий после диетотерапии шаг в лечении ЭоЭн заключается в назначении кортикостероидов, рекомендуется терапия пероральным преднизолоном в дозе 20–40 мг/сут. или в более высоких дозах (0,5–1 мг/кг в сутки) в течение 2 недель [27]. Поддерживающая терапия низкими дозами преднизолона (5–10 мг в день или минимальная доза, необходимая для достижения клинического эффекта) может использоваться у пациентов с рецидивом заболевания во время или после прекращения приема препарата [28]. Применение системных кортикостероидов осложняется их нежелательными долгосрочными побочными эффектами (задержка роста, аномалии костной ткани, угнетение функций надпочечников). В этой связи будесонид является альтернативой преднизолону за счет минимальных побочных эффектов, которые реализованы посредством высокой местной глюкокортикоидной активности и низкой системной биодоступности [29]. В ретроспективном многоцентровом исследовании с участием 108 пациентов (преимущественно детей) с ЭоЭн и ЭоК 19% детей получали местное лечение кортикостероидами в виде капсул будесонида, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. В результате 6-месячного лечения у пациентов после повторной колоноскопии выявили клиническое улучшение у 14 пролеченных пациентов (54%), эндоскопическое улучшение — у 6 из 13 (46%), а уменьшение эозинофилии слизистой оболочки — у 8 из 9 (89%) [18]. Хотя применение будесонида описано в нескольких отчетах о случаях, его можно считать эффективным и безопасным вариантом. Рекомендуемая доза будесонида составляет 9 мг/сут., затем она может быть снижена до 6 мг/сут. и, наконец, до 3 мг/сут. для поддерживающей терапии [30]. Назначается будесонид на 8–12 недель, есть случаи применения его в течение 1–2 лет без снижения дозы [31]. Оптимальная дозировка и сроки применения будесонида окончательно не определены и основываются в значительной степени на опыте работы с пациентами с ВЗК [3].

Эозинофильный колит

ЭоК — это редкое воспалительное заболевание ЖКТ, характеризующееся симптомами дисфункции толстой кишки, а гистологические данные

биопсии толстой кишки указывают на чрезмерное накопление эозинофилов [7]. По мнению большинства авторов, термин «эозинофильный колит» следует использовать только в случае наличия симптомов у пациента, в то время как у бессимптомных пациентов со значительным увеличением количества эозинофилов в толстой кишке предпочтительнее предполагать первичную эозинофилию толстой кишки [32]. Частота встречаемости ЭоК 2,1% случая на 100 000 человек, при этом распространенность составляет 2,3 на 100 000 у взрослых и 1,6 на 100 000 у детей [16, 32]. Сообщалось, что 52% пациентов детского возраста с ЭоК имеют сопутствующее атопическое заболевание, среди взрослых встречаемость ниже — 35,9% [16]. Ряд авторов связывают ЭоК с аллергическими заболеваниями, такими как ринит, астма, синусит, дерматит, пищевая аллергия, экзема или крапивница [32]. ЭоК является наименее изученным и описанным среди ЭГИЗ, поскольку клинические проявления могут быть спутаны с ВЗК [3]. По этой причине Shoda T. и соавторы провели исследование среди 987 пациентов и установили, что транскриптом пациентов с ЭоК заметно отличался от пациентов с ВЗК и другими ЭГИЗ, что позволяет расценивать ЭоК как отличное от других ЭГИЗ по механизму заболевания [31]. Патогенез ЭоК, по-видимому, связан с измененной гиперчувствительностью, проявляющейся у младенцев как пищевая аллергия, а у молодых людей как опосредованная Т-лимфоцитами реакция (т. е. не связанная с IgE) [32]. У здоровых людей эозинофилы можно обнаружить в селезенке, лимфатических узлах, тимусе и, как правило, в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, например, в собственной пластинке тонкого кишечника эозинофилы защищают от патогенных паразитов и бактерий, регулируя микробиом кишечника и способствуя гомеостазу тканей [33]. Таким образом, повышенная эозинофилия при ЭоК, по-видимому, вызвана сочетанием генетической предрасположенности, дисбактериоза и негативных факторов окружающей среды (например, проглоченных или вдыхаемых аллергенов) [32]. Клинические проявления ЭоК различны и связаны с глубиной эозинофильной инфильтрации в слоях кишечника, наиболее частые из них — это боль в животе, тенезмы, диарея со слизью и (или) кровью, заворот, инвагинация и перфорация [3, 7, 27, 31]. ЭоК с преобладанием эозинофильной ин-

фильтрации в слизистой оболочке, является наиболее распространенной формой и проявляется нарушением всасывания, диареей и энтеропатией с потерей белка. Реже встречается эозинофильная инфильтрация трансмурального слоя, проявляющаяся признаками острой кишечной непроходимости (инвагинация кишечника или заворот слепой кишки), возможны перфорации. Эозинофильная инфильтрация серозного слоя при ЭоК — очень редкая форма, которая проявляется асцитом [32]. Стоит заметить, что не всегда возможно полностью оценить степень эозинофильной инфильтрации, поскольку эндоскопическая биопсия не включает подслизистую, мышечную или серозную оболочку [32]. Результаты колоноскопии при ЭоК могут включать появление узлов или полипов, а также явную гиперемию, узловатость, отек и рыхлость, однако в большинстве случаев эндоскопическая картина соответствует норме, такие результаты опубликовали Raffaele A. и соавторы, выявившие среди 50 пациентов с ЭоК 74% пациентов без патологической картины, а 26% пациентов с узловой лимфоидной гиперплазией [34]. У пациентов с поражением мышечного слоя при эндоскопии иногда можно увидеть сужение просвета [3]. Гистологические особенности ЭоК описываются как хроническое воспаление с лимфоидными скоплениями и микроабсцессами, эозинофильный криптит, дегрануляция, распространение эозинофилов в мышечную и подслизистую оболочки. При этом пороговым значением интраэпителиальной эозинофильной инфильтрации для слепой кишки и восходящей ободочной кишки считается количество эозинофилов 100 и более в поле зрения микроскопа высокого разрешения при увеличении $\times 400$ (eos/hpf) (или ≥ 370 эозинофилов на 1 мм^2), для поперечной и нисходящей ободочной кишки количество эозинофилов 80 и более в поле зрения микроскопа высокого разрешения при увеличении $\times 400$ (eos/hpf) (или ≥ 300 эозинофилов на 1 мм^2), для сигмовидной и прямой кишки количество эозинофилов 60 и более в поле зрения микроскопа высокого разрешения при увеличении $\times 400$ (eos/hpf) (или ≥ 220 эозинофилов на 1 мм^2) [3].

В ретроспективном многоцентровом исследовании с участием 108 пациентов (преимущественно детей) с ЭоЭн и ЭоК 19% детей получали системные кортикостероиды, через 6 месяцев было показано клиническое улучшение у 54% пролеченных пациентов, эндоскопическое улучшение — у 46%, а уменьшение эозинофилии слизистой оболочки — у 89% повторно обследованных пациентов [35]. Еще одно исследование, проведенное в Колумбии, показало использование системных кортикостероидов для лечения ЭоК у 13 из 65 детей, причем 4 детям потребовалось применение иммунодепрессантов, что, возможно, указывает на необходимость поддерживающей терапии [36]. В ретроспективном многоцентровом исследовании со 108 пациентами с ЭоК 19% детей получали местное лечение кортикостероидами в виде капсул будесонида, покрытых кишечнорастворимой оболочкой в течение 6 месяцев, после чего на повторной колоноскопии выявлено уменьшение эозинофилии слизистой оболочки без статистической значимости [18]. Оптимальная дозировка и сроки применения кортикостероидов у детей с ЭоК еще не определены, и современная практика в значительной степени основана на опыте работы с пациентами с ВЗК [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Анализ научных публикаций констатирует стойкую тенденцию к росту эозинофильных гастроинтестинальных заболеваний у детей. Активно обсуждаются критерии диагностики и терапии этой когорты больных. Трудности ведения детей, страдающих ЭГИЗ, прежде всего связаны с отсутствием специфических симптомов этих заболеваний, что определяет необходимость и особую важность дальнейшего изучения этиопатогенетических механизмов обсуждаемых нозологических форм. Следует подчеркнуть диагностическую значимость гистологических исследований, которые также требуют определенного уточнения, особенно в вопросе верификации эозинофильного гастрита, энтерита, колита, а также необходимость дальнейшего совершенствования патогенетической терапии данных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Redd W.D., Dellon E.S. Eosinophilic Gastrointestinal Diseases Beyond the Esophagus: An Evolving Field and Nomenclature. *J Gastroenterol Hepatol.* 2022; 18 (9): 522–528. PMID: 36397988; PMCID: PMC9666791.
2. Dellon E.S., Gonsalves N., Abonia J.P. et al. International Consensus Recommendations for Eosinophilic Gastrointestinal Disease Nomenclature. *J Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022; 20 (11): 2474–2484.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.02.017>.

3. Papadopoulou A., Amil-Dias J., Auth M.K.-H., Chehade M. et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines on Childhood Eosinophilic Gastrointestinal Disorders Beyond Eosinophilic Esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024; 78 (1): 122–152. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003877>.
4. Shoda T., Taylor R.J., Sakai N. et al. Common and disparate clinical presentations and mechanisms in different eosinophilic gastrointestinal diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2024 Jun; 153 (6): 1472–1484. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.03.013>.
5. Клинические рекомендации «Эозинофильный эзофагит». Министерство Здравоохранения Российской Федерации. 2022. [Электронный ресурс]. URL: <https://ljl.su/YJqZ> (дата обращения 29.11.2024 г.).
6. Захарова И.Н., Османов И.М., Пампура А.Н. и соавторы. Эозинофильный эзофагит: все еще трудно и редко диагностируемое состояние. Клинический случай. *Педиатрия. Consilium Medicum.* 2021; 1: 57–62. <https://doi.org/10.26442/26586630.2021.1.200838>.
7. Coutry E., Papadopoulou A. Eosinophilic diseases of the gastrointestinal tract in childhood. *J Ann is Inside.* 2018; 73 Supplement 4: 18–28. <https://doi.org/10.1159/000493668>.
8. Amil-Dias J., Oliva S., Papadopoulou A. et al. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis in children: updated information from the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024; 79 (2): 394–437. <https://doi.org/10.1002/jpn3.12188>.
9. Carrasco A.E.A.B., Machado R.S., Patricio F.R.S. et al. Histological features of eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *J Arq Gastroenterol.* 2017; 54 (4): 281–285. <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201700000-44>.
10. Agulló-García A., Cubero J.L., Lezaun A. et al. Clinical and anatomopathological features of eosinophilic esophagitis in children and adults. *J Allergologia et Immunopathologia.* 2020; 48 (6): 560–567. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2020.03.009>.
11. Chang J.W., Kliewer K., Haller E. et al. Development of a practical guide to implement and monitor diet therapy for eosinophilic esophagitis. *J Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2023; 21: 1690–1698. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.03.006>.
12. Gutiérrez-Junquera C., Fernández-Fernández S., Cilleruelo M.L. et al. High prevalence of response to proton-pump inhibitor treatment in children with esophageal eosinophilia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 62 (5): 704–710. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001019>.
13. Lucendo A.J., Arias Á., Molina-Infante J. Efficacy of proton pump inhibitor drugs for inducing clinical and histologic remission in patients with symptomatic esophageal eosinophilia: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016; 14 (1): 13–22. e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.07.041>.
14. Dellon E.S., Sheikh A., Speck O. et al. Viscous topical application is more effective than nebulized steroid therapy, for patients with eosinophilic esophagitis. *J Gastroenterology.* 2012; 143 (2): 321–324. e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.04.049>.
15. Моисейкова Е.Л., Корниенко Е.А., Павелец Н.К. и соавторы. Эозинофильные поражения желудочно-кишечного тракта у детей: структура, клинические и эндоскопические проявления. Сборник материалов XVI Всероссийской научно-практической конференции «Воронцовские чтения. Санкт-Петербург — 2023». 2023; 47–50.
16. Jensen E.T., Martin C.F., Kappelman M.D. et al. Prevalence of eosinophilic gastritis, gastroenteritis, and colitis: estimates from a National Administrative Database. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 62 (1): 36–42. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000865>.
17. Yamamoto M., Nagashima S., Yamada Y. et al. Comparison of nonesophageal eosinophilic gastrointestinal disorders with eosinophilic esophagitis: a nationwide survey. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021; 9 (9): 3339–3349. e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.06.026>.
18. Pesek R.D., Reed C.C., Muir A.B., et al. Increasing rates of diagnosis, substantial co-occurrence, and variable treatment patterns of eosinophilic gastritis, gastroenteritis, and colitis based on 10-year data across a multicenter consortium. *Am J Gastroenterol.* 2019; 114 (6): 984–994. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000228>.
19. Zadeh-Esmael M.M., Rezaei-Tavirani M., Ali Ahmadi N. et al. Evaluation of gene expression change in eosinophilic gastroenteritis. *J Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2019; 12 (3): 239–245. PMID: 31528308 PMCID: PMC6668767.
20. Pesek R.D., Reed C.C., Collins M.H. et al. Association between endoscopic and histologic findings in a multicenter retrospective cohort of patients with non-esophageal eosinophilic gastrointestinal disorders. *J Dig Dis Sci.* 2020; 65: 2024–2035. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05961-4>.
21. Kennedy K., Muir A.B., Grossman A. et al. Modified oral entericcoated budesonide regimens to treat pediatric eosinophilic gastroenteritis, a single center experience. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019; 7 (6): 2059–2061. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.01.053>.
22. Li K., Gechong R., Shuang L. et al. Eosinophilic gastroenteritis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Chin Med J (Engl).* 2023; 136 (8): 899–909. <https://doi.org/10.1097/CM9.00000000000002511>.

23. Guo H., Ji X., Yang G. et al. Evaluation of gene expression change in eosinophilic gastroenteritis. Evaluation of gene expression change in eosinophilic gastroenteritis. Abnormal thymic stromal lymphopoietin expression in the gastrointestinal mucosa of patients with eosinophilic gastroenteritis. *J Pediatr (Rio J)*. 2020; 96 (3): 350–355. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.11.012>.
24. Lee E.H., Yang H.R., Lee H.S. Quantitative analysis of distribution of the gastrointestinal tract eosinophils in childhood functional abdominal pain disorders. *J Neurogastroenterol Motil* 2018; 24: 614–627.
25. Nguyen N., Kramer R.E., Friedlander J.A. Videocapsule endoscopy identifies small bowel lesions in patients with eosinophilic enteritis. *J Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018; 16: 64–65. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.08.043>.
26. Pesek R.D., Reed C.C., Collins M.H. et al. Consortium of Eosinophilic Gastrointestinal Disease Researchers (CEGIR). Association between endoscopic and histologic findings in a multicenter retrospective cohort of patients with non-esophageal eosinophilic gastrointestinal disorders. *J Dig Dis Sci*. 2020; 65 (7): 2024–2035. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05961-4>.
27. Licari A., Votto M., Scudeller L., et al. Epidemiology of Nonesophageal Eosinophilic Gastrointestinal Diseases in Symptomatic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020; 8 (6): 1994–2003.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.01.060>.
28. Zhang M., Li Y. Eosinophilic gastroenteritis: A state-of-the-art review. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017; 32 (1): 64–72. <https://doi.org/10.1111/jgh.13463>.
29. Uppal V., Kreiger P., Kutsch E. Eosinophilic gastroenteritis and colitis: a comprehensive review. *J Clin Rev Allergy Immunol*. 2016; 50 (2): 175–188. <https://doi.org/10.1007/s12016-015-8489-4>.
30. Pineton de Chambrun G., Dufour G., Tassy B. et al. Diagnosis, natural history and treatment of eosinophilic enteritis: A review. *J Curr Gastroenterol Rep*. 2018; 20 (8): 37. <https://doi.org/10.1007/s11894-018-0645-6>.
31. Бережная И.В., Захарова И.Н., Османов И.М. и соавторы. Эозинофильные заболевания желудочно-кишечного тракта. Эозинофильный энтерит у детей. *Доктор.Ру*. 2023; 22 (7): 7–12. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2023-22-7-7-12>.
32. Impellizzeri G., Marasco G., Eusebi L. et al. Eosinophilic colitis: A clinical review. *J Digestive and Liver Disease*, 2019; 51 (6): 769–773. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.04.011>.
33. Marichal T., Mesnil S., Bureau F. Homeostatic eosinophils: characteristics and functions. *J The interface (Lausanne)*. 2017; 11 (4): 101. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00101>.
34. Raffaele A., Watteau F., Votto M. et al. Eosinophilic colitis in children: a new and elusive enemy? *J Pediatr Surg Int*. 2021; 37 (4): 485–490. <https://doi.org/10.1007/s00383-020-04832-8>.
35. Akritas Gurkan O., Ozturk H., Karakol H.I. et al. Primary eosinophilic diseases of the gastrointestinal tract in addition to eosinophilic esophagitis in children. *J Children's gastroenterological diet*. 2021; 72 (2): 294–299. <https://doi.org/10.1097/MPG.00000000000002925>.
36. Holguin L., Gallego-Types C., Toro Y. et al. Epidemiological, clinical and diagnostic characteristics of children with eosinophilic gastroenteropathy. A retrospective study of three healthcare institutions of high complexity. *J St. Alerg Mexico*. 2018; 65 (2): 148–159. <https://doi.org/10.29262/ram.v65i2.354>.

REFERENCES

1. Redd W.D., Dellon E.S. Eosinophilic Gastrointestinal Diseases Beyond the Esophagus: An Evolving Field and Nomenclature. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022; 18 (9): 522–528. PMID: 36397988; PMCID: PMC9666791.
2. Dellon E.S., Gonsalves N., Abonia J.P. et al. International Consensus Recommendations for Eosinophilic Gastrointestinal Disease Nomenclature. *J Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022; 20 (11): 2474–2484.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.02.017>.
3. Papadopoulou A., Amil-Dias J., Auth M.K.-H., Chehade M. et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines on Childhood Eosinophilic Gastrointestinal Disorders Beyond Eosinophilic Esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2024; 78 (1): 122–152. <https://doi.org/10.1097/MPG.00000000000003877>.
4. Shoda T., Taylor R.J., Sakai N. et al. Common and disparate clinical presentations and mechanisms in different eosinophilic gastrointestinal diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2024 Jun; 153 (6): 1472–1484. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.03.013>.
5. Clinical recommendations “Eosinophilic esophagitis”. The Ministry of Health of the Russian Federation. 2022. [Electronic resource] URL: <https://lyl.su/YJqZ> (date of application 29.11.2025). (In Russ.)
6. Zakharova I.N., Osmanov I.M., Pampura A.N. et al. Eosinophilic esophagitis: still a difficult and rarely diagnosed condition. A clinical case. *J Pediatrics. Consilium Medicum*. 2021; 1: 57–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/26586630.2021.1.200838>.
7. Coutry E., Papadopoulou A. Eosinophilic diseases of the gastrointestinal tract in childhood. *J Ann is Inside*. 2018; 73 Supplement 4: 18–28. <https://doi.org/10.1159/000493668>.

8. Amil-Dias J., Oliva S., Papadopoulou A. et al. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis in children: updated information from the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024; 79 (2): 394–437. <https://doi.org/10.1002/jpn3.12188>.
9. Carrasco A.E.A.B., Machado R.S., Patricio F.R.S. et al. Histological features of eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *J Arq Gastroenterol.* 2017; 54 (4): 281–285. <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201700000-44>.
10. Agulló-García A., Cubero J.L., Lezaun A. et al. Clinical and anatomopathological features of eosinophilic esophagitis in children and adults. *J Allergologia et Immunopathologia.* 2020; 48 (6): 560–567. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2020.03.009>.
11. Chang J.W., Kliwer K., Haller E. et al. Development of a practical guide to implement and monitor diet therapy for eosinophilic esophagitis. *J Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2023; 21: 1690–1698. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.03.006>.
12. Gutiérrez-Junquera C., Fernández-Fernández S., Cilleruelo M.L. et al. High prevalence of response to proton-pump inhibitor treatment in children with esophageal eosinophilia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 62 (5): 704–710. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001019>.
13. Lucendo A.J., Arias Á., Molina-Infante J. Efficacy of proton pump inhibitor drugs for inducing clinical and histologic remission in patients with symptomatic esophageal eosinophilia: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016; 14(1): 13–22.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.07.041>.
14. Dellon E.S., Sheikh A., Speck O. et al. Viscous topical application is more effective than nebulized steroid therapy, for patients with eosinophilic esophagitis. *J Gastroenterology.* 2012; 143 (2): 321–324.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.04.049>.
15. Moiseikova E.L., Kornienko E.A., Pavelets N.K. et al. Eosinophilic lesions of the gastrointestinal tract in children: structure, clinical and endoscopic manifestations. Collection of materials of the XVI All-Russian scientific and practical conference “Vorontsov readings. St. Petersburg — 2023”. 2023: 47–50. (In Russ.)
16. Jensen E.T., Martin C.F., Kappelman M.D. et al. Prevalence of eosinophilic gastritis, gastroenteritis, and colitis: estimates from a National Administrative Database. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 62 (1): 36–42. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000865>.
17. Yamamoto M., Nagashima S., Yamada Y. et al. Comparison of nonesophageal eosinophilic gastrointestinal disorders with eosinophilic esophagitis: a nationwide survey. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021; 9 (9): 3339–3349.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.06.026>.
18. Pesek R.D., Reed C.C., Muir A.B., et al. Increasing rates of diagnosis, substantial co-occurrence, and variable treatment patterns of eosinophilic gastritis, gastroenteritis, and colitis based on 10-year data across a multicenter consortium. *Am J Gastroenterol.* 2019; 114 (6): 984–994. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000228>.
19. Zadeh-Esmaeel M.M., Rezaei-Tavirani M., Ali Ahmadi N. et al. Evaluation of gene expression change in eosinophilic gastroenteritis. *J Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2019; 12 (3): 239–245. PMID: 31528308 PMCID: PMC6668767.
20. Pesek R.D., Reed C.C., Collins M.H. et al. Association between endoscopic and histologic findings in a multicenter retrospective cohort of patients with non-esophageal eosinophilic gastrointestinal disorders. *J Dig Dis Sci.* 2020; 65: 2024–2035. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05961-4>.
21. Kennedy K., Muir A.B., Grossman A. et al. Modified oral entericcoated budesonide regimens to treat pediatric eosinophilic gastroenteritis, a single center experience. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019; 7 (6): 2059–2061. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.01.053>.
22. Li K., Gechong R., Shuang L. et al. Eosinophilic gastroenteritis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Chin Med J (Engl).* 2023; 136 (8): 899–909. <https://doi.org/10.1097/CM9.00000000000002511>.
23. Guo H., Ji X., Yang G. et al. Evaluation of gene expression change in eosinophilic gastroenteritis. Evaluation of gene expression change in eosinophilic gastroenteritis. Abnormal thymic stromal lymphopoietin expression in the gastrointestinal mucosa of patients with eosinophilic gastroenteritis. *J Pediatr (Rio J).* 2020; 96 (3): 350–355. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2018.11.012>.
24. Lee E.H., Yang H.R., Lee H.S. Quantitative analysis of distribution of the gastrointestinal tract eosinophils in childhood functional abdominal pain disorders. *J Neurogastroenterol Motil* 2018; 24: 614–627.
25. Nguyen N., Kramer R.E., Friedlander J.A. Videocapsule endoscopy identifies small bowel lesions in patients with eosinophilic enteritis. *J Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018; 16: 64–65. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.08.043>.
26. Pesek R.D., Reed C.C., Collins M.H. et al. Consortium of Eosinophilic Gastrointestinal Disease Researchers (CEGIR). Association between endoscopic and histologic findings in a multicenter retrospective cohort of patients with non-esophageal eosinophilic gastrointestinal disorders. *J Dig Dis Sci.* 2020; 65 (7): 2024–2035. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05961-4>.

27. Licari A., Votto M., Scudeller L., et al. Epidemiology of Nonesophageal Eosinophilic Gastrointestinal Diseases in Symptomatic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 8 (6): 1994–2003.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.01.060>.
28. Zhang M., Li Y. Eosinophilic gastroenteritis: A state-of-the-art review. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017; 32 (1): 64–72. <https://doi.org/10.1111/jgh.13463>.
29. Uppal V., Kreiger P., Kutsch E. Eosinophilic gastroenteritis and colitis: a comprehensive review. *J Clin Rev Allergy Immunol.* 2016; 50 (2): 175–188. <https://doi.org/10.1007/s12016-015-8489-4>.
30. Pineton de Chambrun G., Dufour G., Tassy B. et al. Diagnosis, natural history and treatment of eosinophilic enteritis: A review. *J Curr Gastroenterol Rep.* 2018; 20 (8): 37. <https://doi.org/10.1007/s11894-018-0645-6>.
31. Berezhnaya I.V., Zakharova I.N., Osmanov I.M. et al. Eosinophilic gastrointestinal diseases. Eosinophilic enteritis in children. *J Doctor.Ru.* 2023; 22 (7): 7–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2023-22-7-7-12>.
32. Impellizzeri G., Marasco G., Eusebi L. et al. Eosinophilic colitis: A clinical review. *J Digestive and Liver Disease.* 2019; 51 (6): 769–773. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.04.011>.
33. Marichal T., Mesnil S., Bureau F. Homeostatic eosinophils: characteristics and functions. *J The interface (Lausanne).* 2017; 11 (4): 101. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00101>.
34. Raffaele A., Watteau F., Votto M. et al. Eosinophilic colitis in children: a new and elusive enemy? *J Pediatr Surg Int.* 2021; 37 (4): 485–490. <https://doi.org/10.1007/s00383-020-04832-8>.
35. Akritas Gurkan O., Ozturk H., Karakol H.I. et al. Primary eosinophilic diseases of the gastrointestinal tract in addition to eosinophilic esophagitis in children. *J Children's gastroenterological diet.* 2021; 72 (2): 294–299. <https://doi.org/10.1097/MPG.00000000000002925>.
36. Holguin L., Gallego-Types C., Toro Y. et al. Epidemiological, clinical and diagnostic characteristics of children with eosinophilic gastroenteropathy. A retrospective study of three healthcare institutions of high complexity. *J St. Alerg Mexico.* 2018; 65 (2): 148–159. <https://doi.org/10.29262/ram.v65i2.354>.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

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

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Панова И. В. — разработка концепции, методология, проведение исследования, подготовка текста, визуализация.

Елисеева Н. Д. — проведение исследования, подготовка текста.

Домбаян С. Х. — проведение исследования.

Чурюкина Э. В. — проверка, проведение исследования, подготовка текста.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS TO THE WORK

Irina V. Panova — conceptualization, methodology, investigation, visualization, writing — review & editing.

Nina D. Eliseeva — investigation, writing.

Svetlana Chr. Dombayan — investigation.

Ella V. Churyukina — verification, writing.

Лекарственная гиперчувствительность на стоматологические материалы (обзор)

REV — обзорная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-29-43>

Дата поступления: 20.05.2025

Дата принятия: 02.07.2025

Дата публикации: 18.09.2025

УДК 616.314-74



Чурюкина Э. В.^{1,2}, Алексеенко С. Н.², Пузикова О. З.¹, Левкович М. А.¹, Крукиер И. И.¹, Котиева И. М.¹, Гуляна М. В.¹, Шумарин А. Е.¹, Вартанян Э. Э.¹, Кутузова А. А.¹, Тагиров З. Т.¹, Андреева В. О.¹, Еремеев А. Р.¹, Будаев М. Ш.¹, Кокова Л. Н.², Коков Е. А.²

¹ Федеральное государственное бюджетное общеобразовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, Россия

² Федеральное государственное бюджетное общеобразовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 350063, Краснодар, ул. М. Седина, 4.

Чурюкина Элла Витальевна — к. м. н., доцент, главный научный сотрудник научного отдела клиники НИИ акушерства и педиатрии, доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»; региональный руководитель АДАИР, ORCID ID: 0000-0001-6407-6117, e-mail: echuryukina@mail.ru.

Алексеенко Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, ректор, заведующий кафедрой профилактики заболеваний, здорового образа жизни и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», ORCID ID: 0000-0002-7136-5571, e-mail: press-c@ksma.ru.

Пузикова Олеся Зиновьевна — д. м. н., профессор кафедры физиологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», ORCID ID: 0000-0002-2868-0664, e-mail: oleruzikova@yandex.ru.

Марина Аркадьевна Левкович — д. м. н., доцент, ведущий научный сотрудник научного отдела клиники НИИ АП ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», ORCID ID: 0000-0001-8047-7148, e-mail: xlma@mail.ru.

Ирина Ивановна Крукиер — д. б. н., профессор кафедры общей и клинической биохимии № 1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», ORCID ID: 0000-0003-4570-6405, e-mail: biochem@rniap.ru.

Котиева Инга Мовлиевна — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», ORCID ID: 0000-0002-2796-9466, e-mail: Kukulik70@mail.ru.

Гуляна Марина Владимировна — к. м. н., начальник управления научной политики и организации научных исследований, доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», ORCID ID: 0000-0001-6023-8916, e-mail: 25marinablik@mail.ru.

Шумарин Александр Евгеньевич — к. м. н., доцент, доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», ORCID ID: 0009-0008-1398-931X, e-mail: Alexandershumarin@yandex.ru.

Вартанян Эмма Эмильевна — к. м. н., доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», ORCID ID: 0009-0009-1094-8712, e-mail: em.var@mail.ru.

Кутузова Александра Александровна — к. м. н., доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», ORCID ID: 0000-0002-9289-355X, e-mail: alexdoc25@mail.ru.

Тагиров Загир Тагирович — к. м. н., доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», ORCID ID: 0000-0002-7651-5970, e-mail: zagir62@mail.ru.

Андреева Вера Олеговна — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2, начальник отдела научного отдела клиники НИИ АП ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», главный внештатный специалист по гинекологии детского и юношеского возраста ЮФО и СКФО, Ростов-на-Дону, Россия, ORCID ID: 0000-0002-7534-134X, e-mail: vandreyeva@mail.ru.

Еремеев Арман Романович — студент 2-го курса стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», ORCID ID: 0000-0001-8047-7148, e-mail: armaneremeev555@gmail.com.

Для корреспонденции:

Чурюкина Элла Витальевна, главный научный сотрудник научного отдела НИИ АП ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», врач аллерголог-иммунолог высшей категории.

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

E-mail: echuryukina@mail.ru.

For correspondence:

Churyukina Ella Vitalievna, Chief Researcher at the Scientific Research Institute of the Rostov State Medical University, Associate Professor at the Department of Clinical Immunology and Allergology, Kuban State Medical University, allergologist and immunologist of the highest category.

Address: 344022, Rostov-on-Don, lane Nakhichevan, 29, Russia.

E-mail: echuryukina@mail.ru.

Будаев Махач Шапиевич — студент 2-го курса стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», ORCID ID: 0009-0004-1718-929X, e-mail: mahachbudaev@yandex.ru.

Кокова Людмила Николаевна — к. м. н., доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», ORCID: 0000-0001-8995-5572, e-mail: kokovaln@gmail.com.

Коков Евгений Александрович — к. м. н., доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», ORCID: 0000-0001-8995-5572, e-mail: kokovaln@gmail.com.

Резюме

Актуальность. Рост распространенности лекарственной гиперчувствительности на стоматологические материалы среди населения любого возраста влечет за собой необходимость понимания разнообразия причин данной проблемы с целью предотвращения клинических проявлений в стоматологической практике.

Материалы и методы. Проведен поиск научных работ в поисковых системах PubMed, ScienceDirect, WileyOnlineLibrary, SpringerLink, RusMed, eLibrary.ru, по ключевым словам: гиперчувствительность на стоматологические материалы, гиперчувствительность на металлы, гиперчувствительность на полимеры, гиперчувствительность на акрилаты, аллергия на латекс. Глубина поиска составила 5 лет (2020–2025). Алгоритм поиска источников соответствовал принципам PRISMA. Идентифицировано 516 зарубежных и отечественных публикаций. Всего в анализ была включена 41 публикация из электронного поиска в вышеуказанных базах данных и 19 статей, дополнительно найденных с помощью ручного поиска.

Результаты. Среди стоматологических материалов наиболее распространенными химическими компонентами, которые могут вызывать лекарственную гиперчувствительность, являются металлы и полимеры. Лекарственная гиперчувствительность на стоматологические материалы могут проявляться в виде немедленных реакций гиперчувствительности (типа I) на металлы, латекс и некоторые полимеры с клиническими проявлениями в виде крапивницы, ангионевротического отека, бронхоспазма и анафилаксии либо замедленных реакций гиперчувствительности, чаще к металлам с симптомами контактного аллергического дерматита. Стоматологические материалы, имеющие проблемы с биосовместимостью, включают композиты, латексные перчатки, местные анестетики, эндодонтические материалы, слепочные материалы и металлы.

Наиболее распространенными проявлениями гиперчувствительности II типа у стоматологических пациентов разного возраста, в том числе у детей, являются хейлит и периоральный дерматит (25,6%), синдром жжения рта (15,7%), лихеноидная реакция (14%) и орофациальный гранулематоз (10,7%). Распространенными контактными аллергенами были тиосульфат натрия (14%), сульфат никеля (13,2%), ртуть (9,9%), хлорид палладия (7,4%) и 2-гидроксиэтилметакрилат (5,8%). В то время как у персонала стоматологических клиник обычно наблюдается контактный дерматит рук. Наиболее распространенной причиной контактного аллергического дерматита у работников стоматологии являются металлы, латекс, антимикробные препараты, формальдегид, консерванты и метакрилаты.

Заключение. Для уточнения диагноза важно выяснить подробный аллергологический и фармакологический анамнезы, клиническое обследование и подтверждающие тесты, такие как патч-тесты и MELISA. Последний ИФА-метод исследования следует широко внедрять в реальную практику.

Ключевые слова: аллергия на стоматологические материалы, аллергия на металлы, гиперчувствительность на полимеры, аллергия на акрилаты, аллергия на латекс

Конфликт интересов:

Чурюкина Э. В. — член редакционной коллегии, авторы заверяют, что статья прошла все этапы рецензирования.

Для цитирования: Чурюкина Э. В., Алексеенко С. Н., Пузикова О. З., Левкович М. А., Крукиер И. И., Котиева И. М., Гулян М. В., Шумарин А. Е., Вартанян Э. Э., Кутузова А. А., Тагиров З. Т., Андреева В. О., Еремеев А. Р., Будаев М. Ш., Кокова Л. Н., Коков Е. А. Лекарственная гиперчувствительность на стоматологические материалы (обзор). *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2025; 23 (3): 29–43. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-29-43>

Drug hypersensitivity to dental materials (review)

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-29-43>

Date of receipt: 20.05.2024

Date of acceptance: 02.07.2025

Date of publication: 18.09.2025

Ella V. Churyukina^{1,2}, Sergey N. Alekseenko², Olesya Z. Puzikova¹, Marina A. Levkovich¹, Irina I. Krukier¹, Inga M. Kotieva¹, Marina V. Gulyan¹, Alexander E. Shumarin¹, Emma E. Vartanyan¹, Alexandra A. Kutuzova¹, Zagir T. Tagirov¹, Vera O. Andreeva¹, Arman R. Eremeev¹, Makhach Sh. Budaev¹, Lyudmila N. Kokova², Evgeny A. Kokov².

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Rostov State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 29, Nachitsevanskij lane, Rostov-on-Don, 344022

² State Budgetary educational institution of higher professional education Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 4, Mitrofan Sedina Street, Krasnodar, Russian Federation, 350063

Ella Vitalievna Churyukina — Cand. Sci, Chief Researcher of the Scientific Department of the Clinic of the Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Associate Professor, Department of Pathological Physiology, Rostov State Medical University, Associate Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics, Kuban State Medical University; regional head of ADAIR, ORCID ID: 0000-0001-6407-6117, e-mail: echuryukina@mail.ru.

Sergey Nikolaevich Alekseenko — Dr. Sci, Professor, Rector, Head of the Department of Disease Prevention, Healthy Lifestyle and Epidemiology, Kuban State Medical University, Krasnodar, ORCID ID: 0000-0002-7136-5571.

Olesya Zinovievna Puzikova — Dr. Sci, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, ORCID ID: 0000-0002-2868-0664, e-mail: olepuzikova@yandex.ru.

Marina Arkadyevna Levkovich — Dr. Sci, Associate Professor, Leading Researcher at the Scientific Research Institute of the Rostov State Medical University, ORCID ID: 0000-0001-8047-7148, e-mail: xlma@mail.ru.

Irina Ivanovna Krukier — Dr. Sci, Professor of Department of General and Clinical Biochemistry No. 1, Rostov State Medical University, ORCID ID: 0000-0003-4570-6405, e-mail: biochem@rniap.ru.

Inga Movlievna Kotieva — Dr. Sci, Professor, Head of Department of Pathological Physiology, Rostov State Medical University, ORCID ID: 0000-0002-2796-9466, e-mail: Kukulik70@mail.ru.

Marina Vladimirovna Gulyan — Cand. Sci, Head of Department of Scientific Policy and Organization of Scientific Research, Associate Professor, Department of Pathological Physiology, Rostov State Medical University, ORCID ID: 0000-0001-6023-8916, e-mail: 25marinablik@mail.ru.

Alexander Evgenievich Shumarin — Cand. Sci, Associate Professor, Department of Pathological Physiology, Rostov State Medical University, ORCID ID: 0009-0008-1398-931X, e-mail: Alexandershumarin@yandex.ru.

Emma Emilievna Vartanyan — Cand. Sci, Associate Professor, Department of Pathological Physiology, Rostov State Medical University, ORCID ID: 0009-0009-1094-8712, e-mail: em.var@mail.ru.

Alexandra Alexandrovna Kutuzova — Cand. Sci, Associate Professor, Department of Pathological Physiology, Rostov State Medical University, ORCID ID: 0000-0002-9289-355X, e-mail: alexdoc25@mail.ru.

Zagir Tagirovich Tagirov — Cand. Sci, Associate Professor, Department of Pathological Physiology, Rostov State Medical University, ORCID ID: 0000-0002-7651-5970, e-mail: zagir62@mail.ru.

Vera Olegovna Andreeva — Dr. Sci, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Head of the Scientific Department of the NIIAP Clinic of Rostov State Medical University, Chief freelance Specialist in Gynecology of children and adolescents of the Southern Federal District and North Caucasus Federal District, Rostov-on-Don, Russia ORCID ID: 0000-0002-7534-134X, e-mail: vandreyeva@mail.ru.

Arman Romanovich Ereemeev — 2nd year student of the Faculty of Dentistry, Rostov State Medical University, ORCID ID: 0000-0001-8047-7148, e-mail: armaneremeev555@gmail.com

Budaev Makhach Shapieievich — 2nd year student of the Faculty of Dentistry, Rostov State Medical University, ORCID ID: 0009-0004-1718-929X, e-mail: mahachbudaev@yandex.ru.

Lyudmila Nikolaevna Kokova — Cand. Sci, Associate Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics, Kuban State Medical University, ORCID: 0000-0001-8995-5572, e-mail: kokovaln@gmail.com.

Evgeny Aleksandrovich Kokov — Cand. Sci, Associate Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics, Kuban State Medical University, ORCID: 0000-0001-8995-5572, e-mail: kokovaln@gmail.com.

Resume

Relevance. The increasing prevalence of hypersensitivity reactions to dental materials among the population of any age entails the need to understand the diversity of the etiology of this problem in order to prevent allergic manifestations in dental practice.

Materials and methods. Scientific papers were searched in the search engines PubMed, ScienceDirect, Wiley Online Library, SpringerLink, RusMed, eLibrary.ru by keywords: allergy to dental materials, allergy to metals, hypersensitivity to polymers, allergy to acrylates, allergy to latex. The search depth was 5 years (2020–2025). The source search algorithm followed the principles of PRISMA. 516 foreign and domestic publications were identified. A total of 41 publications from an electronic search in the above databases and 19 articles additionally found using a manual search were included in the analysis.

Results. Among dental materials, metals and polymers are the most common chemical components that can cause hypersensitivity reactions. Hypersensitivity reactions can manifest as immediate hypersensitivity reactions (type I) to metals, latex and some polymers with clinical manifestations in the form of urticaria, angioedema, bronchospasm and anaphylaxis, or delayed hypersensitivity reactions, more often to metals with symptoms of contact allergic dermatitis. Dental materials with biocompatibility issues include composites, latex gloves, local anesthetics, endodontic materials, casts, and metals.

The most common manifestations of allergies in dental patients are cheilitis and perioral dermatitis (25.6%), burning mouth syndrome (15.7%), lichenoid reaction (14%) and orofacial granulomatosis (10.7%). Common contact allergens were sodium thio-sulfate (14%), nickel sulfate (13.2%), mercury (9.9%), palladium chloride (7.4%), and 2-hydroxyethylmethacrylate (5.8%). While dental clinic staff usually have contact dermatitis of the hands. The most common causes of contact allergic dermatitis in dental workers are metals, latex, antimicrobials, formaldehyde, preservatives, and methacrylates.

Conclusion. To clarify the diagnosis, it is important to find out a detailed allergy-related medical history, clinical examination, and confirmatory tests such as patch tests and MELISA. The latest ELISA research method should be widely implemented in real practice.

Keywords: allergy to dental materials, allergy to metals, hypersensitivity to polymers, allergy to acrylates, allergy to latex

Conflict of interests:

Ella V. Churyukina — member of the editorial board, the authors assure that the article has passed all the stages of review.

For citation: Churyukina E.V., Alekseenko S. N., Puzikova O. Z., Levkovich M. A., Krukier I. I., Kotieva I. M., Gulyan M. V., Shumarin A. E., Vartanyan E. E., Kutuzova A. A., Tagirov Z. T., Andreeva V. O., Ereemeev A. R., Budaev M. Sh., Kokova L. N., Kokov E. A. Drug hypersensitivity to dental materials (review). *Allergology and immunology in pediatrics*. 2025; 23 (3): 29–43. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-29-43>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Лекарственная гиперчувствительность на материалы, используемые в стоматологической практике, становится все более распространенной среди населения в целом [1]. Рост реакций гиперчувствительности на различные стоматологические материалы влекут за собой необходимость понимания разнообразия этиологических и патогенетических факторов данной проблемы с целью повышения качества диагностики и предотвращения аллергических проявлений в стоматологической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведен поиск опубликованных научных работ в поисковых системах PubMed, ScienceDirect, WileyOnlineLibrary, SpringerLink, RusMed, eLibrary. ru по ключевым словам: аллергия на стоматологические материалы, аллергия на металлы, гиперчувствительность на полимеры, аллергия на акрилаты, аллергия на латекс. Глубина поиска составила 5 лет (2020–2025). Также был проведен обратный поиск по ссылкам на соответствующие исследования. Алгоритм поиска источников соответствовал принципам PRISMA. Идентифицировано 516 зарубежных и отечественных публикаций. Всего в анализ была включена 41 публикация из электронного поиска в вышеуказанных базах данных и 19 статей, дополнительно найденных с помощью ручного поиска.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди стоматологических материалов наиболее распространенными химическими компонентами, которые могут вызывать реакции гиперчувствительности, являются металлы (например, никель, ртуть, хром, палладий и золото) и полимеры (например, акрилатные мономеры и полимеры). Гиперчувствительность (ГЧ) в этом случае может проявляться в виде **немедленных реакций гиперчувствительности** (типа I), опосредуемых антителами IgE и быстро возникающих при воздействии аллергена, в качестве которого у ортодонтических

пациентов выступают различные материалы, такие как металлы, латекс и некоторые полимеры, используемые в съемных приспособлениях и прозрачных элайнерах [2] с клиническими проявлениями в виде крапивницы, ангионевротического отека, бронхоспазма и анафилаксии [3].

Замедленные реакции возникают чаще на металлы, в основе которых лежит механизм гиперчувствительности IV типа, который опосредуется Т-клетками. Выделение ионов металлов из ортодонтических приспособлений может вызвать каскад иммунных реакций [4]. Эти ионы металлов проникают в кожу или слизистую оболочку [5] и действуют как гаптены, связываясь с белками и образуя комплексы, распознаваемые иммунной системой как чужеродные, с последующей инициацией фазы сенсибилизации, миграции в региональные лимфатические узлы, представлению обработанных антигенов наивным Т-клеткам, которые затем пролиферируют и дифференцируются в Т-клетки памяти [6]. Помимо реакций, опосредованных Т-клетками, есть данные, что В-клетки и антитела также могут играть роль в некоторых случаях гиперчувствительности к металлам [2]. Типичное проявление в виде контактного аллергического дерматита часто связано с *оральными лихеноидными реакциями* (ОЛР). При этом клинические проявления варьируются от жжения, боли и сухости слизистой оболочки до неспецифического стоматита и хейлита [1]. Стоматологические материалы, предположительно имеющие проблемы с биосовместимостью, включают композиты, латексные перчатки, местные анестетики, эндодонтические материалы, слепочные материалы и металлы.

К факторам риска, связанным с развитием реакций гиперчувствительности и связанных с ней проявлений в полости рта у ортодонтических пациентов с несъемными аппаратами, съемными аппаратами и прозрачными элайнерами, относят ряд системных и местных факторов, связанных с пациентом [7], а также факторов, связанных с ортодонтическим аппаратом [6]. Данные факторы включают генетическую предрасположенность,

сенсibilизацию, длительность использования ортодонтических конструкций, характеристики ортодонтических аппаратов (покрытие, материалы, посадка и фиксация приспособлений), а также гигиену полости рта [6, 7]. Сопутствующие заболевания увеличивают риск реакций ГЧ на стоматологические материалы. Наличие атопических заболеваний (атопический дерматит, аллергический ринит, аллергическая астма) повышает восприимчивость к аллергенам, присутствующим в ортодонтических материалах, таких как никель или латекс [8]. В исследовании Cieplik F. et al. (2021), в котором участвовали 687 пациентов, сообщавших о неблагоприятных эффектах стоматологических материалов в целом, сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, психические и поведенческие расстройства, а также заболевания опорно-двигательного аппарата, были определены как существенные факторы, способствующие реакциям гиперчувствительности [9].

Основной **целью** данного обзора явилось обобщение новых данных в литературных источниках, представление взгляда врача-аллерголога на описанные явления, переосмысление и рекомендации возможной тактики при подозрении на РГ. Представленный материал излагался из видения авторов, с учетом взгляда аллерголога и задачи сформировать настороженность в отношении ГЧ на разнообразные стоматологические материалы, с которыми контактируют не только пациенты, но и стоматологи, зубные техники.

В 2006 году Хамайси и др. провели исследование аллергенов в стоматологической практике, которые были связаны с контактными реакциями, и отметили, что наиболее распространенными проявлениями в полости рта являются хейлит и периоральный дерматит (25,6%), за которыми следуют синдром жжения рта (15,7%), лихеноидная реакция (14%) и орофациальный гранулематоз (10,7%). Проведенное патч-тестирование 134 пациентов выявило, что наиболее распространенными контактными аллергенами были тиосульфат натрия (14%), сульфат никеля (13,2%), ртуть (9,9%), хлорид палладия (7,4%) и 2-гидроксиэтилметакрилат (5,8%) [10].

В то время как у пациентов стоматологических клиник симптомы проявляются в основном на слизистой оболочке полости рта, у персонала стоматологических клиник обычно наблюдается дерматит рук. Наиболее распространенной при-

чиной контактного аллергического дерматита у работников стоматологии являются металлы, латекс, антимикробные препараты, формальдегид, консерванты и метакрилаты [10]. В то время как полиметилметакрилаты и латекс вызывают замедленные реакции гиперчувствительности, метабисульфит натрия и никель вызывают немедленные реакции. [11]. Исследования среди работников стоматологии показали, что частота кожных заболеваний составляет от 30% до 50% [12]. По данным литературы, у стоматологов более высокий риск аллергии на латексные перчатки, в то время как у пациентов повышенный риск на металлы [10].

Реакции гиперчувствительности на металлы

Первый случай аллергии на металлы в стоматологической практике произошел из-за амальгамных реставраций в полости рта, что привело к стоматиту и дерматиту вокруг ануса (Fleischmann 1928) [13].

Аллергия на никель-хром

Никель является одним из наиболее распространенных аллергенов в ортодонтии, в первую очередь из-за его широкого использования в брекетах и проволоках из нержавеющей стали [14]. Частота аллергии на никель составляет 0,1–0,2% в популяции [15], чаще встречается у женщин (в 4–10 раз), чем у мужчин [16], тогда как аллергия на хром среди всех реакций гиперчувствительности на металлы встречается чаще у мужчин (10%), чем у женщин (3%). [16]. Клинические признаки и симптомы аллергии на никель включают чувство жжения, гиперплазию десен, онемение по бокам языка, а окончательный диагноз подтверждается с помощью патч-теста с использованием 5% сульфата никеля в вазелине [8]. Если гиперчувствительность к никелю (Ni) установлена, Ni-содержащий сплав следует заменить на элемент из нержавеющей стали, титаново-молибденовый сплав (ТМА) [8], ортодонтические скобки, не содержащие никель, включая керамические, поликарбонатные и золотые скобки [8]. У детей, получавших лечение с помощью монокристаллического суперсплава на основе никеля — инконеля, сплава старого поколения (72% никеля) отмечалась гиперчувствительность к никелю, в то время как при замене их на сплав нового поколения (9–12% никеля) реакций гиперчувствительности не наблюдалось [17].

Аллергия на другие металлы

Кроме никеля, в ортодонтии используются такие металлы, как кобальт (Co), хром (Cr), мар-

ганец (Mn) и титан (Ti), которые также могут вызывать реакции гиперчувствительности [18, 19]. Распространенность гиперчувствительности к этим металлам, как правило, ниже, чем к никелю, но все равно может представлять значительные клинические проблемы [20]. Например, кобальт и хром часто входят в состав нержавеющей стали и могут вызывать аллергические реакции у sensibilized людей [21]. Пациентам с подтвержденной аллергией на хром рекомендуется избегать устройств из нержавеющей стали, содержащих этот металл [21]. Для снижения этих рисков рекомендуется разработка альтернатив без металла, таких как керамические брекет-системы и покрытия нитридом титана проводов [22, 23].

В 2020 году произошли радикальные изменения в регулировании использования металлического Co, который был признан в Европе, Аль-Имам и др. [26] подчеркнули, что высвобождение Co может также влиять на местные факторы, такие как наследственная чувствительность слизистой оболочки полости рта, плохая гигиена полости рта, некачественно подогнанные протезы и оральные продукты с фторидом.

Аллергия на титан

Титан (Ti) — это переходный белый металл, который был впервые выделен в 1910 году и с тех пор применяется для различных целей [27]. Примерно 95% используемых титансодержащих материалов имеют окисленную форму, диоксид титана (TiO_2/TiO). Сплав Ti обычно считается эффективной заменой сплавам Co-Cr, в основном используется в дентальной имплантологии. Большинство исследователей сходятся во мнении, что титан является наименее аллергенным металлом среди материалов, используемых в биологических целях [28–30]. Тем не менее в литературе имеются сообщения об отдельных случаях гиперчувствительности, связанных с титаном и (или) химическими компонентами титановых сплавов, что требует дальнейшего изучения. Первый случай замедленной реакции гиперчувствительности на титан в форме локальной гранулематозной реакции, связанный с зубными имплантатами, был зарегистрирован в 2008 году [31].

Аллергия на титан имеет низкий уровень распространенности 0,6% [30] и проявляется крапивницей, экземой, покраснением слизистой оболочки [30, 31]. Были опубликованы сообщения, в которых наблюдались декератинизированные

гиперпластические реакции периимплантных тканей и лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), в связи с титановыми имплантатами [32]. По сообщению Müller K. et al., у 56 пациентов развились серьезные проблемы со здоровьем (мышечные и суставные боли, синдром хронической усталости) после установки титановых зубных имплантатов, ортодонтических брекетов или эндопротезов [33], которые были протестированы в анализе иммуностимуляции лимфоцитов памяти (Memory Lymphocyte Immunostimulation Assay — MELISA®), из них 21 (37,5%) дал положительный результат, 16 (28,6%) — сомнительный и 19 (33,9%) — отрицательный результат на Ti. Авторы пришли к выводу, что Ti может вызывать гиперчувствительность и не должен считаться инертным материалом. MELISA — иммуноферментный анализ крови, который выявляет гиперчувствительность IV типа не только к металлам, но и к химическим веществам, токсинам окружающей среды и плесени [33]. Процесс исследования включает выделение лимфоцитов из образца крови и их культивирование в инкубаторе в течение пяти дней. Часть крови остается неповрежденной, чтобы служить отрицательным контролем. Вторая часть подвергается воздействию универсального аллергена, чтобы служить положительным контролем. Затем кровь подвергается воздействию предполагаемого аллергена в нескольких различных концентрациях [33]. Результаты исследования показывают реакцию лимфоцитов на каждый аллерген с помощью двух отдельных технологий: одна основана на поглощении радиоактивного изотопа ^3H -тимидина путем деления лимфоцитов (пролиферации), другая — путем окрашивания клеток и микроскопической оценки [33]. В России данный метод еще не внедрен в широкую клиническую практику.

Различные клинические проявления гиперчувствительности к титану обобщены в таблице 1.

Орофациальная область связана с аллергическими реакциями типа I, III и IV. Тип I считается немедленной аллергической реакцией на внешние аллергены с местной и системной анафилаксией. При реакции типа III наблюдается большое количество циркулирующих антител, которые вырабатываются между 2-м и 8-м часами после установки имплантата, хотя они могут появиться и через 14 дней [35]. Тип IV считается наиболее часто встречающейся аллергией на металл, характери-

Таблица 1. Клинические проявления лекарственной гиперчувствительности к титану (адаптировано из Comino-Garayoa R. et al., 2020 [34]) (таблица авторов)

Table 1. Clinical manifestations of hypersensitivity to titanium (adapted from Comino-Garayoa R. et al., 2020 [34]) (authors' table)

Локализация	Симптоматика
Местное проявление	Кожные проявления, такие как крапивница, отек, экзема (включая контактный и атопический дерматиты), эритема, буллезные высыпания, а также изменения тканей (пролиферативная гиперплазия, отек, паракератоз) и периферическая гигантоклеточная пиогенная гранулема, представляющая собой широкий спектр дерматологических состояний, требующих дифференциальной диагностики.
Проявления на расстоянии от места имплантации	Распространенные аллергические реакции на коже лица и теле, проявляющиеся крапивницей, отеком, экземой, покраснением, зудом и атопическим дерматитом.
Системные проявления	Многочисленные проблемы со здоровьем, включающие боль, некроз тканей, осложнения, связанные с ортопедическими имплантатами, замедленное заживление переломов, неврологические расстройства, синдром хронической усталости, депрессию и множественную химическую чувствительность.

зующейся местным присутствием большого количества макрофагов и Т-лимфоцитов и отсутствием В-лимфоцитов. Тип IV, или замедленный тип, развивается после повторного контакта аллергена с кожей или слизистой оболочкой; он возникает в течение первых 24–72 часов, хотя симптомы могут появиться в любое время до 14 дней после операции, в том числе системные реакции, которые могут быть неправильно интерпретированы [35, 36].

За последнее десятилетие в качестве альтернативы более традиционным материалам на основе титана рассматриваются циркониевые имплантаты [37]. Альтернативные заменители, такие как полиэфирэфиркетон, которые обладают механическими свойствами и способностью к формированию кости, аналогичными титану, также изучаются [38].

Реакции гиперчувствительности на полимерные композитные материалы

С момента своего появления в 1960-х годах [39] стоматологические композиты эволюционировали от относительно базового материала на основе полимера, наполненного диоксидом кремния, до широкого спектра сложных специализированных продуктов. Они обладают лучшей износостойкостью, меньшей полимеризационной усадкой и более гладкими поверхностями, имеют широкий спектр показаний, а также эстетичны, по сравнению со стоматологической амальгамой, предыдущим первым выбором для пломбировочной терапии [39, 40]. Адгезивы для эмали и дентина обычно содержат полимерные мономеры, часто с гидрофильными группами и иногда неорганическим наполнителем [41]. Мономеры в композитах на основе полимеров обладают аллергическим по-

тенциалом [42]. Несмотря на то что реставрационные материалы на основе полимеров считаются безопасными, их компоненты могут вымываться и вызывать аллергический контактный стоматит, как сообщалось у пациента с легкой эритемой десен и слизистой оболочки щек [43, 44]. Обычно используемые компоненты стоматологических композитов — это уретандиметакрилат (УДМА), бисфенол А-глицидилметакрилат (Бис-ГМА) и триэтиленгликольдиметакрилат (ТЭГ-ДМА). 2-гидроксиэтилметакрилат (2-ГЭМА) содержится в стоматологических адгезивах как часть зубных пломб на основе полимера, а этилметакрилат (ЭМА) — как примесь в стоматологических адгезивах [42], и положительный патч-тест на ЭМА использовался для подтверждения аллергии на метилметакрилат (ММА) на основе зубных протезов [45]. Максимальные концентрации воздействия во время процедур заполнения для ММА, 2-ГЭМА, этиленгликольдиметакрилата (ЭГДМА) и ТЭГ-ДМА составили 0,4 мг/м³ для ММА, 45 мкг/м³ для ГЭМА, 13 мкг/м³ для ЭГДМА и 45 мкг/м³ для ТЭГ-ДМА [46].

Стоматологи, профессионально контактируя со стоматологическими материалами, также страдают ГЧ на последние, при этом часто жалуются на контактный дерматит и астму, вызванные метакрилатами. ГЭМА, ЭГДМА и ТЭГ-ДМА вызывают профессиональную контактную аллергию [46]. Исследование, проведенное в Финляндии с 1994 по 2006 год на предмет аллергических реакций на акриловые мономеры у стоматологического персонала, обнаружило, что из всех обследованных специалистов — 32% оказались сенсibilизированы: 2-ГЭМА был основным аллергеном у стома-

тологов и стоматологических медсестер, а ММА и ЭГДМА у зубных техников [47]. Реакции на бис-ГМА, диэтиленгликольдиакрилат (ДЭГДА), триэтиленгликольдиакрилат (ТРЭГДА), ЭМА и этилакрилат (ЭА) были отмечены у некоторых пациентов [45].

Пациенты с аллергическим контактным дерматитом от акриловых мономеров часто демонстрируют положительные реакции на несколько акриловых мономеров при патч-тесте, даже если воздействие, вероятно, не произошло со всеми акриловыми мономерами, давшими положительный результат патч-теста [42], что объясняется перекрестным реагированием акриловых мономеров [48]. В связи с этим сенсибилизированные люди не должны подвергаться воздействию любого из акриловых соединений [48]. Реакции гиперчувствительности к этим материалам встречаются реже по сравнению с металлами, такими как никель, но все же могут возникнуть [47]. Распространенность гиперчувствительности к акрилу оценивается в пределах от 0,1% до 1% в общей популяции, в зависимости от конкретного состава материалов и индивидуальной чувствительности пациента [18].

Реакции гиперчувствительности на пломбировочные материалы и материалы для корневых каналов

В работах ряда исследователей [18] были сообщения, что пломбировочный материал для заполнения корневых каналов зуба — гуттаперча — биосовместима; но высокое содержание оксида цинка может способствовать как токсичности, так и аллергии. Поэтому в качестве альтернативы гуттаперче был представлен пломбировочный материал на основе полимера, который состоит из полиэстера, дифункционального метакрилата, биоактивного стекла и смоляного герметика [46]. Данный эндодонтический материал биосовместим и является хорошей альтернативой для пациентов с аллергией на стоматологические материалы на основе оксида цинка [46].

Оксида цинка-содержащая гуттаперча действует как контактный аллерген и вызывает реакции гиперчувствительности IV типа и генерализованные анафилактические симптомы [49]. Аллергическая реакция на гуттаперчу была зарегистрирована у пациента с воспалением десен в области слизистой оболочки, прилегающей к металлокера-

мическому мосту [49]. Аллергический контактный стоматит также был зарегистрирован, когда гуттаперча использовалась в качестве временного реставрационного материала, а при замене на стеклоиономер симптоматики исчезала [50].

На метакрилате и на полиуретане основаны герметики для фиссур [47]. Были зарегистрированы такие реакции гиперчувствительности, как астма и крапивница, после герметизации фиссур (естественных неровностей на поверхности жевательных зубов), после удаления герметика симптомы исчезли, что свидетельствовало об аллергии на него [18].

Реакции гиперчувствительности на оттисковые материалы

Есть сообщения об аллергических реакциях на полиэфирные оттисковые материалы, которые проявляются в виде отека, зуда и покраснения. Так, при патч-тестировании было обнаружено, что компонент каталитической пасты вызывал аллергию и при замене этого компонента симптомы исчезали [51]. Другое ретроспективное исследование документировало результаты множественных аллергических патч-тестов с полиэфирным оттисковым материалом и его компонентами, показавших положительную реакцию на смешанные полиэфирные оттисковые материалы, базовую пасту или базовый компонент [18].

Сообщается о случае аллергии, когда у пациентки развилась реакция гиперчувствительности на полисульфидный материал в виде покраснения, зуда и отека после вторичного снятия слепков с верхних и нижних полных зубных протезов, с исчезновением симптомов после применения ГКС-содержащей мази местно [18]. Также было задокументировано ретроспективное сообщение о случае фатального анафилактического шока на альгинатный слепочный материал [52].

Реакции гиперчувствительности на разные компоненты стоматологических материалов

Сообщается о единичных случаях гиперчувствительности к гипохлориту натрия (NaOCl), когда при промывании каналов этим 1%-м раствором у пациента возникло жжение и затрудненное дыхание, и в последующем подтвержденная положительным результатом кожной скарификационной пробы [18], а также на пасту Ledermix (биоэмаль), когда у женщины наблюдалась аллергия I типа

в виде крапивницы, общего недомогания и лихорадки при использовании смеси пасты Ledermix и гидроксида кальция ($\text{Ca}(\text{OH})_2$) в качестве внутриканального лекарства, и исчезновения симптомов после промывания пасты Ledermix и повторного заполнения канала раствором $\text{Ca}(\text{OH})_2$ [18].

Реакции гиперчувствительности на латекс

О первом случае аллергии на латекс сообщил Наттер в 1979 году [53]. Наиболее частый риск аллергии на латекс среди населения включает детей со spina bifida (самый высокий риск), перенесших операцию в возрасте до одного года; пациентов с латексно-фруктовым синдромом и работников здравоохранения (второй по величине риск) [53]. Последние имеют более высокий риск аллергии на латекс из-за потоотделения и многократной смены перчаток [54]. Распространенность аллергии на латекс среди населения в целом составляет менее 1% [18]. У ортодонтических пациентов гиперчувствительность к латексу может проявляться в виде контактного дерматита или, в тяжелых случаях, в виде системных реакций, таких как анафилаксия [18]. В стоматологии гиперчувствительность к латексу может проявляться в виде контактного дерматита, стоматита, нарушения проходимости дыхательных путей [18], или, в тяжелых случаях, в виде системных реакций, таких как анафилаксия [18], и зарегистрирована у 3,8% населения [18]. Blinkhorn и Leggate сообщили о случае ангионевротического отека у мальчика из-за зубной резиновой прокладки [18].

Реакции гиперчувствительности на местные анестетики

Хотя местные анестетики являются хорошо переносимыми препаратами, они могут вызывать реакции ГЧ либо побочные реакции, которые связаны с химическим веществом, дозами (токсическая реакция или передозировка) или психогенными факторами [18]. Сообщается о побочных реакциях лидокаина, прилокаина, мепивакаина или их компонентов, таких как метилпарабен или метабисульфит [18].

Большинство реакций ГЧ отмечаются при использовании эфирных анестетиков, поскольку одним из продуктов их распада является антигенный агент п-аминобензойная кислота [55]. Аллергические реакции могут наблюдаться, хотя и реже, при использовании амидных местных анестетиков [18, 56].

Ретроспективное исследование пациентов, которым проводилась местная анестезия во время стоматологических процедур, показало, что 25% диагностированных побочных реакций были психогенными или вазовагальными [18].

Частота анафилаксии в стоматологии составляет (1 на 6 000) [18]. Важно отличать истинную анафилаксию от других причин сердечно-сосудистого коллапса. Тест на сывороточную триптазу (фермент, освобождающийся из тучных клеток в сыворотке крови) подтверждает анафилактическую природу этих реакций [18].

Реакции гиперчувствительности на материалы, используемые в эндодонтии

Формальдегид является частой причиной контактного аллергического дерматита (КАД) [57]. До 40–60% реакций гиперчувствительности IV типа у стоматологических пациентов с проявлениями КАД были вызваны формальдегидом [57], чаще у женщин [57]. С 1980 года наблюдается снижение сенсибилизации к формальдегиду из-за применения полимеров и уменьшенного количества формальдегида (1%), используемого в водных растворах для патч-теста [58]. В стоматологической литературе было описано 28 пациентов с немедленными симптомами на формальдегид, содержащийся в материалах для корневых каналов [59]. Реакции гиперчувствительности на формальдегид могут проявляться в виде анафилактической реакции, шока, генерализованной крапивницы [18, 59]. Наиболее полезным и диагностическим инструментом для определения аллергии на формальдегид является патч-тест и оценка специфических антител IgE к формальдегиду [18].

Клинические проявления реакций гиперчувствительности

Реакции гиперчувствительности у ортодонтических пациентов чаще отмечаются с несъемными конструкциями и могут проявляться в виде оральных и внеротовых (периоральных и системных) проявлений. В таблице 2 представлены оральные и периоральные проявления гиперчувствительности у ортодонтических пациентов и стоматологические материалы, на которые они были зарегистрированы.

Выделяют характерные симптомы у ортодонтических пациентов с металлическими конструкциями: появление металлического привку-

Таблица 2. Аллергены, вызывающие оральные и периоральные проявления гиперчувствительности у ортодонтических пациентов (адаптировано из Lugović-Mihić L. et al., 2020 [60]) (таблица авторов)

Table 2. Allergens causing oral and perioral hypersensitivity in orthodontic patients (adapted from Lugović-Mihić L. et al., 2020 [60]) (authors' table)

Заболевания полости рта и околоушной области	Автор (год)	Аллергены — стоматологические материалы
LTR*, BMS**, хейлит	Ким <i>и др.</i> , 2015	Тиосульфат натрия золота (33,3%), сульфат никеля (33,3%), дихромат калия (33,3%), гексагидрат хлорида кобальта (8,3%)
LTR, стоматит полости рта, BMS, рецидивирующий афтоз	Рай <i>и др.</i> , 2014	Никель, хромат калия, медный купорос, амальгама
LTR, КАД***	Раап <i>и др.</i> , 2009	Хлорид палладия (44,4%), сульфат никеля (22,2%), тиосульфат натрия золота (22,2%)
LTR, BMS, хейлит, стоматит, гингивит, орорациальный гранулематоз, периоральный дерматит и рецидивирующий афтозный стоматит	Торгерсон <i>и др.</i> , 2007	Дицианоаурат калия (28%), смесь ароматизаторов (17,1%), тиосульфат натрия и золота (15,1%)
LTR	Хамайси <i>и др.</i> , 2006	Тиосульфат натрия золота (11,8%), сульфат никеля (5,8%), ртуть (5,8%)
LTR	Будимир <i>и др.</i> , 2018	Хлорид кобальта (6,7%), золото (3,3%), тимеросал (3,3%)
Хейлит, LTR, BMS	Ким <i>и др.</i> , 2015	Кобальт хлорид гексагидрат (25%)
LTR, стоматит полости рта, BMS, рецидивирующий афтоз	Рай <i>и др.</i> , 2014	Метилгидрохинон
Хейлит, КАД	Раап <i>и др.</i> , 2009	Тиосульфат натрия золота (66,6%), сульфат никеля (66,6%), хлорид палладия (33,3%), хлорид кобальта (33,3%)
Хейлит, BMS, LTR, стоматит, гингивит, орорациальный гранулематоз, периоральный дерматит и рецидивирующий афтозный стоматит	Торгерсон <i>и др.</i> , 2007	Дицианоаурат калия (16,4%), гексагидрат сульфата никеля (12,3%), тиосульфат натрия золота (10,9%)
Клинические проявления заболеваний полости рта и околоушной области, хейлит	Хамайси <i>и др.</i> , 2006	Сульфат никеля (15,9%), ртуть (15,8%), хлорид палладия (10,5%), сульфат натрия золота (10,5%)
Хейлит	Будимир <i>и др.</i> , 2018	Хлорид кобальта (13,3%), канифоль п-фенилендиаминовая (3,3%)
BMS, LTR, хейлит, стоматит, гингивит, орорациальный гранулематоз, периоральный дерматит и рецидивирующий афтозный стоматит	Торгерсон <i>и др.</i> , 2007	Хлорид кобальта (60%), тиосульфат натрия золота (25%), перуанский бальзам (20%)
Клинические проявления заболеваний полости рта и околоушной области, хейлит	Хамайси <i>и др.</i> , 2006	Сульфат никеля (25,8%), тиосульфат золота и натрия (22,6%), ртуть (16,1%), хлорид палладия (12,9%)
Хейлит	Будимир <i>и др.</i> , 2018	Смесь ароматизаторов (6,7%), хлорид кобальта (6,7%), сульфат никеля (3,3%)
LTR, стоматит полости рта, BMS, рецидивирующий афтоз	Рай <i>и др.</i> , 2014	Хромат калия, никель, палладий
Хейлит, КАД	Раап <i>и др.</i> , 2009	Сульфат никеля (50%), хлорид палладия (37,5%), тиосульфат золота и натрия (37,5%)
BMS, LTR, хейлит, стоматит, гингивит, орорациальный гранулематоз, периоральный дерматит и рецидивирующий афтозный стоматит	Торгерсон <i>и др.</i> , 2007	Ртуть (14,3%), перуанский бальзам (12,5%), тиосульфат натрия и золота
Хейлит	Будимир <i>и др.</i> , 2018	Сульфат никеля (10%), хлорид кобальта (6,7%), ртутный осадок (3,3%)
LTR, BMS, хейлит	Ким <i>и др.</i> , 2015	Кобальт хлорид гексагидрат (33,3%), никель сульфат (16,6%), калий дихромат (16,6%), ртуть (16,6%)
Хейлит, КАД	Раап <i>и др.</i> , 2009	Амальгама (100%)
BMS, LTR, хейлит, стоматит, гингивит, орорациальный гранулематоз, периоральный дерматит и рецидивирующий афтозный стоматит	Торгерсон <i>и др.</i> , 2007	Смесь ароматизаторов (13%), тиосульфат натрия золота (6,8%), додецилгаллат (6,1%)

Таблица 2. **Аллергены, вызывающие оральные и периоральные проявления гиперчувствительности у ортодонтических пациентов (адаптировано из Lugović-Mihić L. et al., 2020 [60]) (таблица авторов)**

Table 2. **Allergens causing oral and perioral hypersensitivity in orthodontic patients (adapted from Lugović-Mihić L. et al., 2020 [60]) (authors' table)**

Заболевания полости рта и околоушной области	Автор (год)	Аллергены — стоматологические материалы
Клинические проявления заболеваний полости рта и околоушной области, хейлит	Хамайси и др., 2006	Сульфат никеля (25,8%), тиосульфат золота и натрия (22,6%), ртуть (16,1%), хлорид палладия (12,9%)
Хейлит	Будимир и др., 2018	Хлорид кобальта (10%), сульфат никеля (6,7%), ртутный осадок (6,7%)

Примечание: RAST — радиоаллергосорбентный тест; ImmunoCAP — технология иммуноанализа капли крови для определения уровня антител к различным аллергенам.

Note: RAST — radioallergosorbent test; ImmunoCAP — technology for immunoassay of blood droplets to determine the level of antibodies to various allergens.

са, ощущение электрических разрядов (эффект гальванизации), чувство жжения и сухости во рту, отечность слизистой оболочки полости рта, болезненные ощущения при приеме пищи, изменение состава слюны — она становится тягучей [60]. Типично изменение цвета десны: серо-синяя десна — признак реакции на металлы [60]. Воспаление десны (гингивит) — наблюдается в области металлических или металлокерамических коронок и мостов [60].

Преобладающие симптомы ГЧ при пластмассовых протезах (акрилатах): распухание и жжение слизистой щек, губ, десен; образование везикул на коже рук и лица; нарушение работы дыхательной системы из-за отека век, губ и гортани; насморк; слезотечение и отек век [60]. Характерен «синдром жжения во рту»: развивается после использования дентальных сплавов и пластиковых реставраций [8, 23, 60]. Симптоматика обычно развивается не сразу после установки протеза, а через несколько месяцев, а то и через 10–15 лет после протезирования [60].

Диагностика реакций гиперчувствительности к стоматологическим материалам

Диагностика аллергии к стоматологическим материалам основана на изучении анамнеза, данных объективного осмотра пациента стоматологом и аллергологом-иммунологом, результатов лабораторных исследований, кожных и провокационных проб.

Для выявления аллергии к протезным материалам помимо диагностических проб, используемых в клинической аллергологии, применяют также элиминационные и экспозиционные тесты [1, 21, 23]. Элиминация заключается в удалении проблемного протеза на срок от 1–2 суток до недели

и наблюдении в динамике за состоянием полости рта и протезного ложа. После купирования признаков аллергического воспаления выполняется экспозиция, то есть повторная установка того же зубного протеза и проверка реакции организма на такую установку [1, 21]. Кроме этого, в ортопедической стоматологии может использоваться тест изоляции протеза от слизистой оболочки золотой фольгой, которая приклеивается и цементируется к протезу [23]. Полное исчезновение симптомов аллергии к протезному материалу свидетельствует о его непереносимости [23].

Различные диагностические тесты, включая патч-тесты, прик-тесты, анализы крови и гистопатологические исследования, могут быть использованы в выявлении реакций гиперчувствительности. При этом они зависят от индивидуальных особенностей пациента и клинических ситуаций (таблица 3).

Дифференциальная диагностика реакций ГЧ к стоматологическим материалам проводится с контактными стоматитами механической природы, вирусными, бактериальными и грибковыми стоматитами, авитаминозами, сахарным диабетом и другими эндокринными расстройствами, гастритом с пониженной кислотностью, невротическими расстройствами [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полость рта постоянно подвергается воздействию сенсibilизирующих агентов, вызывающих аллергические реакции и способствующих ежегодному росту расходов на здравоохранение. Распространенными реакциями ГЧ у стоматологов являются аллергии на металлы, акрилаты, латекс и формальдегид. В то время как полиме-

Таблица 3. **Диагностические тесты на гиперчувствительность: тип реакции; механизмы; процесс; преимущества и недостатки (адаптировано из Di Spirito F. et al., 2024 [18]) (таблица авторов)**
 Table 3. **Diagnostic tests for hypersensitivity: type of reaction; mechanisms; processes; advantages and disadvantages (adapted from Di Spirito F. et al., 2024 [18]) (authors' table)**

Тип теста	Механизм	Процесс	Плюсы и минусы
Аппликационный (патч-тест)	Тип реакции: IV — замедленная. Основан на реакции гиперчувствительности IV типа. Сенсибилизация происходит, когда антигенпрезентирующие клетки (АПК) захватывают и представляют аллергены Т-хелперным клеткам, клоны которых возвращаются к месту воздействия. Т-клетки памяти распознают аллерген при повторном воздействии, вызывая иммунный ответ.	Нанесение аллергенов на верхнюю часть спины с использованием пластиковых или алюминиевых камер. Пластыри остаются на 48 ч., затем следуют начальные и последующие оценки через 72–96 ч., а иногда и через 7 дней.	Определяет аллергические реакции замедленного типа, не выявляемые стандартными кожными пробами или анализами крови. Особенно эффективен при выявлении химических веществ, провоцирующих контактный аллергический дерматит. Однако он требует нескольких визитов к врачу и внимательного наблюдения, а для некоторых аллергенов необходим более длительный период тестирования.
Кожный тест (прик-тест, скарификационный тест)	Тип реакции: I — немедленная. Небольшие количества аллергенов вводятся в кожу путем прокалывания, царапания, инъекции или наложения пластырей. Положительные реакции проявляются в виде приподнятых, красных, зудящих волдырей.	Тесты с уколом, царапиной или соскобом предполагают введение аллергенов на кожу, как правило, на предплечье. Положительные реакции проявляются в виде приподнятых, красных и зудящих волдырей.	Быстрые кожные тесты позволяют эффективно диагностировать аллергию на различные аллергены (бытовые, эпидермальные, пыльцевые и пищевые), вызывая минимальный дискомфорт у пациента. Однако некоторые тесты требуют нескольких дней для получения результата анализа, существует риск инфекции, заражения, возможны ложноотрицательные результаты
Анализ крови (RAST и ImmunoCAP)	Тип реакции: I — немедленная. Обнаруживает специфические антитела IgE в крови с помощью радиоиммунного анализа. IgE связывается с аллергенами, а радиоактивно меченые антитела против человеческого IgE измеряют уровень аллерген-специфического IgE.	RAST включает связывание аллергенов с нерастворимым материалом, добавление сыворотки пациента и измерение уровня IgE с помощью радиоактивно меченых антител. ImmunoCAP — более продвинутая версия с более высокой чувствительностью и специфичностью.	Высокая воспроизводимость и специфичность, точность результатов. Подходит пациентам, принимающим антигистаминные препараты или страдающим кожными заболеваниями, без необходимости отмены лекарств. Однако он более дорогостоящий и требует больше времени для обработки образцов. Чувствительность метода ниже, чем у кожных проб, и существует риск ложноположительных результатов из-за перекрестной реактивности.
Тест активации базофилов	Тип реакции: I — немедленная. Измеряет реакцию базофилов на аллергены, определяя экспрессию антигена CD63 на поверхности клеток после активации. Базофилы выделяют гистамин при активации аллергенами, связанными с IgE.	Базофилы стимулируются аллергенами, маркируются маркерами CD63 и анализируются с помощью проточной цитометрии. Этот метод выявляет аллергии, такие как аллергия на пчелиный яд и лекарственные препараты.	Использует минимальный объем крови и подходит для диагностики различных видов аллергий, обеспечивая удобство для пациентов. Однако для анализа требуется метод проточной цитометрии, а для некоторых аллергенов могут понадобиться дополнительные исследования.

Примечание: RAST — радиоаллергосорбентный тест; ImmunoCAP — технология иммуноанализа капли крови для определения уровня антител к различным аллергенам.

Note: RAST — radioallergosorbent test; ImmunoCAP — technology for immunoassay of blood droplets to determine the level of antibodies to various allergens.

тилметакрилаты и латекс вызывают замедленные реакции гиперчувствительности, метабисульфит натрия и никель вызывают немедленные реакции.

Для постановки диагноза важно выяснить подробный анамнез, связанный с аллергией, клиническое обследование и подтверждающие тесты, такие как

патч-тесты и MELISA. Данный ИФА-метод исследования (MELISA) следует широко внедрять в реальную практику.

Таким образом, в связи с ростом числа пациентов в различных возрастных группах с реакциями ГЧ на стоматологические материалы, актуально

информирование практикующих врачей разных специальностей о реакциях гиперчувствительности на задокументированные известные вышеизложенные сенсибилизирующие источники для предотвращения неотложных состояний в стоматологической практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. Ditrichova D., Kapralova S., Tichy M., Ticha V., Dobesova J., Justova E., Eber M., Pirek P. Oral lichenoid lesions and allergy to dental materials. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2007 Dec; 151 (2): 333–339. doi: 10.5507/bp.2007.057. PMID: 18345274.
2. Fleming C.J., Burden A.D., Forsyth A. The genetics of allergic contact hypersensitivity to nickel. *Contact Dermatitis.* 1999 Nov; 41 (5): 251–253. doi: 10.1111/j.1600-0536.1999.tb06155.x. PMID: 10554057.
3. Karabucak B., Stoopler E.T. Root canal treatment on a patient with zinc oxide allergy: a case report. *Int Endod J.* 2007 Oct; 40 (10): 800–807. doi: 10.1111/j.1365-2591.2007.01275.x. Epub 2007 Jun 28. PMID: 17608675.
4. Saglam A.M., Baysal V., Ceylan A.M. Nickel and cobalt hypersensitivity reaction before and after orthodontic therapy in children. *J Contemp Dent Pract.* 2004 Nov 15; 5 (4): 79–90. PMID: 15558093.
5. Askar H., Tu Y.K., Paris S., Yeh Y.C., Schwendicke F. Risk of caries adjacent to different restoration materials: Systematic review of in situ studies. *J Dent.* 2017 Jan; 56: 1–10. doi: 10.1016/j.jdent.2016.09.011. Epub 2016 Sep 30. PMID: 27697582.
6. Nielsen N.H., Menné T. Allergic contact sensitization in an unselected Danish population. The Glostrup Allergy Study, Denmark. *Acta Derm Venereol.* 1992 Nov; 72 (6): 456–460. Erratum in: *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1993 Oct; 73 (5): 397. PMID: 1362844.
7. Tepedino M., Cattaneo P.M., Niu X., Cornelis M.A. Interradicular sites and cortical bone thickness for miniscrew insertion: A systematic review with meta-analysis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2020 Dec; 158 (6): 783–798.e20. doi: 10.1016/j.ajodo.2020.05.011. Epub 2020 Oct 16. Erratum in: *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2021 Jun; 159 (6): 711. doi: 10.1016/j.ajodo.2021.04.001. PMID: 33077369.
8. Noble J., Ahing S.I., Karaikos N.E., Wiltshire W.A. Nickel allergy and orthodontics, a review and report of two cases. *Br Dent J.* 2008 Mar 22; 204 (6): 297–300. doi: 10.1038/bdj.2008.198. PMID: 18356874.
9. Cieplik F., Hiller K.-A., Schmalz G., Mittermüller P., & Buchalla W. (2021). Non-allergy-related dental and orofacial findings in 625 patients reporting on adverse effects from dental materials. *Dental Materials*, 37 (9): 1402–1415. doi:10.1016/j.dental.2021.06.012.
10. Khamaysi Z., Bergman R., Weltfriend S. Positive patch test reactions to allergens of the dental series and the relation to the clinical presentations. *Contact Dermatitis.* 2006 Oct; 55 (4): 216–218. doi: 10.1111/j.1600-0536.2006.00905.x. PMID: 16958919.
11. Maletin A., Knežević M.J., Koprivica D.Đ., Veljović T., Puškar T., Milekić B., Ristić I. Dental Resin-Based Luting Materials-Review. *Polymers (Basel).* 2023 Oct 19; 15 (20): 4156. doi: 10.3390/polym15204156. PMID: 37896400; PMCID: PMC10610675.
12. Kanerva L., Alanko K., Estlander T., et al. Statistics on occupational contact dermatitis from (meth)acrylates in dental personnel. *Contact Dermatitis.* 2000; 42: 175–176.
13. Fleischmann P. Zur Frage der Gefährlichkeit Kleinsten Quecksilbermengen. *Dtsch Med Wochenschr.* 1928; 54: 304–307.
14. Covington J.S., McBride M.A., Slagle W.F., Disney A.L. Quantization of nickel and beryllium leakage from base metal alloys. *J Prosthet Dent.* 1989; 54 (1): 127–136.
15. Menne T. Quantitative aspects of nickel dermatitis: sensitization and eliciting threshold concentrations. *Sci Total Environ.* 1994; 148 (2–3): 275–281.
16. Clayton T.H., Wilkinson S.M., Rawcliffe C., Pollock B., Clark S.M. Allergic contact dermatitis in children: should pattern of dermatitis determine referral? A retrospective study of 500 children tested between 1995 and 2004 in one U.K. centre. *Br J Dermatol.* 2006; 154 (1): 114–117.
17. Randall R.C. Preformed metal crowns for primary and permanent molar teeth: review of the literature. *Pediatr Dent.* 2002; 24 (5): 489–500.
18. Di Spirito F., Amato A., Di Palo M.P., Ferraro R., Cannatà D., Galdi M., Sacco E., Amato M. Oral and Extra-Oral Manifestations of Hypersensitivity Reactions in Orthodontics: A Comprehensive Review. *J Funct Biomater.* 2024 Jun 27; 15 (7): 175. doi: 10.3390/jfb15070175. PMID: 39057297; PMCID: PMC11278158.
19. Velásquez D., Zamberk P., Suárez R., Lázaro P. Allergic Contact Dermatitis to Manganese in a Prosthodontist with Orthodontics. *Allergol. Immunopathol. Madr.* 2010; 38: 47–48.

20. Di Spirito F., Lo Giudice R., Amato M., Di Palo M.P., D'Ambrosio F., Amato A., Martina S. Inflammatory, Reactive, and Hypersensitivity Lesions Potentially Due to Metal Nanoparticles from Dental Implants and Supported Restorations: An Umbrella Review. *Appl. Sci.* 2022; 12: 11208.
21. Fleming C.J., Burden A.D., Forsyth A. The Genetics of Allergic Contact Hypersensitivity to Nickel. *Contact Dermat.* 1999; 41: 251–253.
22. Hosoki M., Bando E., Asaoka K., Takeuchi H., Nishigawa K. Assessment of Allergic Hypersensitivity to Dental Materials. *Biomed. Mater. Eng.* 2009; 19: 53–61.
23. Pantuzo M.C.G., Zenóbio E.G., Marigo H.D.A., Zenóbio M.A.F. Hypersensitivity to Conventional and to Nickel-Free Orthodontic Brackets. *Braz. Oral Res.* 2007; 21: 298–302.
24. Vaicelyte A., Janssen C., Le Borgne M., Grosogoeat B. Cobalt–Chromium Dental Alloys: Metal Exposures, Toxicological Risks, CMR Classification, and EU Regulatory Framework. *Crystals.* 2020; 10: 1151.
25. Kassapidou M., Stenport V.F., Hjalmarsson L., Johansson C.B. Cobalt-chromium alloys in fixed prosthodontics in Sweden. *Acta Biomater. Odontol. Scand.* 2017; 3: 53–62.
26. Al-Imam H., Benetti A.R., Özhayat E.B., Pedersen A.M.L., Johansen J.D., Thyssen J.P., Jellesen M.S., Gotfredsen K. Cobalt release and complications resulting from the use of dental prostheses. *Contact Dermat.* 2016; 75: 377–383.
27. Chen J.K., Thyssen J.P. Metal allergy from dermatitis to implant and device failure. Cham: Springer International Publishing; 2018.
28. Suito H., Iwawaki Y., Goto T., Tomotake Y., Ichikawa T. Oral Factors Affecting Titanium Elution and Corrosion: An In Vitro Study Using Simulated Body Fluid. *PLoS ONE* 2013; 8: e66052.
29. Olmedo D.G., Paparella M.L., Spielberg M., Brandizzi D., Guglielmotti M.B., Cabrini R.L. Oral Mucosa Tissue Response to Titanium Cover Screws. *J. Periodontol.* 2012; 83: 973–980.
30. Sicilia A., Cuesta S., Coma G., Arregui I., Guisasaola C., Ruiz E., Maestro A. Titanium allergy in dental implant patients: A clinical study on 1500 consecutive patients. *Clin. Oral Implant. Res.* 2008; 19: 823–835.
31. Egusa H., Ko N., Shimazu T., Yatani H. Suspected association of an allergic reaction with titanium dental implants: A clinical report. *J. Prosthet. Dent.* 2008; 100: 344–347.
32. Nawaz F., Wall B.M. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: suspected association with titanium bioprosthesis. *Am J Med Sci.* 2007; 334 (3): 215–218.
33. Müller K., Valentine-Thon E. Hypersensitivity to titanium: clinical and laboratory [43]evidence. *Neuroendocrinol Lett.* 2006; 27 (suppl 1): 31–35.
34. Comino-Garayoa R., Cortés-Bretón Brinkmann J., Peláez J., López-Suárez C., Martínez-González J.M., Suárez M.J. Allergies to Titanium Dental Implants: What Do We Really Know about Them? A Scoping Review. *Biology (Basel).* 2020 Nov 18; 9 (11): 404. doi: 10.3390/biology9110404. PMID: 33217944; PMCID: PMC7698636.
35. Siddiqi A., Payne A.G.T., De Silva R.K., Duncan W. Titanium allergy: Could it affect dental implant integration? *Clin. Oral Implant. Res.* 2011; 22: 673–680.
36. Kim K.T., Eo M.Y., Nguyen T.T.H., Kim S.M. General review of titanium toxicity. *Int. J. Implant. Dent.* 2019; 5: 1–12.
37. Wang Y., Zhang Y., Sculean A., Bosshardt D.D., Miron R.J. Macrophage behavior and interplay with gingival fibroblasts cultured on six commercially available titanium, zirconium, and titanium-zirconium dental implants. *Clinical Oral Investigations.* 2019; 23 (8): 3219–3227.
38. Sagomonyants K.B., Jarman-Smith M.L., Devine J.N., Aronow M.S., Gronowicz G.A. The invitro response of human osteoblasts to polyetherether ketone (PEEK) substrates compared to commercially pure titanium. *Biomaterials.* 2008; 29 (11): 1563–1572.
39. Bayne S.C. Beginnings of the dental composite revolution. *J Am Dent Assoc.* 2013; 144 (8): 880–884. doi: 10.14219/jada.archive.2013.0205.
40. Maletin A., Knežević M.J., Koprivica D.D., Veljović T., Puškar T., Milekić B., Ristić I. Dental Resin-Based Luting Materials-Review. *Polymers (Basel).* 2023 Oct 19; 15 (20): 4156. doi: 10.3390/polym15204156. PMID: 37896400; PMCID: PMC10610675.
41. Van Landuyt K.L., Snauwaert J., De Munck J., et al. Systematic review of the chemical composition of contemporary dental adhesives. *Biomaterials.* 2007; 28 (26): 3757–3785. doi: 10.1016/j.biomaterials.2007.04.044.
42. Kanerva L., Estlander T., Jolanki R. Allergic contact dermatitis from dental composite resins due to aromatic epoxy acrylates and aliphatic acrylates. *Contact Dermatitis.* 1989; 20 (3): 201–211. doi: 10.1111/j.1600-0536.1989.tb04657.x.
43. Stoeva I., Kisselova A., Zekova M. Allergic contact stomatitis from bisphenol-A-glycidyl dimethacrylate during application of composite restorations. A case report. *J IMAB-Ann Proc.* 2008; book 2: 45–46.

44. Johns D.A., Hemaraj S., Varoli R.K. Allergic contact stomatitis from bisphenol-a-glycidylmethacrylate during application of composite restorations: A case report. *Indian J Dent Res.* 2014; 25 (2): 266–268.
45. Aalto-Korte K., Alanko K., Kuuliala O., et al. Methacrylate and acrylate allergy in dental personnel. *Contact Dermatitis.* 2007; 57 (5): 324–330. doi: 10.1111/j.1600-0536.2007.01237.x.
46. Marquardt W., Seiss M., Hickel R., Reichl F.X. Volatile methacrylates in dental practices. *J Adhes Dent.* 2009; 11 (2): 101–107.
47. Syed M., Chopra R., Sachdev V. Allergic Reactions to Dental Materials. A Systematic Review. *J Clin Diagn Res.* 2015 Oct; 9 (10): ZE04-9. doi: 10.7860/JCDR/2015/15640.6589. Epub 2015 Oct 1. PMID: 26557634; PMCID: PMC4625353
48. Kanerva L. Cross-reactions of multifunctional methacrylates and acrylates. *Acta Odontol Scand.* 2001; 59 (5): 320–329. doi: 10.1080/000163501750541200.
49. Silvestre J.F., Albares M.P., Blanes M., Pascual J.C., Pastor N. Allergic contact gingivitis due to eugenol present in a restorative dental material. *Contact Dermatitis.* 2005; 52 (6): 341
50. Deshpande A., Verma S., Macwan C. Allergic Reaction Associated with the use of Eugenol Containing Dental Cement in a Young Child. *Austin J Dent.* 2014; 1 (2): 1007.
51. Batchelor J.M., Todd P.M. Allergic contact stomatitis caused by a polyether dental impression material. *Contact Dermatitis.* 2010; 63 (5): 296–297.
52. Gangemi S., Spagnolo E.V., Cardia G., Minciullo P.L. Fatal anaphylactic shock due to a dental impression material. *Int J Prosthodont.* 2009; 22 (1): 33–34.
53. Kean T., McNally M. Latex hypersensitivity: a closer look at considerations for dentistry. *J Can Dent Assoc.* 2009; 75 (4): 279–282.
54. Nainar S.M. Dental management of children with latex allergy. *Int J Paediatr Dent.* 2001; 11 (5): 322–326.
55. Canfield D.W., Gage T.W. A Guideline to Local Anaesthetic Allergy Testing. *Anaesth Prog.* 1987; 34 (5): 157–163.
56. Bhole M.V., Manson A.L., Seneviratne S.L., Misbah S.A. IgE-mediated allergy to local anaesthetics: separating fact from perception: a UK perspective. *Br J Anaesth.* 2012; 108 (6): 903–911.
57. Latorre N., Silvestre J.F., Monteagudo A.F. Allergic Contact Dermatitis Caused by Formaldehyde and Formaldehyde Releasers. *Actas Dermosifiliogr.* 2011; 102 (2): 86–97.
58. De Groot A.C., Flyvholm M.A. Formaldehyde-releasers: relationship to formaldehyde contact allergy. Contact allergy to formaldehyde and inventory of formaldehyde-releasers. *Contact Dermatitis.* 2009; 61: 63–85.
59. Tas E., Pletscher M., Bircher A.J. IgE mediated urticaria from formaldehyde in a dental root canal compound. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2002; 12 (2): 130–133.
60. Lugović-Mihčić L., Ilić I., Budimir J., Pondeljak N., Mravak Stipetić M. Common allergies and allergens in oral and perioral diseases. *Acta Clin Croat.* 2020 Jun; 59 (2): 318–328. doi: 10.20471/acc.2020.59.02.16. PMID: 33456120; PMCID: PMC7808231.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

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

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Чурюкина Э. В., Алексеенко С. Н., Котиева И. М., Гулян М. В., Пузикова О. З. — разработка концепции, формальный анализ, подготовка текста — оценка и редактирование.

Чурюкина Э. В., Левкович М. А., Крукиер И. И., Шумарин А. Е., Вартанян Э. Э., Кутузова А. А., Тагиров З. Т., Андреева В. О., Еремеев А. Р., Будаев М. Ш., Кокова Л. Н., Коков Е. А. — проведение исследования, формальный анализ, работа с данными, подготовка текста.

THE AUTHORS' CONTRIBUTION TO THE WORK

Ella V. Churyukina, Sergey N. Alekseenko, Inga M. Kotieva, Marina V. Gulyan, Olesya Z. Puzikova — conceptualization, formal analysis, visualization, writing — review & editing.

Ella V. Churyukina, Marina A. Levkovich, Irina I. Krukier, Alexander E. Shumarin, Emma E. Vartanyan, Alexandra A. Kutuzova, Zagir T. Tagirov, Vera O. Andreeva, Arman R. Eremeev, Makhach Sh. Budaev, Lyudmila N. Kokova, Evgeny A. Kokov — formal analysis, investigation, visualization, writing — original draft.

Влияние фармакологической коррекции обеспеченности организма витамином D на течение бронхиальной астмы у детей

REV — обзорная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-44-55>

Дата поступления: 08.04.2025

Дата принятия: 02.06.2025

Дата публикации: 18.09.2025

УДК 616.248-053.2-008.9:577.161.2

**Белых Н. А., Пизнюр И. В.**

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

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

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

Аннотация

Актуальность. Данные литературы последних лет показывают, что дефицит витамина D (VD) играет определенную роль в патогенезе бронхиальной астмы (БА), влияя на регуляцию иммунных реакций и ремоделирование гладких мышц дыхательных путей. Эффективность включения VD в базисную терапию БА у детей является перспективной областью исследования.

Цель. Проанализировать эффективность фармакологической коррекции в отношении взаимосвязи сывороточной концентрации 25(ОН)D, периостина и TGF- β 1 в зависимости от исходного уровня обеспеченности организма VD детей, страдающих БА.

Материалы и методы. В исследование были включены 80 детей в возрасте от 6 до 17 лет (средний возраст $12 \pm 3,2$ года). При исследовании уровня VD дети были распределены на 4 подгруппы: группа 1а — 40 детей с БА до коррекции VD, группа 1б — дети с БА после коррекции VD ($n = 40$), группа 2а включала 40 здоровых детей (группа сравнения) до коррекции, группа 2б — дети после коррекции VD-статуса ($n = 40$).

Результаты. После приема VD у всех обследованных детей с БА увеличился уровень 25(ОН)D в сыворотке крови. Количество детей с дефицитом VD среди детей с БА снизилось с 72,5% ($n = 29$) до 10,0% ($n = 29$) ($p = 0,000$), а с недостаточностью VD выросло в 4,5 раза ($p = 0,001$), среди детей с нормальной обеспеченностью VD сывороточный уровень 25(ОН)D увеличился в 2,5 раза ($p = 0,028$). В группе сравнения у детей также отмечалась положительная динамика: после саплементации уменьшилось число детей с дефицитом VD в 2 раза, увеличилось число детей с недостаточностью VD на 18%, с нормальной обеспеченностью на — 33%, но статистически значимой разницы не было выявлено ($p > 0,05$). Медиана периостина в группе детей, страдающих БА, находилась в диапазоне нормативных значений (норма 132,4–859,6 нг/мл), но после приема VD стала статистически значимо меньше, чем до приема VD (730,0 нг/мл [390,8; 1109,7] против 428,0 нг/мл [365,7; 582,5], $p = 0,000$). Показатели TGF- β 1 не зависели от приема VD и находились в диапазоне нормативных значений. В ходе исследования нами установлена отрицательная корреляционная связь умеренной интенсивности между уровнем 25(ОН)D в сыворотке крови детей с БА и частотой обострений заболевания.

Заключение. После проведения фармакологической коррекции VD-статуса отмечается возрастание уровня 25(ОН)D в сыворотке крови детей, страдающих БА, и особенно при легкой степени тяжести заболевания. Медиана периостина в группе детей, страдающих БА, после приема VD показатель статистически значимо уменьшился, а медиана TGF- β 1 не зависела от VD-статуса и приема VD. Выявлено отрицательная корреляционная связь умеренной интенсивности между уровнем 25(ОН)D в сыворотке крови детей с БА и частотой обострений заболевания.

Ключевые слова: бронхиальная астма, витамин D, периостин, трансформирующий фактор роста β 1, дети

Конфликт интересов:

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

Для цитирования: Белых Н. А., Пизнюр И. В. Влияние фармакологической коррекции обеспеченности организма витамином D на течение бронхиальной астмы у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2025; 23 (3): 44–55. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-44-55>

Для корреспонденции:

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

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

E-mail: innaabramova@yandex.ru.

For correspondence:

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

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

E-mail: innaabramova@yandex.ru.

The effect of pharmacological correction of the body's vitamin D supply on the course of bronchial asthma in children

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-44-55>

Date of receipt: 08.04.2024

Date of acceptance: 02.06.2025

Date of publication: 18.09.2025

Natalia A. Belykh, Inna V. Pisnyur

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

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

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

Abstract

Introduction. Recent literature data show that vitamin D deficiency (VD) plays a role in the pathogenesis of bronchial asthma (BA), affecting the regulation of immune responses and remodeling of smooth muscles of the respiratory tract. The addition of VD to the basic therapy of BA in children is a promising area of research.

Objective. To analyze the relationship of serum concentrations of 25(OH)D, periostin and TGF- β 1 in blood serum, depending on the level of VD provision in children with asthma after pharmacological correction.

Materials and methods. The study included 80 children aged 6 to 17 years (mean age 12 ± 3.2 years). When analyzing the results of VD-complementation, the children were divided into 4 subgroups: group 1a — 40 children with asthma before VD correction, group 1b — children with asthma after VD correction ($n = 40$), group 2a included 40 healthy children (comparison group) before correction, group 2b included children after correction of VD status ($n = 40$).

Results. After taking VD, the level of 25(OH)D increased in all examined children with asthma in the blood serum. The number of children with VD deficiency in children with asthma decreased from 72.5% ($n = 29$) to 10.0% ($n = 29$) ($p = 0.000$), and with VD deficiency increased 4.5 times ($p = 0.001$), among children with normal VD provision, the serum level was 25(OH)D increased 2.5 times ($p = 0.028$). In the comparison group, there was also a positive trend in children: after complementation, the number of children with VD deficiency decreased by 2 times, the number of children with VD deficiency increased by 18%, and those with normal income by 33%, but no statistically significant difference was found ($p > 0.05$). The median periostin in the group of children suffering from bronchial asthma was within the range of normal values (normal 132.4–859.6 ng/ml), but after taking VD it became statistically significantly lower than before taking VD (730.0 ng/ml [390.8; 1109.7] versus 428.0 ng/ml [365.75; 582.5], $p = 0.000$). The parameters of TGF- β 1 were independent of VD intake and were in the range of standard values. In the course of the study, we established a negative correlation of moderate intensity between the level of 25(OH)D in the blood serum of children with asthma and the frequency of exacerbations of the disease.

Conclusion. After pharmacological correction of the VD status, an increase in the level of 25 (OH) is noted in the blood serum of children suffering from asthma, and especially with mild severity of the disease. The median periostin in the group of children suffering from asthma decreased statistically significantly after taking VD, and the median TGF- β 1 was independent of VD status and VD intake. A negative correlation of moderate intensity was revealed between the level of 25(OH)D in the blood serum of children with asthma and the frequency of exacerbations of the disease.

Keywords: bronchial asthma, vitamin D, periostin, transforming growth factor β 1, children

Conflict of interests:

The authors declare that they have no competing interests.

For citation: Natalia A. Belykh, Inna V. Pisnyur The effect of pharmacological correction of the body's vitamin D supply on the course of bronchial asthma in children. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2025; 23 (3): 44–55. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-44-55>

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как приступы затруднения дыхания, удушья, свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности, и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей [1].

За последние несколько десятилетий было много дискуссий об эффективности VD-саплементации для пациентов с БА. В исследованиях с участием детей и у взрослых предоставлены доказательства, демонстрирующие преимущества добавок VD в терапии БА у пациентов с недостаточной обеспеченностью организма VD. Роль витамина D у пациентов с БА с нормальным уровнем VD до сих пор остается предметом обсуждений [2, 3, 4].

Некоторые исследования показали, что коррекция VD-статуса снижает частоту обострений астмы на 30% у пациентов с легкой и средней степени тяжести БА. Клинические исследования с участием детей, беременных женщин и взрослых продемонстрировали незначительное улучшение симптомов и контроля БА после курса приема VD. Несмотря на то что наблюдательные исследования постоянно обнаруживают значительную связь между низким уровнем VD и повышенным риском БА, рандомизированные клинические исследования, изучающие влияние профилактических добавок VD на риск развития БА, имеют противоречивые результаты [5, 6, 7].

Периостин, белок внеклеточного матрикса, экспрессируемый в ряде тканей организма, рассматривается в качестве перспективного маркера воспаления с высоким уровнем Т2. При БА периостин способствует формированию гиперреактивности бронхов, повышению сывороточного IgE, эозинофильному воспалению и субэпителиальному фиброзу. Учитывая, что уровень периостина в сыворотке крови у детей в 2–3 раза выше, чем у взрослых вследствие обновления костной ткани, определение его концентрации в сыворотке крови у детей в возрасте старше 6 лет может помочь в диагностике и мониторинге контроля БА [8, 9].

В исследовании Schrupf J. A. et al. (2020) изучалась взаимосвязь между VD и трансформирующим фактором роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$). Известно, что VD играет роль в регуляции иммунных реакций в дыхательных путях, в то время как TGF- $\beta 1$ является цитокином, который участвует в развитии БА и других респираторных заболеваний. TGF- $\beta 1$ способен ингибировать действие VD в реализации защитных механизмов в дыхательных путях. Дополнительные исследования механизмов, лежащих в основе этого эффекта, выявили, что TGF- $\beta 1$ вмешивается в сигнальный путь, активируемый VD, в частности, снижает экспрессию рецептора витамина D (VDR) и подавляет активность транскрипционного фактора NF- κB [10].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Проанализировать эффективность фармакологической коррекции в отношении взаимосвязи сывороточной концентрации 25(OH)D, периостина и TGF- $\beta 1$ в зависимости от исходного уровня обеспеченности организма VD детей, страдающих БА.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В одноцентровое рандомизированное исследование были включены 80 детей в возрасте от 6 до 17 лет (средний возраст $12 \pm 3,2$ года), в том числе девочек — 29 (36,0%), мальчиков — 51 (64,0%), постоянно проживающих в г. Рязани. Среди детей, страдающих БА, 57,5% детей ($n = 23$) имели среднетяжелое течение астмы, 42,5% ($n = 17$) легкую степень тяжести. При анализе результатов VD-саплементации дети были распределены на 4 подгруппы: группа 1а — 40 детей с БА до коррекции VD, группа 1б — дети с БА после коррекции VD ($n = 40$), группа 2а включала 40 здоровых детей (группа сравнения) до коррекции, группа 2б — дети после коррекции VD-статуса ($n = 40$).

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

Критерии включения в исследование: установленный диагноз бронхиальная астма в течение не менее 1 года, верифицированный согласно GINA 2022 [8] и Федеральным клиническим рекомендациям [1]; возраст пациентов от 5 до 17 лет; получение информированного согласия родителей и пациентов на исследование.

Критерии исключения: наличие у обследуемых злокачественных новообразований, острого заболевания или обострения других хронических заболеваний, эндокринной или генетической патологии, оперативное вмешательство в течение последних 4 недель, прием антиконвульсивных препаратов, нарушения фосфорно-кальциевого обмена.

Забор материала проводился в марте-апреле 2021 года и октябре-ноябре 2021 года. Сывороточную концентрацию 25(OH)D, периостина, TGF- $\beta 1$ определяли методом ИФА с использованием наборов 25OH Vitamin D Total ELISA Kit (DIAsource Immuno Assays SA, Бельгия), ELISA Kit for Periostin, (Cloud-Clone Corp., США), ELISA Kit for Transforming Growth Factor Beta 1 (Cloud-Clone Corp., США) в ЦНИЛ ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России с дальнейшим расчетом медианы и межквартильного размаха (Ме; 25–75%). В соответствии с Национальной программой «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации:

современные подходы к коррекции» (2018) оценивали полученные результаты и проводилась фармакологическая коррекция колекальциферола (вит. D₃), код АТХ: А11СС05 (Колекальциферол). За нормальный уровень принимали концентрацию 25(ОН)D >30 нг/мл, недостаточность — 21–30 нг/мл, дефицит — <20 нг/мл, глубокий дефицит — <10 нг/мл. При нормальном уровне 25(ОН)D в сыворотке крови назначалась профилактическая доза VD (1000 МЕ), при недостаточности — 2000 МЕ, при дефиците — 3000 МЕ, при глубоком дефиците — 4000 МЕ VD. При концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови <30 нг/мл при повторном обследовании через 1 месяц приема VD — дети продолжали получать лечебную дозу VD в зависимости от уровня 25(ОН)D в течение 15 дней, далее при достижении уровня 25(ОН)D ≥30 нг/мл назначалась профилактическая дозировка [11].

Нормы периостина в образцах сыворотки/плазмы оценивали в 500-кратном разведении (132,4–859,6 нг/мл), TGF-β1 — в 3-кратном разведении (82,4–702,4 пг/мл) [12].

Через 6 месяцев от начала приема колекальциферола всем детям проводилось повторное определение уровня 25(ОН)D, периостина, TGF-β1 в сыворотке крови, а также проведение спирометрии.

Спирографическое исследование проводилось на компьютерном спирометре Spirolab 1, MIR (Италия). Проводили оценку следующих параметров: жизненную емкость легких (ЖЕЛ), форсированную жизненную емкость легких выдоха (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), максимальную объемную скорость при выдохе 25% ФЖЕЛ (МОС₂₅), максимальную объемную скорость при выдохе 50% ФЖЕЛ (МОС₅₀), максимальную объемную скорость при выдохе 75% ФЖЕЛ (МОС₇₅), соотношение ОФВ₁/ЖЕЛ (индекс Тиффно), соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ (индекс Генслера). Оценка результатов проводилась в соответствии с действующим руководством по проведению спирометрии [13].

Статистическая обработка данных производилась при помощи стандартного пакета программ MS Excel 2016 и Statistica 10.0. Для анализа нормальности распределения признаков использовались критерии Шапиро — Уилка. Непрерывные переменные были представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом (25–75 про-

центили). Категориальные переменные определялись в процентах (%). Оценка межгрупповых различий осуществлялась с использованием непараметрических критериев Манна — Уитни (U-test) и Пирсона (χ^2) с поправками для малых выборок. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После назначенной медикаментозной коррекции VD-статуса частота регистрации дефицита VD у детей с БА снизилась в 7 раз ($p = 0,000$), увеличилось в 2,5 раза число детей с нормальной концентрацией 25(ОН)D в сыворотке крови ($p = 0,028$), более чем в 4,5 раза увеличилось число детей с недостаточной обеспеченностью VD ($p = 0,001$) (табл. 1).

У мальчиков, страдающих БА, частота дефицита VD снизилась в 9,5 раза. При этом увеличилось в 5 раз число детей с недостаточным VD-статусом и в 3,5 раза — с нормальной обеспеченностью. У девочек с БА также отмечалась положительная динамика: число детей с дефицитом VD снизилось в 5 раз, в 4,5 раза увеличилось число девочек с недостаточным VD-статусом. При этом произошло увеличение числа детей с нормальной обеспеченностью VD только на 33,3% (табл. 1).

В группе сравнения у детей также отмечалась положительная динамика: уменьшилось число детей с дефицитом и недостаточностью VD, однако статистически значимой разницы не было выявлено ($p > 0,05$) (табл. 2).

Медиана (Me) 25(ОН)D в группе детей, страдающих БА, увеличилась в 1,5 раза и соответствовала уровню недостаточной обеспеченности организма VD — 16,7 нг/мл [7,1; 22,8] в группе 1а, против 25,7 нг/мл [17,4; 34,2] в группе 1б соответственно ($p = 0,000$) (рис. 1). Me 25(ОН)D в сыворотке крови контрольной группы практически не изменилась и соответствовала недостаточной обеспеченности — 25,7 нг/мл [17,4; 34,2] и 29,2 нг/мл [24,2; 40,3] соответственно ($p = 0,09$).

После проведенной коррекции у девочек с БА Me 25(ОН)D выросла в 1,6 раза (с 15,8 нг/мл [13,8; 24,7] до 25,8 нг/мл [23,8; 30,9] ($p = 0,006$)), у мальчиков — в 2 раза (с 16,8 нг/мл [13,5; 19,5] до 33,5 нг/мл [24,9; 44,1] соответственно ($p = 0,000$)). В группе сравнения не выявлено статистически значимого увеличения показателя: Me 25(ОН)D у девочек выросла с 24,9 нг/мл [18,5; 30,8] до 25,3 нг/мл

Таблица 1. **Динамика уровня обеспеченности обследованных детей с бронхиальной астмой до и после фармакологической коррекции VD-статуса (таблица автора)**

Table 1. **Dynamics of the level of provision of the examined children with bronchial asthma before and after pharmacological correction of VD status (author's table)**

Показатель	Дефицит VD, n (%)				Недостаточность VD, n (%)				Норма VD, n (%)			
	Группа 1а (n = 40)	Группа 1б (n = 40)	p *	ОШ (95% ДИ)	Группа 1а (n = 40)	Группа 1б (n = 40)	p *	ОШ (95% ДИ)	Группа 1а (n = 40)	Группа 1б (n = 40)	p *	ОШ (95% ДИ)
Всего (n = 80)	29 (72,5%)	4 (10,0%)	<0,001	23,72 (6,83–82,36)	4 (10,0%)	19 (47,5%)	0,001	0,12 (0,03–0,41)	7 (17,5%)	17 (42,5%)	0,028	0,28 (0,10–0,80)
Мальчики (n = 50)	19 (76,0%)	2 (8,0%)	0,001	36,42 (6,58–201,71)	2 (8,0%)	10 (40,0%)	0,02	0,13 (0,02–0,68)	4 (16,0%)	13 (52,0%)	0,017	0,17 (0,04–0,66)
Девочки (n = 30)	10 (66,7%)	2 (13,3%)	0,009	13,00 (2,07–81,48)	2 (13,3%)	9 (60,1%)	0,023	0,10 (0,01–0,62)	3 (20,0%)	4 (26,6%)	1,0	0,68 (0,12–3,78)
Легкая степень тяжести БА (n = 34)	12 (70,5)	0 (0%)	<0,001	—	3 (17,7%)	10 (58,8%)	0,034	0,15 (0,03–0,72)	2 (11,8%)	7 (41,2%)	0,12	0,19 (0,03–1,11)
Средняя степень тяжести БА (n = 46)	16 (69,6%)	4 (17,4%)	0,001	10,85 (2,68–43,89)	2 (8,7%)	9 (39,1%)	0,038	0,14 (0,02–0,79)	5 (21,7%)	10 (43,5%)	0,208	0,36 (0,10–1,31)

Примечание: * — статистическая значимость различий двух относительных показателей с помощью критерия Хи-квадрат; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал (нижняя и верхняя граница 95%-го доверительного интервала).

Таблица 2. **Динамика уровня обеспеченности обследованных детей группы сравнения до и после фармакологической коррекции VD-статуса (таблица автора)**

Table 2. **Dynamics of the level of security of the examined children of the comparison group before and after pharmacological correction of VD status (author's table)**

Показатель	Дефицит VD, n (%)				Недостаточность VD, n (%)				Норма VD, n (%)			
	Группа 2a (n = 40)	Группа 2б (n = 40)	p *	ОШ (95% ДИ)	Группа 2a (n = 40)	Группа 2б (n = 40)	p *	ОШ (95% ДИ)	Группа 2a (n = 40)	Группа 2б (n = 40)	p *	ОШ (95% ДИ)
Всего (n = 80)	14 (35,0%)	7 (17,5%)	0,12	2,53 (0,89–7,20)	11 (27,5%)	13 (32,5%)	0,8	0,78 (0,30–2,05)	15 (37,5%)	20 (50,0%)	0,36	0,60 (0,24–1,46)
Мальчики (n = 50)	10 (38,5%)	5 (19,2%)	0,22	2,62 (0,74–9,21)	5 (19,2%)	6 (23,1%)	1,0	0,79 (0,20–3,01)	11 (42,3%)	15 (57,7%)	0,4	0,53 (0,17–1,61)
Девочки (n = 30)	5 (35,7%)	2 (14,3%)	0,38	3,33 (0,52–21,27)	4 (28,6%)	7 (50,0%)	0,43	0,40 (0,08–1,90)	5 (35,7%)	5 (35,7)	0,69	1,00 (0,21–4,69)

Примечание: * — статистическая значимость различий двух относительных показателей с помощью критерия Хи-квадрат; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал (нижняя и верхняя граница 95%-го доверительного интервала).

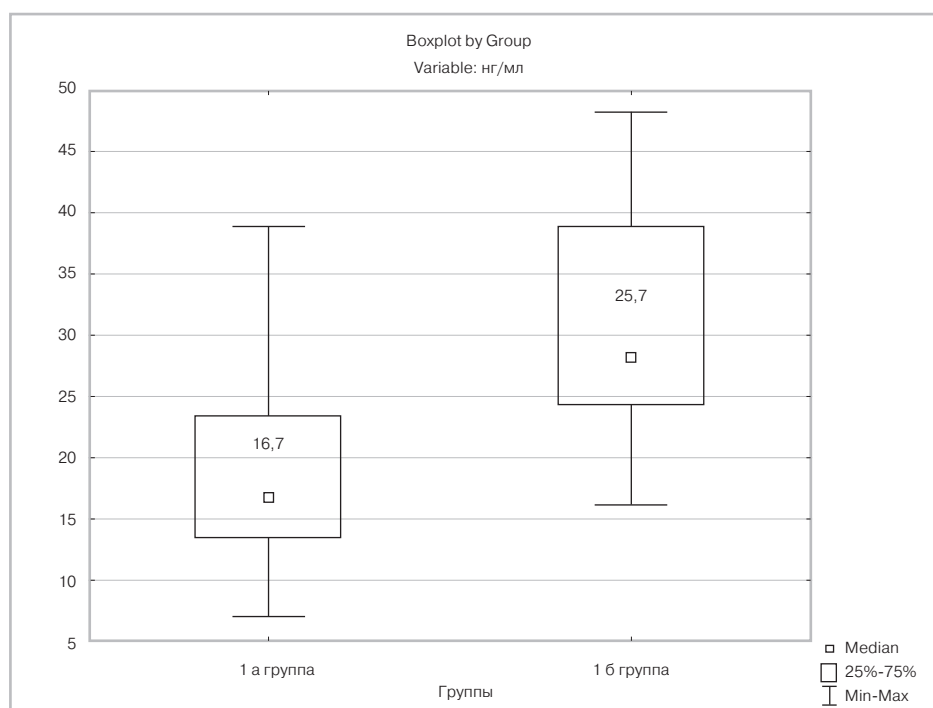


Рис. 1. Медиана 25(OH)D в сыворотке крови у детей с БА до и после фармакологической коррекции VD-статуса (нг/мл) (иллюстрация автора)

Fig. 1. Median of 25(OH)Blood serum D in children with asthma before and after pharmacological correction of VD status (ng/ml) (author's illustration)

[24,0; 30,9], у мальчиков с 25,1 нг/мл [17,4; 35,0] до 32,4 нг/мл [24,3; 40,8] соответственно ($p > 0,05$).

В подгруппе детей с легкой степенью БА после коррекции VD-статуса увеличилось более чем в 3 раза число детей с недостаточностью VD и нормальной обеспеченностью, не было детей с дефицитом VD; у детей со средней степенью тяжести БА число детей с недостаточностью VD увеличилось в 4,5 раза, с нормой — в 2 раза, при этом в 4 раза снизилось число детей с дефицитом VD ($p = 0,001$) (табл. 3).

Среди детей с БА Ме 25(OH)D в сыворотке крови после приема VD соответствовала недостаточной обеспеченности независимо от длительности заболевания ($p < 0,05$). Ни в одной возрастной категории детей, страдающих БА, Ме 25(OH)D не достигала нормальных значений, но показатель в группе 1б стабильно был статистически значимо выше, чем до приема VD ($p < 0,05$) (табл. 4).

В результате проведенной фармакологической коррекции у детей контрольной группы в возрасте 5–9 лет Ме 25(OH)D увеличилась на 28%:

Таблица 3. Медиана 25(OH)D (Ме [25%; 75%]) в сыворотке крови у детей с БА в зависимости от возраста и длительности заболевания до и после приема VD (нг/мл) (таблица автора)

Table 3. Median of 25(OH)D (Ме [25%; 75%]) in the blood serum of children with asthma, depending on the age and duration of the disease before and after taking VD (ng/ml) (author's table)

Показатель	Группа 1а (n = 40)	Группа 1б (n = 40)	p*
Длительность заболевания			
1–5 лет (n = 22)	19,2 [15,2; 27,5]	26,9 [24,1; 41,8]	0,001
6–7 лет (n = 9)	15,8 [12,4; 17,4]	28,3 [25,5; 33,5]	0,01
Более 7 лет (n = 9)	13,5 [11,9; 18,4]	28,1 [23,7; 34,3]	0,001
Возраст детей			
5–9 лет (n = 10)	19,4 [15,8; 29,0]	28,2 [23,9; 45,1]	0,027
10–14 лет (n = 19)	16,7 [13,8; 23,2]	26,9 [25,5; 33,8]	0,000
15–17 лет (n = 11)	13,5 [12,3; 17,1]	28,3 [23,4; 34,8]	0,001
Всего (n = 40)	16,7 [7,1; 22,8]	25,7 [17,4; 34,2]	0,000

Примечание: * — статистическая значимость различий двух выборок по уровню количественного признака с помощью критерия Манна — Уитни.

Таблица 4. Медиана 25(ОН)D (Ме [25%; 75%]) в сыворотке крови у детей с БА в зависимости от возраста до и после приема VD (нг/мл) (таблица автора)

Table 4. Median of 25(ОН)D (Ме [25%; 75%]) in the blood serum of children with asthma, depending on the age before and after taking VD (ng/ml) (author's table)

Показатель	Группа 1а (n = 40)	Группа 1б (n = 40)	p*
5–9 лет (n = 10)	19,4 [15,8; 29,0]	28,2 [23,9; 45,1]	0,027
10–14 лет (n = 19)	16,7 [13,8; 23,2]	26,9 [25,5; 33,8]	0,000
15–17 лет (n = 11)	13,5 [12,3; 17,1]	28,3 [23,4; 34,8]	0,001
Всего (n = 40)	16,7 [7,1; 22,8]	25,7 [17,4; 34,2]	0,000

Примечание: * — статистическая значимость различий двух выборок по уровню количественного признака с помощью критерия Манна — Уитни.

с 31,1 нг/мл [19,3; 41,8] до 40,1 нг/мл [21,2; 45,4] ($p = 0,43$), в группе 10–14 лет — на 19%: с 25,3 нг/мл [17,7; 33,5] до 30,2 нг/мл [25,2; 34,7] соответственно ($p = 0,000$). Однако в группе детей 15–17 лет Ме 25(ОН)D осталась стабильной — 24,4 нг/мл [16,7; 26,8] и 24,8 нг/мл [19,4; 27,0] соответственно ($p = 0,75$).

Медиана периостина у детей, страдающих БА, снизилась в 1,7 раза с 730,0 нг/мл [390,8; 1109,7] до 428,0 нг/мл [365,75; 582,5] ($p = 0,000$). У детей с легкой степенью тяжести БА Ме периостина после VD-коррекции снизилась в 1,5 раза — с 593,0 нг/мл [318,0; 846,3] до 402,5 нг/мл [363,5; 513,5] ($p = 0,46$), со средней степенью тяжести БА в 1,7 раза — с 751,0 нг/мл [505,0; 1140,0] до 438,5 нг/мл [387,5; 608,3] соответственно ($p = 0,04$).

Число детей с БА, имевших повышенный уровень периостина, после приема VD уменьшилось в 2,2 раза с 30,0% ($n = 12$) до 12,5% ($n = 5$), однако статистически значимой разницы не было выявлено ($p = 0,06$). В группе сравнения число детей с повышенным уровнем периостина после приема VD осталось прежним — 15% ($n = 6$).

Среди здоровых детей Ме периостина находилась в прежнем диапазоне значений: в группе 2а — 536,7 нг/мл [452,0; 666,2], в группе 2б — 560,0 нг/мл [463,2; 790,0] ($p = 0,28$).

В ходе исследования не было выявлено статистически значимых отличий Ме TGF- β 1. У детей с БА после саплементации VD показатель вырос с 309,0 пг/мл [210,9; 408,6] до 387,0 пг/мл [313,05; 425,4] ($p = 0,22$), в группе сравнения практически не изменился — 355,0 пг/мл [257,4; 426,8] и 340,5 пг/мл [223,1; 434,6] соответственно ($p = 0,87$). У детей с легкой степенью тяжести БА Ме TGF- β 1 увеличилась с 300,9 [154,5; 342,0] пг/мл до 338,7 пг/мл [307,7; 422,3] пг/мл, при средней степени тяжести — с 369,6 [296,1; 455,7], до 395,7 пг/мл [315,3; 425,1] соответственно ($p > 0,05$).

После курса витаминотерапии в группе детей без обострений в течение года Ме 25(ОН)D составила 33,5 нг/мл [25,1; 41,8], с 1 обострением БА — 25,5 нг/мл [21,7; 33,5], с 2 обострениями БА — 21,1 нг/мл [18,9; 23,3] соответственно ($p > 0,05$). Выявлена отрицательная корреляционная связь умеренной интенсивности между уровнем 25(ОН)D в сыворотке крови и частотой обострений БА в течение года после нормализации VD-статуса ($r = -0,31$; $p = 0,04$).

Не было обнаружено статистически значимой взаимосвязи между уровнем VD и показателями спирометрии как у детей, страдающих БА, так и в группе сравнения.

В последние годы роль VD активно изучается в патогенезе аллергических заболеваний, в т. ч. при БА. Ряд исследований выявили связь между обеспеченностью организма витамином D и степенью контроля БА [14–16]. Было обнаружено, что дефицит VD усиливает окислительный стресс, о чем свидетельствует повышенное количество активных форм кислорода и повреждение ДНК в мононуклеарных клетках периферической крови, полученных от пациентов с тяжелой БА. Это было связано с более низким уровнем ОФВ₁ по сравнению с пациентами, получающими достаточное количество VD. Поскольку окислительный стресс способствует воспалению дыхательных путей, вызывая активацию провоспалительных генов, это приводит к высвобождению медиаторов, усиливающих гиперреактивность дыхательных путей, в результате чего в конечном итоге снижается функция легких и нарастает тяжесть заболевания [17–19]. VD в свою очередь ингибирует пролиферацию гладкой мускулатуры дыхательных путей путем прерывания клеточного цикла, но не за счет апоптоза, а за счет снижения сывороточных и тромбоцитарных факторов роста [20–22].

Полученные результаты нашего исследования коррелируют с данными F. M. Ducharme et al. (2019). В рандомизированном клиническом исследовании с участием 47 детей в возрасте от 1 года до 5 лет после приема лечебной дозы VD авторы не обнаружили значительного снижения частоты обострений БА, при этом прием VD повысил общий уровень метаболитов VD в крови. [23, 24]. K. R. Jat et al. (2021) в исследовании отмечали, что прием добавок VD у детей с дефицитом VD не улучшал контроль над БА [25]. Аналогичные данные опубликованы J. Luo et al. (2015) в метаанализе, включающем 7 рандомизированных исследований с участием 903 пациентов с БА. Авторы не обнаружили уменьшения частоты обострений астмы, несмотря на значительное повышение уровня VD у участников. Данные исследования были проведены в различных странах, таких как Германия, Польша, Турция, Индия, Нидерланды и Великобритания; в том числе 3 исследования были проведены у детей с использованием различных доз VD [26, 27].

Однако в работе S. Puranik et al. (2017) о влиянии добавок VD у пациентов с БА было обнаружено значительное снижение частоты обострений БА через 6 месяцев после саплементации [28]. Такие же данные были получены в исследовании R. N. Kalmarzi et al (2020), где авторы указали, что прием VD способен улучшить показатели функции легких и контроль за БА, а также уменьшить тяжесть заболевания на фоне терапии [29, 30].

При изучении взаимосвязи между уровнем 25(ОН)D и показателями функции легких данные научной литературы также демонстрируют противоречивые сведения. В китайском исследовании, проведенном Y. J. Bai et al. (2018), была выявлена положительная корреляционная связь сильной интенсивности ($r = 0,700$, $p < 0,001$) между уровнями 25(ОН)D в сыворотке крови и ОФВ₁/ФЖЕЛ. S. Alyasin et al. (2011) обнаружили, что уровень 25(ОН)D в сыворотке крови статистически значимо положительно коррелирует с ОФВ₁ ($r = 0,561$; $p = 0,024$) и FEV₁/FVC ($r = 0,563$; $p = 0,026$). A. Gupta et al. еще в 2011 году наблюдал положительную связь между уровнем сывороточного 25(ОН)D

и ОФВ₁ ($r = 0,4$, $p < 0,001$), а также ФЖЕЛ ($r = 0,3$, $p = 0,002$) у пациентов. В турецком исследовании, проведенном S. B. Batmaz et al. (2018), была выявлена положительная корреляционная связь между уровнем 25(ОН)D и ОФВ₁ ($r = 0,483$, $p = 0,031$) и отрицательная связь с уровнем IgE в сыворотке крови. В свою очередь, в итальянском исследовании, проведенном I. Chinellato et al. (2011), авторы обнаружили умеренную корреляционную связь между сывороточным уровнем 25(ОН)D и прогнозируемым процентом ФЖЕЛ ($r = 0,25$, $p = 0,04$) и отсутствие значимой корреляционной связи с ОФВ₁ ($r = 0,16$, $p = 0,16$). W. Krobtrakulchai et al. (2013) и S. Ozdogan et al. (2017) в результате исследований обнаружили статистически значимую отрицательную корреляционную связь между дефицитом 25(ОН)D и легкой персистирующей БА, неконтролируемой и частично контролируемой БА, но слабую корреляционную связь между уровнями 25(ОН)D и ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ [31, 32].

В ходе нашего исследования не выявлено статистически значимой взаимосвязи между VD-статусом детей с БА и показателями спирометрии, что совпадает с мнением M. Nayan et al. (2017) [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследование показало, что дефицит VD был наиболее выражен у детей с БА особенно при средней степени тяжести заболевания. После курса витаминотерапии в течение 6 месяцев отмечено повышение уровня 25(ОН)D в сыворотке крови детей, страдающих БА, особенно при легкой степени тяжести заболевания. Медиана периостина в сыворотке крови в группе детей, страдающих БА, находилась в диапазоне нормативных значений, но после приема VD статистически значимо уменьшилась ($p = 0,046$). Ме TGF- $\beta 1$ была в пределах нормативных значений и не зависела от VD-статуса. В ходе исследования нами установлена отрицательная корреляционная связь умеренной интенсивности между уровнем 25(ОН)D в сыворотке крови детей с БА и частотой обострений заболевания. Полученные данные являются основанием для дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. 2024. 193 с.
2. Белых Н.А., Пизнюр И.В. Современные представления о роли витамина «Д» в патогенезе бронхиальной астмы у детей. Наука молодых. 2020; 8 (4): 617–628. <https://doi.org/10.23888/HMJ202084617-628.6>.

3. Кулес И.В., Борзова Е.Ю., Ненашева Н.М. и др. Витамин D при хронической спонтанной крапивнице: поиск алгоритмов для персонализированной терапии. *Российский Аллергологический Журнал*. 2020; 17 (4): 95–101. <https://doi.org/10.36691/RJA1400>.
4. Pfeffer P.E., Hawrylowicz C.M. Vitamin D in Asthma: Mechanisms of Action and Considerations for Clinical Trials. *Chest*. 2018; 153 (5): 1229–1239. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.09.005>.
5. Jolliffe D.A., Greenberg L., Hooper R.L., et al. Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med*. 2017; 5 (11): 881–890. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30306-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30306-5).
6. Tibrewal C., Modi N.S., Bajoria P.S., et al. Therapeutic Potential of Vitamin D in Management of Asthma: A Literature Review. *Cureus*. 2023; 15 (7): e41956. <https://doi.org/10.7759/cureus.41956>.
7. Yu L., Wang J., Liu K. Role of periostin in ECRS. *European archives of otorhinolaryngol*. 2021; 278 (8): 2665–2672. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06369-x>.
8. Matsumoto H. Role of serum periostin in the management of asthma and its comorbidities. *Respir Investig*. 2020; 58 (3): 144–154. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2020.02.003>.
9. Salameh L., Mahmood W., Hamoudi R., et al. The Role of Vitamin D Supplementation on Airway Remodeling in Asthma: A Systematic Review. *Nutrients*. 2023; 15 (11): 2477. <https://doi.org/10.3390/nu15112477>.
10. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2022. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>.
11. Боровик Т.Е., Громова О.А., Захарова В.В., Мальцев С.В., Мошетова Л.К., Намазова-Баранова Л.С. и др. Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции. Национальная программа. Москва: Издательский дом «Педиатр», 2021. 116 с.
12. Калашникова Л.А., Данилова М.С., Шабалина А.А. и др. Трансформирующий фактор роста бета у больных с диссекцией внутренних сонных и позвоночных артерий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2022; 122 (10): 82–87. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212210182>.
13. Каменева М.Ю., Черняк А.В., Айсанов З.Р. и др. Спирометрия: методическое руководство по проведению исследования и интерпретации результатов. *Пульмонология*. 2023; 33 (3): 307–340. <https://doi.org/10.18093/08690189-2023-33-3-307-340>.
14. Трибунцева Л.В., Авдеев С.Н., Будневский А.В., Прозорова Г.Г., Кожевникова С.А. Сочетанное влияние мультиморбидности и повышенного индекса массы тела на контроль бронхиальной астмы и качество жизни пациентов. *Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова*. 2023; 31 (1): 37–48. <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ111895>.
15. Tabassum N., Anwar K.S., Sarkar P.K., et al. Vitamin D [Serum 25(OH) cholecalciferol] Insufficiency is Associated With Childhood Asthma: Recent Case-Control Findings From Bangladesh. *Global pediatric health*. 2024; 11: P.2333794X241240574. <https://doi.org/10.1177/2333794X241240574>.
16. Pillai D.K., Iqbal S.F., Benton A.S., et al. Associations between genetic variants in vitamin D metabolism and asthma characteristics in young African Americans: a pilot study. *J Investig Med*. 2011; 59 (6): 938–946. <https://doi.org/10.2310/JIM.0b013e318220df41>.
17. Трусова О.В., Камаев А.В., Коростовцев Д.С. Целесообразность аллерген-специфической иммунотерапии бронхиальной астмы у детей с полисенситизацией. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2024; 2: 60–67. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-2-60-67>.
18. Шахова Н.В., Кашинская Т.С., Камалтынова Е.М. Распространенность бронхиальной астмы и аллергических заболеваний среди детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2022; 2: 5–12. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-2-5-12>.
19. Wjst M., Altmuller J., Faus-Kessler T., et al. Asthma families show transmission disequilibrium of gene variants in the vitamin D metabolism and signaling pathway. *Respir Res*. 2006; 7 (1): 60. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-7-60>.
20. Watkins S., Harrison T., Mushtaq S. A 12-week double-blind randomised controlled trial investigating the effect of dietary supplementation with 125 mug/d vitamin D in adults with asthma. *The British journal of nutrition*. 2024; 132 (6): 738–749. <https://doi.org/10.1017/S000711452400095>.
21. Zhang P., Xu Q., Zhu R. Vitamin D and allergic diseases. *Frontiers in immunology*. 2024; 15: 1420883. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1420883>.
22. Hall S.C., Fischer K.D., Agrawal D.K. The impact of vitamin D on asthmatic human airway smooth muscle. *Expert Rev Respir Med*. 2016; 10 (2): 127–135. <https://doi.org/10.1586/17476348.2016.1128326>.
23. Islam M.A., Ahmed S., Sultana S., et al. Vitamin D Status in Patients with Primary Antiphospholipid Syndrome (PAPS): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibodies (Basel)*. 2024; 13 (1): 22. <https://doi.org/10.3390/antib13010022>.

24. Salmanpour F., Kian N., Samieefar N., et al. Asthma and Vitamin D Deficiency: Occurrence, Immune Mechanisms, and New Perspectives. *J Immunol Res*. 2022; 2022: 6735900. <https://doi.org/10.1155/2022/6735900>.
25. Ducharme F.M., Jensen M., Mailhot G., et al. Impact of two oral doses of 100,000 IU of vitamin D3 in preschoolers with viral-induced asthma: a pilot randomised controlled trial. *Trials*. 2019; 20 (1): 138. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3184-z>.
26. Rosser F.J., Han Y.Y., Forno E., et al. Vitamin D Supplementation, Long-Term PM (2.5) Exposure, and Severe Asthma Exacerbations in Children with Low Vitamin D: A Post Hoc Analysis of a Double-Blind, Randomized, Placebo-controlled Trial (VDKA). *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2025; 211 (2): 266–268. <https://doi.org/10.1164/rccm.202407-1353RL>.
27. Jat K.R., Goel N., Gupta N., et al. Efficacy of vitamin D supplementation in asthmatic children with vitamin D deficiency: A randomized controlled trial (ESDAC trial). *Pediatr Allergy Immunol*. 2021; 32 (3): 479–488. <https://doi.org/10.1111/pai.13415>.
28. Luo J., Liu D., Liu C.T. Can Vitamin D Supplementation in Addition to Asthma Controllers Improve Clinical Outcomes in Patients With Asthma?: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94 (50): e2185. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002185>.
29. Puranik S., Forno E., Bush A., et al. Predicting Severe Asthma Exacerbations in Children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 195 (7): 854–859. <https://doi.org/10.1164/rccm.201606-1213PP>.
30. Туш Е.В., Азарнов Д.В., Педченко С.А., Богородицкая М.В. и др. Взаимосвязь спирографических и гематологических показателей у детей с бронхиальной астмой. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2022; 3: 57–59. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-57-59>.
31. Kalmarzi R.N., Ahmadi S., Rahehagh R., et al. The Effect of Vitamin D Supplementation on Clinical Outcomes of Asthmatic Children with Vitamin D Insufficiency. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2020; 20 (1): 149–155. <https://doi.org/10.2174/1871530319666190426161809>.
32. Abi-Ayad M., Nedjar I., Chabni N. Association between 25-hydroxy vitamin D and lung function (FEV₁, FVC, FEV₁/FVC) in children and adults with asthma: A systematic review. *Lung India*. 2023; 40 (5): 449–456. https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_213_23.
33. Havan M., Razi C.H., Bulus A.D., et al. Effects of 25 hydroxy vitamin D levels on the severity and asthma control in school age asthma patients. *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115: 336–342. <https://doi.org/10.5546/aap.2017.eng.336>.

REFERENCES

1. Bronchial asthma: federal clinical guidelines for diagnosis and treatment. 2024. 193 p. (In Russ.)
2. Belykh N.A., Pisyur I.V. Modern ideas about the role of vitamin D in the pathogenesis of bronchial asthma in children. *The Science of the Young (Eruditio Juvenium)*. 2020; 8 (4): 617–628. (In Russ.) <https://doi.org/10.23888/HMJ202084617-628.6>.
3. Kukes I.V., Borzova E.Yu., Nenasheva N.M., et al. Vitamin D in chronic spontaneous urticaria: search for algorithms for personalized therapy. *Russian Journal of Allergology*. 2020; 17 (4): 95–101. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RJA1400>.
4. Pfeffer P.E., Hawrylowicz C.M. Vitamin D in Asthma: Mechanisms of Action and Considerations for Clinical Trials. *Chest*. 2018; 153 (5): 1229–1239. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.09.005>.
5. Jolliffe D.A., Greenberg L., Hooper R.L., et al. Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med*. 2017; 5 (11): 881–890. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30306-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30306-5).
6. Tibrewal C., Modi N.S., Bajoria P.S., et al. Therapeutic Potential of Vitamin D in Management of Asthma: A Literature Review. *Cureus*. 2023; 15 (7): e41956. <https://doi.org/10.7759/cureus.41956>.
7. Yu L., Wang J., Liu K. Role of periostin in ECRS. *European archives of otorhinolaryngol*. 2021; 278 (8): 2665–2672. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06369-x>.
8. Matsumoto H. Role of serum periostin in the management of asthma and its comorbidities. *Respir Investig*. 2020; 58 (3): 144–154. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2020.02.003>.
9. Salameh L., Mahmood W., Hamoudi R., et al. The Role of Vitamin D Supplementation on Airway Remodeling in Asthma: A Systematic Review. *Nutrients*. 2023; 15 (11): 2477. <https://doi.org/10.3390/nu15112477>.
10. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2022. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>.
11. Borovik T.E., Gromova O.A., Zakharova V.V., Maltsev S.V., Moshetova L.K., Namazova-Baranova L.S., etc. Vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction. The national program. Moscow: Publishing house “Pediatrician”, 2021. 116 p. (In Russ.)

12. Kalashnikova L.A., Danilova M.S., Shabalina A.A. et al. Transforming growth factor beta in patients with dissection of internal carotid and vertebral arteries. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S. S. Korsakov* 2022; 122 (10): 82–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202212210182>.
13. Tribuntseva L.V., Avdeev S.N., Budnevsky A.V., Prozorova G.G., Kozhevnikova S.A. Combined influence of multimorbidity and elevated body mass index on the control of bronchial asthma and quality of life of patients. *Russian Medical and Biological Bulletin named after Academician I. P. Pavlov*. 2023; 31 (1): 37–48. <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ111895>.
14. Kameneva M.Y., Chernyak A.V., Aisanov Z.R. et al. Spirometry: a methodological guide for conducting research and interpreting the results. *Pulmonology*. 2023; 33 (3): 307–340. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/08690189-2023-33-3-307-340>.
15. Tabassum N., Anwar K.S., Sarkar P.K., et al. Vitamin D [Serum 25(OH) cholecalciferol] Insufficiency is Associated With Childhood Asthma: Recent Case-Control Findings From Bangladesh. *Global pediatric health*. 2024; 11: P2333794X241240574. <https://doi.org/10.1177/2333794X241240574>.
16. Pillai D.K., Iqbal S.F., Benton A.S., et al. Associations between genetic variants in vitamin D metabolism and asthma characteristics in young African Americans: a pilot study. *J Investig Med*. 2011; 59 (6): 938–946. <https://doi.org/10.2310/JIM.0b013e318220df41>.
17. Trusova O.V., Kamaev A.V., Korostovtsev D.S. Feasibility of allergen-specific immunotherapy of bronchial asthma in children with polysensitization. *Allergology and immunology in pediatrics*. 2024; 2: 60–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-2-60-67>.
18. Shakhova N.V., Kashinskaya T.S., Kamaltynova E.M. Prevalence of bronchial asthma and allergic diseases among children. *Allergology and immunology in pediatrics*. 2022; 2: 5–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-2-5-12>.
19. Wjst M., Altmüller J., Faus-Kessler T., et al. Asthma families show transmission disequilibrium of gene variants in the vitamin D metabolism and signaling pathway. *Respir Res*. 2006; 7 (1): 60. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-7-60>.
20. Watkins S., Harrison T., Mushtaq S. A 12-week double-blind randomised controlled trial investigating the effect of dietary supplementation with 125 mug/d vitamin D in adults with asthma. *The British journal of nutrition*. 2024; 132 (6): 738–749. <https://doi.org/10.1017/S000711452400095>.
21. Zhang P., Xu Q., Zhu R. Vitamin D and allergic diseases. *Frontiers in immunology*. 2024; 15: 1420883. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1420883>.
22. Hall S.C., Fischer K.D., Agrawal D.K. The impact of vitamin D on asthmatic human airway smooth muscle. *Expert Rev Respir Med*. 2016; 10 (2): 127–135. <https://doi.org/10.1586/17476348.2016.1128326>.
23. Islam M.A., Ahmed S., Sultana S., et al. Vitamin D Status in Patients with Primary Antiphospholipid Syndrome (PAPS): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibodies (Basel)*. 2024; 13 (1): 22. <https://doi.org/10.3390/antib13010022>.
24. Salmanpour F., Kian N., Samieefar N., et al. Asthma and Vitamin D Deficiency: Occurrence, Immune Mechanisms, and New Perspectives. *J Immunol Res*. 2022; 2022: 6735900. <https://doi.org/10.1155/2022/6735900>.
25. Ducharme F.M., Jensen M., Mailhot G., et al. Impact of two oral doses of 100,000 IU of vitamin D3 in preschoolers with viral-induced asthma: a pilot randomised controlled trial. *Trials*. 2019; 20 (1): 138. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3184-z>.
26. Rosser F.J., Han Y.Y., Forno E., et al. Vitamin D Supplementation, Long-Term PM (2.5) Exposure, and Severe Asthma Exacerbations in Children with Low Vitamin D: A Post Hoc Analysis of a Double-Blind, Randomized, Placebo-controlled Trial (VDKA). *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2025; 211 (2): 266–268. <https://doi.org/10.1164/rccm.202407-1353RL>.
27. Jat K.R., Goel N., Gupta N., et al. Efficacy of vitamin D supplementation in asthmatic children with vitamin D deficiency: A randomized controlled trial (ESDAC trial). *Pediatr Allergy Immunol*. 2021; 32 (3): 479–488. <https://doi.org/10.1111/pai.13415>.
28. Luo J., Liu D., Liu C.T. Can Vitamin D Supplementation in Addition to Asthma Controllers Improve Clinical Outcomes in Patients With Asthma?: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94 (50): e2185. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002185>.
29. Puranik S., Forno E., Bush A., et al. Predicting Severe Asthma Exacerbations in Children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 195 (7): 854–859. <https://doi.org/10.1164/rccm.201606-1213PP>.
30. Tush E.V., Azarnov D.V., Pedchenko S.A., Bogoroditskaya M.V., et al. The relationship between spirometric and hematological parameters in children with bronchial asthma. *Allergology and immunology in pediatrics*. 2022; 3: 57–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-3-57-59>.
31. Kalmarzi R.N., Ahmadi S., Rahehagh R., et al. The Effect of Vitamin D Supplementation on Clinical Outcomes of Asthmatic Children with Vitamin D Insufficiency. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2020; 20 (1): 149–155. <https://doi.org/10.2174/1871530319666190426161809>.

32. Abi-Ayad M., Nedjar I., Chabni N. Association between 25-hydroxy vitamin D and lung function (FEV₁, FVC, FEV₁/FVC) in children and adults with asthma: A systematic review. Lung India. 2023; 40 (5): 449–456. https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_213_23.
33. Havan M., Razi C.H., Bulus A.D., et al. Effects of 25 hydroxy vitamin D levels on the severity and asthma control in school age asthma patients. Arch Argent Pediatr. 2017; 115: 336–342. <https://doi.org/10.5546/aap.2017.eng.336>.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

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

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

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

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

THE AUTHORS' CONTRIBUTION TO THE WORK

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

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

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ И СОГЛАСИЕ НА УЧАСТИЕ

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

ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE

The research plan was approved by the local Ethics Committee of the Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol dated 03/09/2021). The parents of all the children who participated in the study were familiarized with the study regulations and signed an informed consent.

Подходы к диагностике иммунодефицитных состояний у детей с синдромом Дауна

RAR — научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-56-65>

Дата поступления: 12.03.2025

Дата принятия: 09.05.2025

Дата публикации: 18.09.2025

УДК 616.89-008.6-053.2:612.017.1



Чиркова А. Ю.¹, Новопольцева Е. Г.^{1,2}, Тарасова А. А.¹, Ожгихин К. Ю.¹, Веселова А. С.¹, Морозов И. Д.¹, Клокова У. А.¹, Аксянова Х. Ф.², Смеликова Н. Ю.², Баскакова Е. Ю.¹, Козлова Е. М.¹, Ларионова Е. Е.¹, Шумская Е. Ю.^{1,2}, Пахомова М. А.¹, Крылова А. Н.¹

¹ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, 603005, Нижегородская область, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1, Россия

² ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница», 603136, Нижегородская область, г. Нижний Новгород, ул. Ванеева, 211, Россия

Чиркова Анна Юрьевна — ассистент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, ORCID ID: 0009-0006-3435-196X, e-mail: annachirka@yandex.ru.

Новопольцева Екатерина Геннадьевна — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой факультетской и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, ORCID ID: 0000-0001-8492-1509, e-mail: eknovopol@mail.ru.

Тарасова Алла Анатольевна — д. м. н., профессор кафедры факультетской и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, ORCID ID: 0000-0002-2591-6571, e-mail: taras.al@mail.ru.

Ожгихин Кирилл Юрьевич — студент 3-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, ORCID ID: 0009-0004-4221-5656, e-mail: kirillozghin4@gmail.com

Веселова Алина Сергеевна — студентка 6-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, ORCID ID: 0000-0002-4927-6353, e-mail: vas0721@yandex.ru.

Морозов Иван Дмитриевич — студент 6-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, ORCID ID: 0009-0000-5680-7960, e-mail: vanes5514@mail.ru.

Клокова Ульяна Александровна — студентка 6-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, ORCID ID: 0009-0002-2000-8942, e-mail: yldoskina@yandex.ru.

Аксянова Хасяня Фатиховна — заведующий медико-генетической консультацией, врач-генетик ГБУЗ НО НОДКБ, ORCID ID: 0009-0001-8400-6834, e-mail: hasynya@mail.ru.

Смеликова Нина Юрьевна — заместитель главного врача по консультативно-диагностической помощи ГБУЗ НО НОДКБ, ORCID ID: 0009-0008-1038-3435, e-mail: kdc-nodkb@yandex.ru.

Баскакова Евгения Юрьевна — к. м. н., доцент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, ORCID ID: 0009-0004-0905-1899, e-mail: enya83@yandex.ru.

Козлова Елена Михайловна — д. м. н., профессор кафедры факультетской и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, ORCID ID: 0000-0002-1173-2130, e-mail: pediarnn@list.ru.

Ларионова Евгения Евгеньевна — к. м. н., доцент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, ORCID ID: 0009-0004-2547-2626, e-mail: larionova-evg@inbox.ru.

Шумская Екатерина Юрьевна — ассистент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, заведующий отделением патологии новорожденных и недоношенных, врач-неонатолог ГБУЗ НО НОДКБ, ORCID ID: 0000-0001-6163-9711, e-mail: ekaterina-shumskaja@rambler.ru.

Пахомова Мария Андреевна — студентка 3-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, ORCID ID: 0009-0007-5335-2631, e-mail: mashafucat@gmail.com.

Крылова Анастасия Николаевна — аспирант кафедры факультетской и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, ORCID ID: 0000-0001-6302-9079, e-mail: krylova-2011a@yandex.ru.

Резюме статьи

Актуальность. Синдром Дауна является одним из самых распространенных генетических заболеваний во всем мире. Люди с данным синдромом находятся в группе риска по развитию иммунодефицитных состояний. В статье рассматриваются результаты исследования концентрации TREC и KREC у детей с синдромом Дауна.

Для корреспонденции:

Чиркова Анна Юрьевна, ассистент кафедры факультетской и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Адрес: 603005, Нижегородская область, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1, Россия.

E-mail: annachirka@yandex.ru.

For correspondence:

Chirkova Anna Yurievna, Assistant of the department of Faculty and Polyclinic Pediatrics "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of Russia.

Address: 603005, Nizhny Novgorod Region, Nizhny Novgorod, pl. Minina and Pozharsky, 10/1, Russia.

E-mail: annachirka@yandex.ru.

Цель исследования: определение концентрации TREC и KREC у детей с синдромом Дауна в сравнении со здоровыми детьми.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование, направленное на определение содержания TREC и KREC в крови детей и подростков с синдромом Дауна.

Результаты. Установлено, что концентрация TREC у детей с синдромом Дауна значительно ниже по сравнению со здоровыми детьми соответствующего возраста, что указывает на нарушение в развитии Т-клеточного звена иммунитета. Аналогичная картина наблюдается и для уровней KREC, что свидетельствует о нарушении созревания В-лимфоцитов, отвечающих за синтез антител.

Заключение. Данное исследование подчеркивает важность ранней диагностики и мониторинга иммунного статуса у детей с синдромом Дауна путем определения концентрации TREC и KREC, что позволит своевременно проводить коррекционные мероприятия и предотвращать развитие осложнений.

Ключевые слова: синдром Дауна, TREC, KREC, иммунодефицитные состояния

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Чиркова А. Ю., Новопольцева Е. Г., Тарасова А. А., Ожгихин К. Ю., Веселова А. С., Морозов И. Д., Клокова У. А., Аксянова Х. Ф., Смеликова Н. Ю., Баскакова Е. Ю., Козлова Е. М., Ларионова Е. Е., Шумская Е. Ю., Пахомова М. А., Крылова А. Н. Подходы к диагностике иммунодефицитных состояний у детей с синдромом Дауна. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2025; 23 (3): 56–65. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-56-65>

Approaches to the diagnosis of immunodeficiency disorders in children with Down syndrome

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-56-65>

Date of receipt: 12.03.2024

Date of acceptance: 09.05.2025

Date of publication: 18.09.2025

Anna Yu. Chirkova¹, Ekaterina G. Novopoltseva^{1,2}, Alla A. Tarasova¹, Kirill Yu. Ozhgikhin¹, Alina S. Veselova¹, Ivan D. Morozov¹, Uliana A. Klokova¹, Hasyanya F. Aksyanova², Nina Yu. Smelikova², Evgenia Yu. Baskakova¹, Elena M. Kozlova¹, Evgenia E. Larionova¹, Ekaterina Yu. Shumskaya^{1,2}, Maria A. Pakhomova¹, Anastasia N. Krylova¹.

¹ "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of Russia, 603005, Nizhny Novgorod Region, Nizhny Novgorod, pl. Minina and Pozharsky, 10/1, Russia

² Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital, Russia 603136, Nizhny Novgorod Region, Nizhny Novgorod, Vaneeva St., 211, Russia

Anna Yurievna Chirkova — Assistant of the department of Faculty and Polyclinic Pediatrics, ORCID ID: 0009-0006-3435-196X, e-mail: annachirka@yandex.ru.

Ekaterina Gennadiyevna Novopoltseva — Dr. Sci., professor, head of the department of Faculty and Polyclinic Pediatrics, ORCID ID: 0000-0001-8492-1509, e-mail: eknovopol@mail.ru.

Alla Anatolyevna Tarasova — Dr. Sci., professor of the department of Faculty and Polyclinic Pediatrics, ORCID ID: 0000-0002-2591-6571, e-mail: taras.al@mail.ru.

Kirill Yurievich Ozhgikhin — 3rd year student of the Faculty of Medicine, ORCID ID: 0009-0004-4221-5656, e-mail: kirillozghin4@gmail.com.

Alina Sergeevna Veselova — 6th year pediatrics student, ORCID ID: 0000-0002-4927-6353, e-mail: vas0721@yandex.ru.

Ivan Dmitriyevich Morozov — 6th year pediatrics student, ORCID ID: 0009-0000-5680-7960, e-mail: vanes5514@mail.ru.

Hasyanya Fatihovna Aksyanova — Head of the medical and genetic consultation, geneticist, Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital, ORCID ID: 0009-0001-8400-6834, e-mail: hasynya@mail.ru.

Nina Yurievna Smelikova — Deputy Chief Physician for Consultative and Diagnostic Care, Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital, ORCID ID: 0009-0008-1038-3435, e-mail: kdc-nodkb@yandex.ru.

Evgenia Yurievna Baskakova — Cand. Sci, associate professor of the department of Faculty and Polyclinic Pediatrics, ORCID ID: 0009-0004-0905-1899, e-mail: enya83@yandex.ru.

Elena Mikhailovna Kozlova — Dr. Sci., professor of the department of Faculty and Polyclinic Pediatrics, ORCID ID: 0000-0002-1173-2130, e-mail: pediattrnn@list.ru.

Evgenia Evgeniyevna Larionova — Cand. Sci, associate professor of the department of Faculty and Polyclinic Pediatrics, ORCID ID: 0009-0004-2547-2626, e-mail: larionova-evg@inbox.ru.

Ekaterina Yurievna Shumskaya — Assistant of the department of Faculty and Polyclinic Pediatrics, Head of the Department of Pathology of Newborns and Premature Infants, neonatologist, Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital, ORCID ID: 0000-0001-6163-9711, e-mail: ekaterina-shumskaja@rambler.ru.

Maria Andreevna Pakhomova — 3rd year student of the Faculty of Medicine, ORCID ID: 0009-0007-5335-2631, e-mail: mashafuc-at@gmail.com.

Anastasia Nikolaevna Krylova — graduate student of the department of Faculty and Polyclinic Pediatrics, ORCID ID: 0000-0001-6302-9079, e-mail: krylova-2011a@yandex.ru.

Abstract

Relevance. Down syndrome is one of the most common genetic diseases worldwide. People with this syndrome are at risk for developing immunodeficiency conditions. The article discusses the results of a study of TREC and KREC concentrations in children with Down syndrome.

The aim of the study was to determine the concentration of TREC and KREC in children with Down syndrome compared with healthy children.

Materials and methods. A prospective study was conducted to determine the content of TREC and KREC in the blood of children and adolescents with Down syndrome.

Results. It was found that the concentration of TREC in children with Down syndrome is significantly lower than in healthy children of the appropriate age, which indicates a violation in the development of the T-cell link of immunity. A similar pattern is observed for KREC levels, which indicates a violation of the maturation of B-lymphocytes responsible for the synthesis of antibodies.

Conclusion. This study highlights the importance of early diagnosis and monitoring of the immune status in children with Down syndrome by determining the concentration of TREC and KREC, which will allow timely corrective measures and prevent the development of complications.

Keywords: Down syndrome, TREC, KREC, immunodeficiency states

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interest.

For citation: Chirkova A. Yu., Novopoltseva E. G., Tarasova A. A., Ozhgikhin K. Yu., Veselova A. S., Morozov I. D., Klokova U. A., Ak-syanova H. F., Smelikova N. Yu., Baskakova E. Yu., Kozlova E. M., Larionova E. E., Shumskaya E. Yu., Pakhomova M. A., Krylova A. N. Approaches to the diagnosis of immunodeficiency disorders in children with Down syndrome. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2025; 23 (3): 56–65. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-56-65>

АКТУАЛЬНОСТЬ. Синдром Дауна является одним из самых распространенных генетических заболеваний. В России частота новорожденных с синдромом Дауна составляет 8,27 на 10 000 рождений [1]. В Нижегородской области за период 2014–2023 гг. среди рожденных детей средняя частота случаев синдрома Дауна составила 8,7 на 10 000 рождений [2]. Для синдрома Дауна характерны фенотипические особенности, множественные аномалии со стороны сердечно-сосудистой, центральной нервной, иммунной систем, желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата, весьма распространенными являются заболевания респираторного тракта [3]. Данная группа детей склонна к частым инфекциям, в том числе верхних и нижних дыхательных путей [4]. Это может быть связано с избыточной экспрессией продуктов генов, кодируемых 21-й хромосомой, что определяет особенности иммунного статуса у людей с синдромом Дауна, проявляющиеся в том числе снижением количества лимфоцитов [5]. Возможно снижение Т-клеточного ответа и количества иммуноглобулинов [6]. В ряде исследований обнаружены возрастные закономерности функционирования иммунной системы: Т- и В-клетки значительно снижены в молодом

возрасте и повышены при старении. По данным Г. Рам, Т- и В-клетки снижены до уровня ниже 10% от нормы почти у 90% детей с синдромом Дауна и ниже 5% у 60% из них [7].

В настоящее время большинство исследований показали, что иммунологическая недостаточность у пациентов с синдромом Дауна вызвана в основном нарушением функции тимуса, которое приводит к снижению количества лимфоцитов, уменьшению коркового слоя, потере разграничения между корковым и мозговым слоями и гипертрофии мозгового слоя тимуса с тельцами Хассала. Нарушение созревания тимуса приводит к фенотипическим и функциональным дефектам циркулирующих Т-лимфоцитов [8]. Следует отметить, что ряд врожденных пороков сердца требует оперативного лечения, которое, в свою очередь, проводится с частичной тимэктомией.

У детей с синдромом Дауна наблюдается снижение количества Т-лимфоцитов ($CD3^+$) при увеличении клеток $CD4^+$, $CD8^+$, абсолютного числа В-лимфоцитов ($CD20^+$), количества активированных клеток ($CD25^+$) и естественных киллеров ($CD16^+$), что, возможно, является компенсаторной реакцией иммунной системы. Также у них выявлены существенное снижение общего количества

IgG, тенденция к снижению IgM при неизменном уровне IgA. Снижение уровня IgM и IgG в совокупности с сокращением числа Т- и В-клеток предопределяет частую заболеваемость и низкий уровень иммунного ответа. Снижение количества Т-лимфоцитов (CD3⁺) и увеличение субпопуляций CD4⁺, CD8⁺ и абсолютного числа В-клеток (CD20⁺) являются «визитной карточкой» данного синдрома [9].

TREC и KREC — фрагменты ДНК, которые образуются в результате созревания Т- и В-лимфоцитов в ходе VJ-рекомбинации TRA и TRD генов Т-клеточного рецептора и рекомбинации IGK локуса легких цепей иммуноглобулинов В-лимфоцитов. TREC (T-cell receptor excision circle) — это кольцевидные фрагменты ДНК, формирующиеся в тимусе в наивных Т-лимфоцитах в ходе VJ-рекомбинации TRA и TRD генов соответствующего рецептора. Их наличие свидетельствует о созревании Т-клеток. KREC (kappa-deleting recombination excision circle) представляют собой кольцевые сегменты ДНК, образующиеся в В-клетках во время их созревания в костном мозге [10]. Применение количественной оценки TREC и KREC постепенно расширяется и может быть использовано для диагностики первичных иммунодефицитных заболеваний (ПИД). Эти показатели особенно важны для детей с синдромом Дауна, поскольку у них часто наблюдаются различные иммунные нарушения [11]. Количественный анализ клеток TREC/KREC является относительно новым и чувствительным маркером функциональности тимуса, который способен дать информацию о состоянии органа при различных патологических состояниях, а также о его способности генерировать новые Т-клетки.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: определение концентрации TREC и KREC у детей с синдромом Дауна в сравнении со здоровыми детьми.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено проспективное исследование концентрации TREC и KREC в цельной крови у детей с синдромом Дауна на базе Нижегородской областной детской клинической больницы.

Обследовано 127 детей. Выделено 2 группы: основная группа и группа контроля. В основную группу вошли дети с синдромом Дауна, подтвержденным генетическими методами исследования — 63 ребен-

ка. Группу контроля составили дети 1-й и 2-й групп здоровья — 64 человека. Каждая группа была разделена на подгруппы по возрасту: 1-я подгруппа — от 0 до 11 месяцев, 2-я подгруппа — с 1 года до 5 лет, 3-я подгруппа — с 6 до 17 лет, 4-я подгруппа — старше 18 лет. Основная группа состояла из 11 человек в возрасте 0–11 месяцев, 22 — 1–5 лет, 26 — 6–17 лет и 4 в возрасте старше 18 лет. В группу контроля вошли 12 детей в возрасте 0–11 месяцев, 22 — 1–5 лет, 26 — 6–17 лет и 4 в возрасте старше 18 лет.

Основная группа и группа контроля были сопоставимы по возрасту. Для основной группы средний возраст составил для подгруппы 0–11 месяцев — 1 месяц [6 дней; 11 месяцев]; 1–5 лет — 2 года 8 месяцев [1 год; 5 лет]; 6–17 лет — 10 лет [6 лет; 17 лет]; старше 18 лет — 20 лет [18 лет; 23 года]. Для группы контроля средний возраст составил для подгруппы 0–11 месяцев — 2 месяца [6 дней; 11 месяцев]; 1–5 лет — 3 года [1 год; 5 лет]; 6–17 лет — 10 лет [6 лет; 17 лет]; старше 18 лет — 21 год [18 лет; 23 года].

В ходе исследования проанализирован анамнез, проведены физикальный осмотр и осмотр узкими специалистами, такими как кардиолог, эндокринолог, гематолог, оториноларинголог, офтальмолог, травматолог-ортопед, аллерголог-иммунолог, невролог, а также лабораторные исследования: определение концентрации TREC и KREC.

Количественная оценка TREC и KREC проведена с использованием количественного анализа ПЦР в реальном времени с использованием тест-систем Иммуно-Бит («ИММУНО-БИТ» Набор реагентов для выделения и количественного определения ДНК TREC и KREC методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени) (ООО «АББ-ТЕСТ», Россия). Принцип метода основан на количественном определении содержания копий ДНК TREC и KREC с использованием процесса амплификации участков ДНК TREC и KREC с помощью специфических к этим участкам праймеров и гибридизационных зондов Taq ДНК-полимеразы с последующим определением накопления специфического флуоресцентного сигнала на амплификаторе с системой детекции флуоресцентного сигнала в режиме реального времени. Граничные значения данной тест-системы копий TREC на 10⁵ ядер-содержащих клеток (лейкоцитов) в зависимости от возраста: 0–1 год — более 200, 1–6 лет — более 80, 6–18 лет — более 30. Граничные значения копий KREC на 10⁵ ядер-содержащих клеток (лейкоцитов) в зависимости от

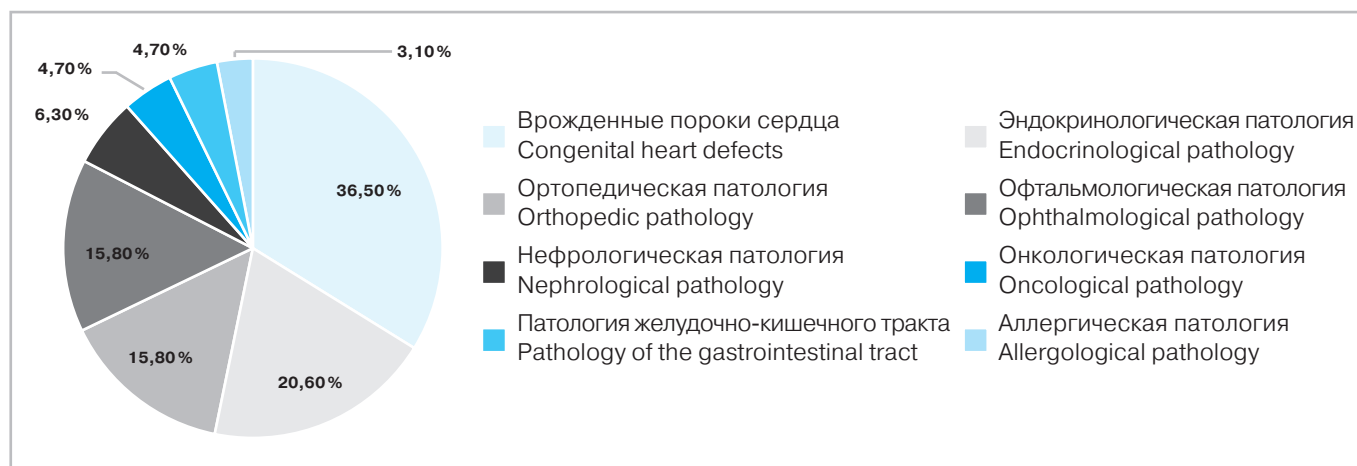


Рис. 1. Соматическая патология в основной группе (рисунок автора)

Fig. 1. Somatic pathology in the main group (author's figure)

возраста: 0–1 год — более 250, 1–6 лет — более 100, 6–18 лет — более 40. Для выделения ДНК из цельной крови человека использовался «Набор реагентов для выделения ДНК из клинического материала на основе спиртового осаждения («Экстра-ДНК-Био») по ТУ 9398-244-98539446-2012», РУ № ФСР 2012/13631, производства ООО «Компания АлкорБио».

Проведен однофакторный дисперсионный анализ для определения концентрации TREC и KREC в цельной крови в различных возрастных подгруппах. Статистическая обработка проведена в программе IBM SPSS Statistics.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. В основной группе у 23 пациентов выявлены врожденные пороки сердца (36,5%), патология эндокринной си-

стемы (аутоиммунный тиреоидит) у 13 пациентов (20,6%), ортопедическая патология (косолапость, вальгусная деформация стоп, сколиоз) установлена у 15,8%, офтальмологическая патология (астигматизм, амблиопия) у 10 пациентов (15,8%) (рис. 1).

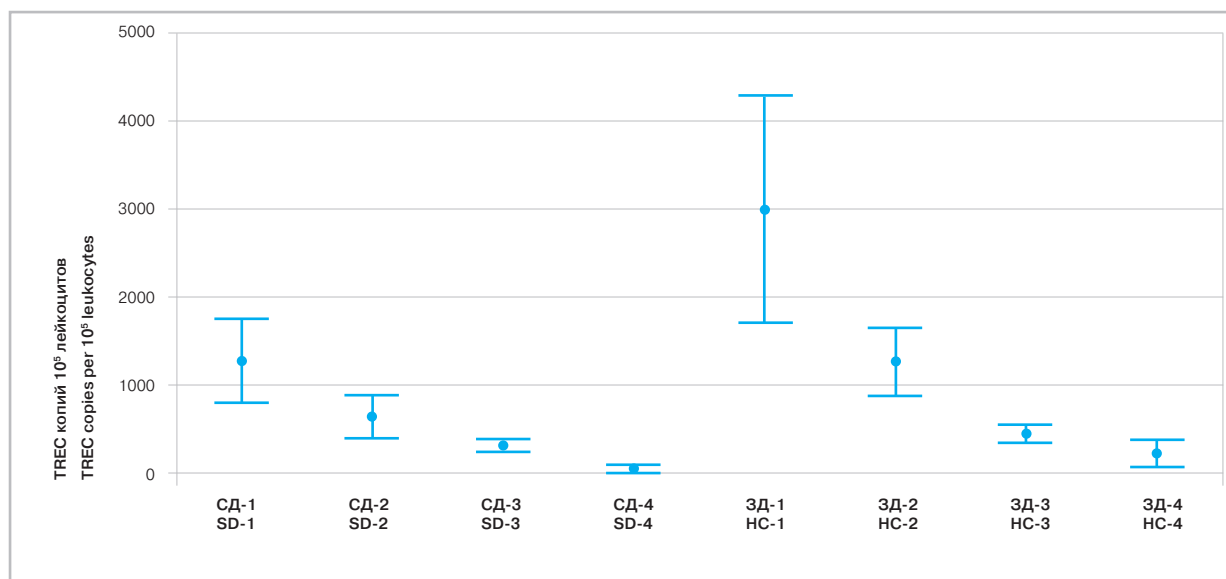
Гендерное распределение участников исследования в основной группе и группе контроля представлено в таблице 1. Различия по полу между группами статистически незначимы ($p > 0,05$).

При выполнении однофакторного дисперсионного анализа в группах детей с синдромом Дауна и здоровых детей в возрасте 0–11 месяцев содержание TREC в цельной крови у детей основной группы находилось в диапазоне 855–1693 копии на 10^5 лейкоцитов, медиана — 1228 копий на 10^5 лейкоцитов (95% ДИ 750–1758 копий на 10^5 лейкоцитов), при этом содержание TREC в цельной

Таблица 1. Гендерная структура обследуемых (таблица автора)

Table 1. Gender structure of the surveyed (author's table)

Возраст Age	Основная группа The main group			Контрольная группа The control group		
	Абс. число детей The absolute number of children	Абс. число девочек The absolute number of girls	Доля девочек, % The proportion of girls, %	Абс. число детей The absolute number of children	Абс. число девочек The absolute number of girls	Доля девочек, % The proportion of girls, %
0–11 мес. 0–11 mos.	11	6	54%	12	6	50%
1–5 лет 1–5 years old	22	9	41%	22	8	36%
6–17 лет 6–17 years old	26	12	46%	26	14	53%
18 лет и старше 18 years and older	4	2	50%	4	2	50%



СД — дети с синдромом Дауна, DS — children with Down syndrome

ЗД — условно здоровые дети, НС — conditionally healthy children

1. Возраст: 0–11 месяцев
Age: 0–11 months

2. Возраст: 1–5 лет
Age: 1–5 years old

3. Возраст: 6–17 лет
Age: 6–17 years old

4. Возраст: 18 и старше
Age: 18 and older

Рис. 2. Содержание TREC в цельной крови детей основной группы и контрольной группы разного возраста (рисунок автора)

Fig. 2. TREC content in whole blood of children of the main group and the control group of different ages (author's figure)

крови у детей группы контроля находилось в диапазоне 1852–4145 копий на 10^5 лейкоцитов, медиана — 2412 копии на 10^5 лейкоцитов (95% ДИ 1711–4286 копий на 10^5 лейкоцитов), что в 2 раза выше, чем в основной группе, $p = 0,01$.

Для возраста 1–5 лет концентрация TREC у детей основной группы составило 413–867 копий на 10^5 лейкоцитов, медиана — 585 копий на 10^5 лейкоцитов (95% ДИ 398–883 копий на 10^5 лейкоцитов), при этом содержание TREC у детей группы контроля в том же возрасте составило 896–1632 копии на 10^5 лейкоцитов, медиана — 1156 копий на 10^5 лейкоцитов (95% ДИ 874–1655 копий на 10^5 лейкоцитов), $p = 0,008$.

У детей возраста 6–17 лет концентрация TREC в основной группе составила 102–239 копий на 10^5 лейкоцитов, медиана — 88 копий на 10^5 лейкоцитов (95% ДИ 98–242 копии на 10^5 лейкоцитов), при этом содержание TREC в цельной крови у детей группы контроля составил 344–541 копия на 10^5 лейкоцитов, медиана — 400 копий на 10^5 лейкоцитов (95% ДИ 339–546 копий на 10^5 лейкоцитов), что в 4,5 раза выше, чем в основной группе, $p = 0,01$.

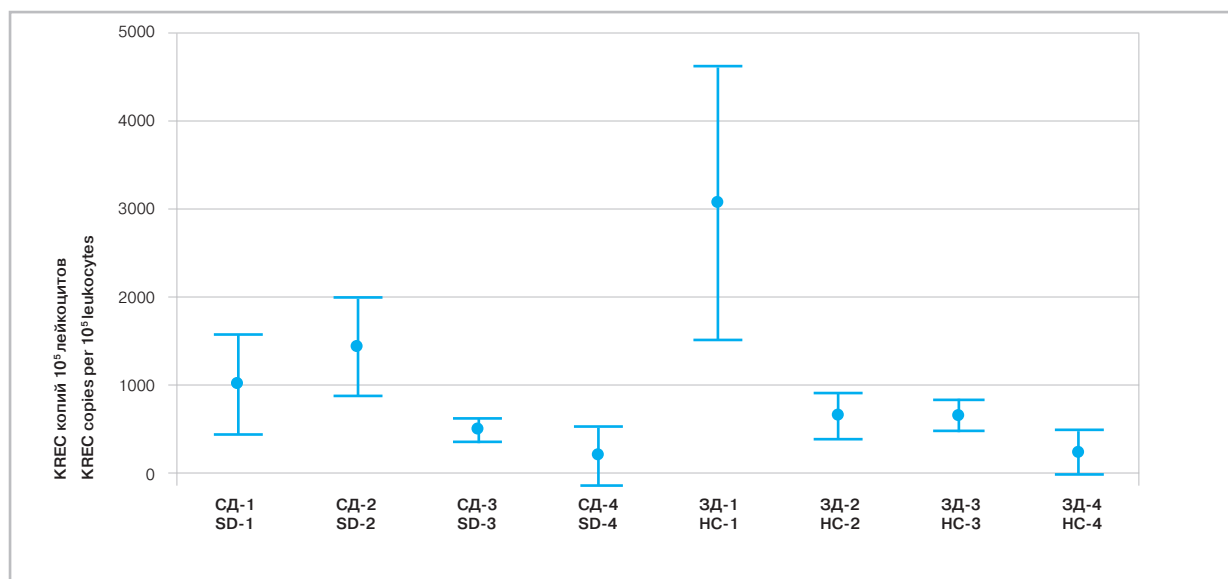
У молодых людей основной группы в возрасте 18 и старше лет TREC в 8 раз ниже, чем в группе кон-

троля и составил 10–71 копия на 10^5 лейкоцитов, медиана — 42,5 копии на 10^5 лейкоцитов (95% ДИ 8–90 копий на 10^5 лейкоцитов), $p = 0,009$, а у молодых людей группы контроля в возрасте 18 и старше лет TREC составил 132–315 копий на 10^5 лейкоцитов, медиана — 207 копий на 10^5 лейкоцитов, что в 5 раз выше, чем в основной группе, $p = 0,009$.

Во всех возрастах выявлены статистически значимые различия между основной группой и группой контроля (рис. 2).

При выполнении однофакторного дисперсионного анализа в группах детей с синдромом Дауна и здоровых детей, распределение содержания KREC в цельной крови у детей с синдромом Дауна в возрасте 0–11 месяцев находилась в диапазоне 523–1511 копий на 10^5 лейкоцитов, медиана — 869 копий на 10^5 лейкоцитов (95% ДИ 447–1587 копий на 10^5 лейкоцитов), тогда как у здоровых детей показатели в возрасте 0–11 месяцев лежали в диапазоне 2738–4452 копии на 10^5 лейкоцитов, медиана — 2738 копий на 10^5 лейкоцитов (95% ДИ 1517–4622 копии на 10^5 лейкоцитов), $p = 0,01$.

В возрасте 1–5 лет концентрация KREC в основной группе находилась в пределах 371–627 копий на 10^5 лейкоцитов, медиана — 520 копий на



СД — дети с синдромом Дауна, DS — children with Down syndrome

ЗД — условно здоровые дети, HC — conditionally healthy children

1. Возраст: 0–11 месяцев
Age: 0–11 months

2. Возраст: 1–5 лет
Age: 1–5 years old

3. Возраст: 6–17 лет
Age: 6–17 years old

4. Возраст: 18 и старше
Age: 18 and older

Рис. 3. Содержание KREC в цельной крови детей основной группы и контроля разного возраста (рисунок автора)

Fig. 3. KREC content in whole blood of children of the main group and control of different ages (author's figure)

10⁵ лейкоцитов (95% ДИ 363–636 копий на 10⁵ лейкоцитов), при этом концентрация KREC у детей группы контроля в том же возрасте составила 1032–2001 копия на 10⁵ лейкоцитов, медиана — 1447 копий на 10⁵ лейкоцитов (95% ДИ 1002–2031 копия на 10⁵ лейкоцитов), что в 3 раза выше, чем в основной группе, $p = 0,005$.

У детей основной группы 6–17 лет концентрация KREC была в 21 раз ниже, чем в группе контроля, что, соответственно, составило 12–329 Ед., медиана — 131 копия на 10⁵ лейкоцитов (95% ДИ 153–487 копий на 10⁵ лейкоцитов) против 494–827 копий на 10⁵ лейкоцитов, медиана — 604 копии на 10⁵ лейкоцитов (95% ДИ 486–835 копий на 10⁵ лейкоцитов) в группе контроля, $p = 0,005$.

У молодых людей основной группы в возрасте 18 и старше лет содержание KREC составило 1–408 копий на 10⁵ лейкоцитов, медиана — 160 копий на 10⁵ лейкоцитов (95% ДИ 124–535 копий на 10⁵ лейкоцитов). В группе контроля в возрасте 18 и старше лет концентрация KREC составила 67–380 копий на 10⁵ лейкоцитов, что в 30 раз превышало показатели основной группы, медиана — 217 копий на 10⁵ лейкоцитов, $p = 0,04$ (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ. Трисомия 21, широко известная как синдром Дауна, проявляется как сложное заболевание, поражающее несколько органов и систем, что требует комплексного междисциплинарного подхода к наблюдению и лечению [12].

Анализ соматической патологии у детей с синдромом Дауна показал, что частота выявленной соматической патологии у детей с синдромом Дауна во многом согласуется с другими крупными зарубежными исследованиями [13]. Наиболее частыми патологиями в данном исследовании явились врожденные пороки сердца и эндокринная патология. Врожденные пороки сердца среди детей с синдромом Дауна встречались с частотой 36,5%, что соответствует данным литературы о распространенности врожденных пороков сердца у детей с синдромом Дауна до 50% [14, 15]. Частота случаев эндокринной патологии, в первую очередь за счет аутоиммунного тиреоидита, составила 20,6%. Это определяет важность регулярного обследования детей с синдромом Дауна на наличие патологии эндокринной системы, в частности щитовидной железы, с рождения [16].

TREC и KREC используются для оценки уровня Т- и В-лимфоцитов. Среди пациентов с синдромом

Дауна были выявлены изменения их концентрации. Нами было установлено, что у детей с синдромом Дауна имеется значительное снижение показателей TREC и KREC в сравнении с группой контроля. Полученные результаты согласуются с исследованиями Verstegen R.H., Prada N. и Marcovecchio G.E. [17–19]. Это указывает на нарушение созревания Т- и В-клеток у пациентов с синдромом Дауна, что лежит в основе иммунодефицита и повышенной восприимчивости к инфекциям у людей с данным синдромом. Следует отметить, что, по данным Eissa E. [20], не выявлено существенных различий в количестве копий TREC и KREC между пациентами с синдромом Дауна и без него, что сам автор связывает с ограничением числа выборки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Анализ полученных данных показал, что у детей с синдромом Дауна концентрация TREC и KREC ниже, чем у здоровых детей, во всех возрастных категориях. Причем с возрастом

отмечается прогрессирующее снижение показателей TREC и KREC у детей с синдромом Дауна, что связано с особенностями иммунитета. В связи с чем дети подвержены к различным инфекциям и аутоиммунным заболеваниям. Определение показателей TREC и KREC позволяет на ранних этапах диагностировать иммунные нарушения, и ранняя диагностика способствует своевременно проводить коррекционные мероприятия и предотвращать развитие инфекционных осложнений.

Выявленные изменения исследуемых показателей определяют необходимость использования TREC и KREC в качестве молекулярных маркеров для иммунологической оценки таких пациентов. Результаты также подчеркивают важность учета возрастных изменений в иммунологическом профиле таких пациентов при интерпретации иммунологических данных. Однако для подтверждения этих результатов необходимы крупномасштабные исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Володин Н.Н., Демикова Н. С., Асанов А.Ю., и др. Динамика частоты трисомии 21 (синдрома Дауна) в регионах Российской Федерации за 2011–2017 гг. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2019; 98 (2): 43–48.
2. Чиркова А.Ю., Новопольцева Е.Г., Тарасова А.А., и др. Ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости синдромом Дауна в Нижегородской области. Лечение и профилактика. 2024; 14 (2): 22–29.
3. Беляшова М.А., Гитинов Ш.А., Овсянников Д.Ю. Респираторные проявления синдрома Дауна. Педиатр. 2016; 7 (2): 164–169. <https://doi.org/10.17816/PED72164-169>.
4. Амир-Заде К.А., Делягин В.М. Повторные респираторные инфекции у детей с синдромом Дауна. Эффективная фармакотерапия. Эпидемиология и инфекции. 2024; 20 (11): 28–30.
5. Trotta M.B., Serro Azul J.B., Wajngarten M. et al. Inflammatory and Immunological parameters in adults with Down syndrome. Immunity and Ageing. 2011; 8 (4). <https://doi.org/10.1186/1742-4933-8-4>.
6. Ribeiro M.G., Estefan J.L., Higino K., et al. Immunological Profile of Patients Presenting Down syndrome and Alopecia Areata. Advanced Techniques in Biology and Medicine. 2015; 3: 123. <http://dx.doi.org/10.4172/2379-1764.1000123>.
7. Ram G., Chinen J. Infections and immunodeficiency in Down syndrome. Clinical Experimental Immunology. 2011; 164 (1): 9–16. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2011.04335.x>.
8. Lima Estefan J., Queiroz M., Costa F.F., et al. Clinical characteristics of alopecia areata in Down syndrome. Acta Dermatovenereol Croat. 2013; 21 (4): 253–258.
9. Каплина С.П., Харит С.М., Серипченко Н.В. Особенности иммунологического статуса детей с синдромом Дауна. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2012; 3 (64): 61–70.
10. Şentürk G., Ng Y.Y., Eltan S.B., et al. Determining T and B cell development by TREC/KREC analysis in primary immunodeficiency patients and healthy controls. Scandinavian Journal of Immunology. 2022; 95: e13130. <https://doi.org/10.1111/sji.13130>.
11. Medova V., Hulinkova I., Laiferova N., et al. The importance of defining the age-specific TREC/KREC levels for detection of various inborn errors of immunity in pediatric and adult patients. Clinical Immunology. 2022; 245: 109155. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2022.109155>.
12. Marakhonov A., Mukhina A., Vlasova E. et al. Decreased TREC and KREC levels in newborns with trisomy 21. Frontiers Pediatrics. 2024; 12: 1468635. <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1468635>.
13. Roizen N.J., Patterson D. Down's syndrome. Lancet. 2003; 361 (9365): 1281–1289. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12987-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12987-X).
14. Alexander M., Petri H., Ding Y., et al. Morbidity and medication in a large population of individuals with Down syndrome compared to the general population. Developmental Medicine Child Neurology. 2016; 58 (3): 246–254. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12868>.

15. Marilyn J.B., Tracy T., Stephanie L., et al. Health Supervision for Children and Adolescents with Down syndrome. *Pediatrics*. 2022; 149 (5): e2022057010. <https://doi.org/10.1542/peds.2022-057010>.
16. Wilson L. Perspectives in Prevention from the American College of Preventive Medicine. Preventive Care for Adults with Down syndrome. 2014. Available from: <http://www.medscape.org/viewarticle/715382>.
17. Verstegen R.H., Borte S., Bok L.A., et al. Impact of Down syndrome on the performance of neonatal screening assays for severe primary immunodeficiency diseases. *Jaci Allergy Clinical Immunology*. 2014; 133 (4): 1208–1211. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.10.010>.
18. Prada N., Nasi M., Troiano L. et al. Direct analysis of thymic function in children with Down's syndrome. *Immunity and Ageing*. 2005; 2 (4). <https://doi.org/10.1186/1742-4933-2-4>.
19. Marcovecchio G.E., Bortolomai I., Ferrua F., et al. Thymic epithelium abnormalities in digeorge and Down syndrome patients contribute to dysregulation in T cell development. *Frontiers Immunology*. 2019; 10: 447. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00447>.
20. Eissa E., Afifi H.H., Abo-Shanab A.M. et al. Importance of TREC and KREC as molecular markers for immunological evaluation of Down syndrome children. *Scientific Reports*. 2023; 13: 15445. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-42370-0>.

REFERENCES

1. Volodin N.N., Demikova N. S., Asanov A.Yu., Podolnaya M.A., Lapina A.S.. Trisomy 21 (Down syndrome) incidence dynamics in the regions of the Russian Federation in 2011–2017. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2019; 98 (2): 43–48. (In Russ.)
2. Chirkova A.Yu., Novopolceva Ye.G., Tarasova A.A., et al. Retrospective epidemiological analysis of incidence Down syndrome in the Nizhny Novgorod region. Treatment and prevention. 2024; 14 (2): 22–29. (In Russ.)
3. Beljashova M.A., Gitinov S.A., Ovsyannikov D.Y. Respiratory manifestations of Down syndrome. *Pediatrician (SPb)*. 2016; 15; 7 (2): 164–9. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/PED72164-169>.
4. Amir-Zade K.A., Delyagin V.M. Recurrent Respiratory Infections in Children with Down syndrome. Effective pharmacotherapy. *Epidemiology and infections*. 2024; 20 (11): 28–30. (In Russ.)
5. Trotta M.B., Serro Azul J.B., Wajngarten M. et al. Inflammatory and Immunological parameters in adults with Down syndrome. *Immunity and Ageing*. 2011; 8 (4). <https://doi.org/10.1186/1742-4933-8-4>.
6. Ribeiro M.G., Estefan J.L., Higino K., et al. Immunological Profile of Patients Presenting Down syndrome and Alopecia Areata. *Advanced Techniques in Biology and Medicine*. 2015; 3: 123. <http://dx.doi.org/10.4172/2379-1764.1000123>.
7. Ram G., Chinen J. Infections and immunodeficiency in Down syndrome. *Clinical Experimental Immunology*. 2011; 164 (1): 9–16. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2011.04335.x>.
8. Lima Estefan J., Queiroz M., Costa F.F., et al. Clinical characteristics of alopecia areata in Down syndrome. *Acta Dermatovenereol Croat*. 2013; 21 (4): 253–258.
9. Khaplina S.P., Kharit S.M., Skripchenko N.V. Features of the Immunological Status of Children with Down syndrome. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2012; 3 (64): 61–70. (In Russ.)
10. Şentürk G., Ng Y.Y., Eltan S.B., et al. Determining T and B cell development by TREC/KREC analysis in primary immunodeficiency patients and healthy controls. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2022; 95: e13130. <https://doi.org/10.1111/sji.13130>.
11. Medova V., Hulinkova I., Laiferova N., et al. The importance of defining the age-specific TREC/KREC levels for detection of various inborn errors of immunity in pediatric and adult patients. *Clinical Immunology*. 2022; 245: 109155. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2022.109155>.
12. Marakhonov A., Mukhina A., Vlasova E. et al. Decreased TREC and KREC levels in newborns with trisomy 21. *Frontiers Pediatrics*. 2024; 12: 1468635. <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1468635>.
13. Roizen N.J., Patterson D. Down's syndrome. *Lancet*. 2003; 361 (9365): 1281–1289. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12987-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12987-X).
14. Alexander M., Petri H., Ding Y., et al. Morbidity and medication in a large population of individuals with Down syndrome compared to the general population. *Developmental Medicine Child Neurology*. 2016; 58 (3): 246–254. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12868>.
15. Marilyn J.B., Tracy T., Stephanie L., et al. Health Supervision for Children and Adolescents with Down syndrome. *Pediatrics*. 2022; 149 (5): e2022057010. <https://doi.org/10.1542/peds.2022-057010>.
16. Wilson L. Perspectives in Prevention from the American College of Preventive Medicine. Preventive Care for Adults with Down syndrome. 2014. Available from: <http://www.medscape.org/viewarticle/715382>.
17. Verstegen R.H., Borte S., Bok L.A., et al. Impact of Down syndrome on the performance of neonatal screening assays for severe primary immunodeficiency diseases. *Jaci Allergy Clinical Immunology*. 2014; 133 (4): 1208–1211. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.10.010>.

18. Prada N., Nasi M., Troiano L. et al. Direct analysis of thymic function in children with Down's syndrome. *Immunity and Ageing*. 2005; 2 (4). <https://doi.org/10.1186/1742-4933-2-4>.
19. Marcovecchio G.E., Bortolomai I., Ferrua F., et al. Thymic epithelium abnormalities in diGeorge and Down syndrome patients contribute to dysregulation in T cell development. *Frontiers Immunology*. 2019; 10: 447. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00447>.
20. Eissa E., Afifi H.H., Abo-Shanab A.M. et al. Importance of TREC and KREC as molecular markers for immunological evaluation of Down syndrome children. *Scientific Reports*. 2023; 13: 15445. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-42370-0>.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

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

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Чиркова А. Ю., Новопольцева Е. Г. — разработка концепции исследования, проведение экспериментального исследования, анализ и обобщение результатов исследования, работа с текстом рукописи.

Ожгихин К. Ю. — работа с литературой, проведение экспериментального исследования, анализ и обобщение результатов исследования.

Тарасова А. А. — разработка концепции исследования.

Веселова А. С., Морозов И. Д., Клокова У. А. — работа с литературой, проведение экспериментального исследования, подготовка текста — оценка и редактирование.

Баскакова Е. Ю., Козлова Е. М., Ларионова Е. Е. — анализ и обобщение результатов исследования.

Шумская Е. Ю. — работа с литературой.

Пахомова М. А., Крылова А. Н. — работа с литературой, проведение экспериментального исследования.

Аксянова Х. Ф., Смеликова Н. Ю. — проведение экспериментального исследования.

THE AUTHORS' CONTRIBUTION TO THE WORK

Anna Yu. Chirkova, Ekaterina G. Novopoltseva — creating a research concept, conducting an experimental study, analyzing and summarizing the research results, working with the text of the manuscript.

Kirill Yu. Ozhgikhin — work with literature, conducting experimental research, analyzing and summarizing the research results.

Alla A. Tarasova — creation of the research concept.

Alina S. Veselova, Ivan D. Morozov, Uliana A. Klokova — work with literature, conducting experimental research, work with the text of the manuscript.

Evgenia Yu. Baskakova, Elena M. Kozlova, Evgenia E. Larionova — analysis and synthesis of research results.

Ekaterina Yu. Shumskaya — work with literature.

Maria A. Pakhomova, Anastasia N. Krylova — work with literature, conducting experimental research.

Hasyanya F. Aksyanova, Nina Yu. Smelikova — conducting experimental research.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ И СОГЛАСИЕ НА УЧАСТИЕ

Данное исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России. Протокол № 6 от 07.06.2024 г.

ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE

This study was approved by the Interdisciplinary Local Ethics Committee of the "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of Russia. Protocol No. 6 dated 06/07/2024.

Изучение интерферонового профиля при бронхиальной астме у детей

RAR — научная статья

<http://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-66-73>

УДК 616.248-056.3.-097-053.2

Дата поступления: 03.04.2025

Дата принятия: 13.06.2025

Дата публикации: 18.09.2025

**Сердинская И. Н.¹, Вахитов Х. М.², Агафонова Е. В.^{2,3}**¹ Государственное автономное учреждение здравоохранения «Детская городская поликлиника № 9», 420133, г. Казань, ул. Адоратского, 6, Россия² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, г. Казань, ул. Бултерова, 49, Россия³ Федеральное бюджетное учреждение науки «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора, 420015, г. Казань, ул. Б. Красная, 67, Россия**Сердинская Инна Николаевна** — врач-педиатр, Государственное автономное учреждение здравоохранения «Детская городская поликлиника № 9», ORCID 0000-0003-2297-6314, e-mail: in.ser@list.ru.**Вахитов Хаким Муратович** — д. м. н., профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-9339-2354, e-mail: vhakim@mail.ru.**Агафонова Елена Валентиновна** — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, зав. лабораторией КДЛ ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора, ORCID: 0000-0002-4411-8786, e-mail: agafono@mail.ru.**Аннотация****Введение.** Бронхиальная астма у детей — актуальная медицинская проблема. В настоящее время выделяют отдельные кластеры вариантов БА и различные ее фенотипы. ОРВИ являются наиболее частым триггером обострений БА, что актуализирует изучение интерферонового статуса.**Методы.** Проведено исследование ИФН- α и ИФН- γ в сыворотке крови у детей с АИБА ($n = 60$) и ВИБА ($n = 10$).**Результаты.** Выявлено повышение ИФН- γ при АИБА в 1,9 раза, при ВИБА в 1,7 раза. Повышение ИФН- α отмечалось как при АИБА — в 4,7 раза ($2,95 \pm 0,73$ пг/мл), так и при ВИБА — в 9,9 раз ($6,24 \pm 1,32$ пг/мл). Снижение ИФН- γ в сыворотке крови регистрировалось при АИБА средней степени тяжести ($1,23 \pm 1,59$ пг/мл) и при тяжелой АИБА ($0,76 \pm 0,64$ пг/мл).**Заключение.** Снижение содержания ИФН- γ является важным фактором тяжелого течения АИБА. В качестве дополнительного маркера для диагностики фенотипа БА предлагается использование соотношения ИФН- α / ИФН- γ .**Ключевые слова:** бронхиальная астма, фенотип, степень тяжести, интерфероны, ИФН- α , ИФН- γ **Конфликт интересов:**

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

Для цитирования: Сердинская И.Н., Вахитов Х.М., Агафонова Е.В. Изучение интерферонового профиля при бронхиальной астме у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2025; 23 (3): 66–73. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-66-73>

Study of the interferon profile in children with bronchial asthma

<http://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-66-73>

Date of receipt: 03.04.2025

Date of acceptance: 13.06.2025

Date of publication: 18.09.2025

Inna N. Serdinskaya¹, Khakim M. Vakhitov², Elena V. Agafonova^{2,3}¹ State Autonomous Healthcare Institution «Children's City Polyclinic No. 9», Adoratsky str., 6, Kazan, 420133, Russia² Federal state budgetary educational institution of higher education «Kazan state medical university» of the Ministry of health of the Russian Federation, Kazan, 420012, Butlerova str., 49, Russia³ Federal budgetary institution of science «Kazan scientific research institute of epidemiology and microbiology» of Rospotrebnadzor, 420015, Kazan, B. Krasnaya str., 67, Russia**Для корреспонденции:**

Сердинская Инна Николаевна, врач-педиатр, Государственное автономное учреждение здравоохранения «Детская городская поликлиника № 9».

Адрес: 420133, Российская Федерация, Казань, ул. Адоратского, 6, ORCID 0000-0003-2297-6314.

E-mail: in.ser@list.ru.

For correspondence:

Serdinskaya Inna Nikolaevna, Pediatrician, State Autonomous Healthcare Institution Children's City Polyclinic No. 9.

Address: 420133, Kazan, Russia, Adoratsky str. 6, ORCID 0000-0003-2297-6314.

E-mail: in.ser@list.ru.

Inna Nikolaevna Serdinskaya — pediatrician at the State Autonomous Healthcare Institution “Children’s City Polyclinic No. 9”, ORCID 0000-0003-2297-6314, e-mail: in.ser@list.ru.

Khakim Muratovich Vakhitov — Dr. Sci., Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, ORCID: 0000-0001-9339-2354, e-mail: vhakim@mail.ru.

Elena Valentinovna Agafonova — Cand. Sci., Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases and Faculty Pediatrics, Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head. Laboratory of the Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor, ORCID: 0000-0002-4411-8786, e-mail: agafono@mail.ru.

Abstract

Introduction. Bronchial asthma in children is an urgent medical problem. Currently, there are separate clusters of BA variants and various phenotypes. ARVI is the most frequent trigger of BA exacerbations, which makes the study of interferon status relevant.

Methods. A study of IFN- α and IFN- γ in the blood serum of children with AIBA (n = 60) and VIBA (n = 10).

Results. An increase in IFN- γ was found in AIBA by 1.9 times and in VIBA by 1.7 times. An increase in IFN- α was observed in both AIBA (4.7 times, 2.95 ± 0.73 pg/ml) and VIBA (9.9 times, 6.24 ± 1.32 pg/ml). A decrease in IFN- γ in the blood serum was observed in moderate AIBA (1.23 ± 1.59 pg/ml) and severe AIBA (0.76 ± 0.64 pg/ml).

Keywords: bronchial asthma, phenotype, severity, interferons, IFN- α , IFN- γ

Conflict of interest:

The authors declare no conflict of interest.

For citation: Serdinskaya I.N., Vakhitov Kh. M., Agafonova E. V. Study of the interferon profile in children with bronchial asthma. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2025; 23 (3): 66–73. <http://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-66-73>

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность бронхиальной астмы (БА) и другой аллергической патологии нарастает параллельно с урбанизацией и индустриализацией современного общества. БА у детей — серьезная медицинская проблема в связи с широкой распространенностью, сложностью диагностики и лечения [1, 2, 3]. В РФ, по данным эпидемиологических исследований, распространенность БА среди детей и подростков составляет около 10–15 % [4]. В настоящее время выделяют отдельные кластеры вариантов БА и различные ее фенотипы. По данным исследований, аллерген-индуцируемый (атопический) фенотип БА (АИБА) является самым распространенным в педиатрии [5]. Установлено, что у детей формирование АИБА связано с генетической особенностью функционирования врожденного и адаптивного иммунного ответа [6]. У пациентов с АИБА имеет место снижение функциональной активности Тreg-лимфоцитов и направление адаптивного иммунного ответа в сторону Т2-клеток, что определяет избыточный синтез интерлейкинов (ИЛ) — ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13, гиперпродукцию IgE и хемотаксис эозинофилов. Синтез провоспалительных цитокинов способствует миграции воспалительных клеток из сосудистого русла и формированию хронического воспаления дыхательных путей [7].

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) — важнейший фактор, определяющий фенотипическую реализацию заболевания. ОРВИ

являются наиболее частым триггером обострения АИБА у детей, и, с другой стороны, вирусные и бактериальные патогены могут активно влиять на иммунный ответ ребенка, способствуя вторичному инфицированию дыхательных путей, увеличивая бронхиальную гиперреактивность с развитием бронхоспазма [8]. Вирусные и бактериальные патогены могут стать причинно-значимыми аллергенами с формированием вирус-индуцированного фенотипа БА (ВИБА).

Система врожденного иммунитета, включающая, в частности, систему интерферонов, считается одним из первых рубежей защиты организма человека при внедрении вирусов, способствуя их элиминации на ранних этапах [7, 9–11]. Кроме того, система ИФН (интерферонов) играет роль связующего звена между врожденным и приобретенным иммунитетом, обеспечивая пролиферацию и дифференцировку клеток иммунной системы в активации противовирусного иммунитета. ИФН представляют собой семейство цитокинов с широким спектром биологической активности [12]. В зависимости от выполняемых функций типов клеток-продуцентов и рецепторов ИФН разделяют на три группы: ИФН I типа, включающие ИФН- α и ИФН- β , ИФН II типа, или иммунные, к которым относят ИФН- γ , и ИФН III типа, которые раньше именовали как интерфероноподобные белки. Основная функция ИФН I и III типа — противовирусная активность, а ИФН II типа — иммунорегуляторная. У человека описано 13 подтипов

ИФН- α , основными продуцентами являются плазматическоидные дендритные клетки, кроме того, его синтезируют макрофаги. ИФН- β продуцируется фибробластами, макрофагами, эпителиальными клетками. ИФН II типа выделяются в ответ на антигенную стимуляцию лимфоцитов и костимулирующих рецепторов на поверхности клеток. Центральная роль в развитии атопического воспаления принадлежит ИФН- γ , антагонисту ИЛ-4, который, в свою очередь, выступает в роли основного индуктора синтеза IgE [13].

Исходя из вышеизложенного, изучение интерферонового профиля при фенотипических вариантах БА является перспективным направлением исследования в аспекте воздействий на процессы аллергического воспаления и оптимизации терапии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить показатели интерферонового статуса у детей с аллерген-индуцированной (АИБА) и вирус-индуцированной (ВИБА) бронхиальной астмой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в дизайне когортного поперечного исследования. Исследование проводилось на базе аллергологического отделения ГАУЗ ДРКБ МЗ РТ г. Казань; ГАУЗ ДГП № 9 г. Казань.

Критерии включения: возраст детей от 3 до 17 лет, верифицированный диагноз БА. Критерии исключения: хронические воспалительные заболевания в анамнезе; острые воспалительные заболевания менее 1 месяца до начала исследования; вакцинация и (или) использование иммуномодуляторов в течение 3 месяцев до включения в исследование.

На исследования получено информированное согласие родителей (законных представителей) детей. Диагностика и объем обследований проводились в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по БА [4].

Клиническая характеристика основывалась на анамнестических данных, объективном осмотре, результатах лабораторных и инструментальных методов исследования. Оценка клинических параметров проводилась с использованием клинических рекомендаций по БА. Всем детям проводилось рутинное общеклиническое (ОАК, ОАМ, биохимия крови) и аллергологическое обследо-

вание — кожное тестирование в стадии ремиссии и определение общего и специфических IgE.

В исследование включено 70 детей в возрасте от 3 до 17 лет с диагнозом БА. У всех детей была коморбидная патология — атопический дерматит (АтД). Обострение АтД на момент обследования отмечалось у 5 детей (3,50%), стадия ремиссии — у 62 пациентов (43,40%). Для исследования сформированы 2 группы: первая — дети с АИБА (61 человек), вторая — с ВИБА (9 человек). В контрольную группу вошли 15 условно здоровых детей. Определение уровня ИФН- α и ИФН- γ проводилось методом ИФА с использованием набора реагентов «Вектор БЕСТ» (Новосибирск, Россия) согласно инструкции фирмы производителя на базе Казанского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии.

Для статистического анализа применялась программа GNU PSPP 2.0.0. Для сравнения показателей использовался t-критерий Стьюдента при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении специфического аллергологического обследования у детей с БА доминирующей была сенсibilизация к аллергену кошки, что составило 42,35%. Клещевая сенсibilизация занимала вторую позицию и была выявлена у 17,54% детей, при этом превалировала сенсibilизация к *Dermatophagoides farinae* (15,24%). Пыльцевая сенсibilизация отмечалась в 4,54% случаев, при этом превалировала сенсibilизация к пыльце березы (5,53%). Среди грибковой сенсibilизации чаще выявлялись плесневые грибы *Alternaria alternata* (1,24%).

В таблице 1 представлена концентрация интерферонов в сыворотке крови у детей с АИБА и ВИБА и данные группы контроля. Уровни интерферонов у детей контрольной группы соответствовали референсным показателям для наборов «Гамма-Интерферон ИФА-Бест» и «Альфа-Интерферон ИФА-Бест». Для ИФН- α в сыворотке крови они составляет 0–6 пг/мл, для ИФН- γ в сыворотке крови 0–15 пг/мл. Изменение уровней интерферонов у детей с АИБА и ВИБА носит односторонний характер, по сравнению с группой условно здоровых детей.

Достоверное повышение ИФН- γ по сравнению с группой контроля при АИБА отмечалось

Таблица 1. Уровни интерферонов при аллерген-индуцируемой и вирус-индуцируемой БА у детей (таблица автора)
Table 1. Interferon levels in allergen-induced and virus-induced bronchial asthma in children (author's table)

Цитокины	Вирус-индуцируемая бронхиальная астма (n = 10), пг/мл	Аллерген-индуцируемая бронхиальная астма (n = 60), пг/мл	Группа контроля (n = 15), пг/мл	Значение p
ИФН- α	6,24 $\pm$ 1,32*/**	2,95 $\pm$ 0,73*	0,63 $\pm$ 0,84	p* = 0,021 p** = 0,001
ИФН- γ	2,75 $\pm$ 1,05*	2,31 $\pm$ 1,37*	1,24 $\pm$ 0,43	p = 0,001

Примечание: * — p < 0,05 при сравнении с контрольной группой; ** — p < 0,05 при сравнении фенотипических вариантов БА.

в 1,9 раза, а при ВИБА в 1,7 раза. Статистически значимых различий по уровню ИФН- γ между группами детей с различными фенотипическими вариантами БА не обнаружено. Выраженное повышение ИФН- α отмечалось как при АИБА — в 4,7 раза, так и при ВИБА — в 9,9 раза. Достоверное повышение уровня ИФН- α регистрировалось при ВИБА по сравнению с АИБА.

Для дальнейшего анализа цитокинового профиля выделены варианты течения БА в зависимости от тяжести течения данной патологии (интермиттирующее, легкое, среднетяжелое и тяжелое течение).

Интермиттирующая БА отмечалась у 20% обследуемых, легкая — у 22,86%, среднетяжелая — у 50 %, тогда как тяжелая — у 7,4 %. Таким образом, превалировала БА средней тяжести. При фенотипе АИБА интермиттирующая БА составила 21,67%, легкая — 21,67%, средней тяже-

сти — 51,67%, тяжелая — 5%. Таким образом, распределение по тяжести БА при варианте АИБА практически дублирует общее распределение по БА в целом. При фенотипе ВИБА превалировал вариант интермиттирующей БА, что составило 40%, легкая БА регистрировалась в 26,7%, среднетяжелая — в 33,3%. Необходимо отметить, что тяжелое течение при ВИБА не отмечалось.

В таблице 2 представлены результаты исследования по уровню ИФН- α в зависимости от степени тяжести ВИБА и АИБА. У детей с ВИБА при интермиттирующей (6,24 $\pm$ 2,25 пг/мл), легкой (4,74 $\pm$ 1,03 пг/мл) и среднетяжелой (4,89 $\pm$ 3,53 пг/мл) БА выявлено статистически значимое повышение в сыворотке крови ИФН- α по сравнению с соответствующими вариантами тяжести течения при АИБА (p = 0,001; 0,031; 0,001 соответственно).

В таблице 3 представлены результаты по содержанию ИФН- γ в сыворотке крови детей в зависи-

Таблица 2. Уровень ИФН- α у детей с различными фенотипами БА в зависимости от степени тяжести заболевания (таблица автора)

Table 2. IFN- α levels in children with different BA phenotypes, depending on the severity of the disease (author's table)

Степень тяжести	Вирус-индуцируемая бронхиальная астма, пг/мл Группа 1	Аллерген-индуцируемая бронхиальная астма, пг/мл Группа 2	Значение p
Интермиттирующая Гр 1а n = 6, Гр 1в n = 22	6,24 $\pm$ 2,25 *	2,01 $\pm$ 1,04	p ^{1в, 2в} = 0,001
Легкая Гр 2а n = 4, Гр 2в n = 30	4,74 $\pm$ 1,03*	2,64 $\pm$ 0,73	p ^{2а, 2в} = 0,031
Средней степени тяжести Гр 3а n = 5, Гр 3в n = 51	4,89 $\pm$ 3,53*	2,75 $\pm$ 1,74	p ^{3а, 3в} = 0,001
Тяжелой степени Гр 2в n = 4	-	2,49 $\pm$ 0,58	-
Значения p	p ^{1а, 2а} = 0,061 p ^{2а, 3а} = 0,063	p ^{1в, 2в} = 0,085 p ^{1в, 2в} = 0,092 p ^{3в, 4в} = 0,063	

Примечание: * — p < 0,05 между группами 1 и 2; ** — p < 0,05, достоверные различия между группами 1а, 2а; 1в, 2в; *** — p < 0,05, достоверные различия между группами 2а, 3а; 2в, 3в; **** — p < 0,05, достоверные различия между группами 3в, 4в.

Таблица 3. Уровень ИФН- γ у детей с различными фенотипами БА в зависимости от степени тяжести заболевания (таблица автора)Table 3. IFN- γ levels in children with different BA phenotypes, depending on the severity of the disease (author's table)

Степень тяжести	Вирус-индуцируемая бронхиальная астма, пг/мл Группа 1	Аллерген-индуцируемая бронхиальная астма, пг/мл Группа 2	Значение p
Интермиттирующая Гр 1а n = 6, Гр 1в n = 22	3,87 $\pm$ 1,74	3,03 $\pm$ 0,64	p ^{1а, 1в} = 0,076
Легкая Гр 2а n = 4, Гр 2в n = 30	2,85 $\pm$ 0,97	2,69 $\pm$ 1,89	p ^{2а, 2в} = 0,83
Средней степени тяжести Гр 3а n = 5, Гр 3в n = 51	2,99 $\pm$ 1,87	1,23 $\pm$ 1,59 * / ***	p ^{3а, 3в} = 0,047
Тяжелая степень Гр 4в n = 4	-	0,76 $\pm$ 0,64 ****	-
Значения p	p ^{1а, 2а} = 0,061 p ^{2а, 3а} = 0,063	p ^{1в, 2в} = 0,085 p ^{2в, 3в} = 0,022 p ^{3в, 4в} = 0,003	

Примечание: Гр — группы детей, * — $p < 0,05$, различия между группами 1а, 1в; 2а, 2в; 3а, 3в; ** — $p < 0,05$, различия между группами 1а, 2а; 1в, 2в; *** — $p < 0,05$, различия между группами 2а, 3а; 2в, 3в; **** — $p < 0,05$, различия между группами 3в, 4в.

мости от степени тяжести ВИБА и АИБА. При АИБА достоверных различий между группами с интермиттирующей и легкой БА не обнаружено, хотя отмечена тенденция к снижению ИФН- γ при легкой БА по сравнению с интермиттирующей. Статистически значимое снижение ИФН- γ в сыворотке крови регистрировалось при АИБА средней степени тяжести (1,23 $\pm$ 1,59 пг/мл, p^{2в, 3в} = 0,022) и при тяжелой АИБА (0,76 $\pm$ 0,64 пг/мл, p = 0,003). При ВИБА достоверных различий по содержанию ИФН- γ в сыворотке крови детей с интермиттирующей, легкой и среднетяжелой БА не обнаружено (p = 0,061; p = 0,063 соответственно).

Таким образом, наблюдается дисбаланс содержания ИФН- γ при АИБА, что проявляется в более высоком уровне ИФН- γ при интермиттирующей и легкой БА и его снижении при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания. В нашем исследовании уровень ИФН- γ <2 пг/мл характеризует среднетяжелую БА, а уровень <0,5 пг/мл — тяжелую АИБА. Итак, ослабление отрицательной регуляции Т2-воспаления при снижении содержания ИФН- γ , описанное выше, является по-видимому, одним из важных факторов, способствующих более тяжелому течению АИБА у детей.

Также у детей с БА нами отмечено повышение уровня ИФН- α при фенотипах АИБА и ВИБА. Наши данные согласуются с исследованиями, в которых продемонстрировано регулирующее влияние на течение аллергического воспаления не только ИФН- γ , но и ИФН I типа (ИФН- α/β), ко-

торые блокируют формирование Т2-лимфоцитов и ингибируют секрецию их цитокинов [14–16]. Так, авторы установили, что ранее неизвестный отрицательный регуляторный механизм влияния системы ИФН I типа на функции Т2-клеток, включая действие ИЛ-4 в качестве основного медиатора Т2-ответа, обеспечивается дифференцировкой Т-2 -клеток, тем самым вызывая высвобождение и стабилизацию фактора транскрипции GATA3

По-видимому, эти селективные механизмы контроля Т2-воспаления определяют в нашем исследовании повышение уровня ИФН- α при АИБА.

Нами отмечен также более высокий уровень ИФН- α при ВИБА по сравнению с АИБА. Возможно, данный феномен определяется избыточной сигнализацией цитокинов при частых респираторных вирусных инфекциях, характерных для ВИБА. По литературным данным, выработка ИФН- α усугубляет повреждение легочной ткани во время респираторных вирусных инфекций и аллергического воспаления [17–19].

Длительные ответы ИФН- α и ИФН- β приводят к системным провоспалительным эффектам, тогда как ИФН- γ в основном вызывает локальный противовирусный иммунитет. Белок р53, индуцированный ИФН- α и ИФН- β , снижает пролиферацию и дифференциацию эпителия, что, по-видимому, является важным звеном патогенеза ВИБА.

Максимально высокие значения уровня ИФН- α при ВИБА в целом соответствует пред-

ставлению об участии данного цитокина в развитии инфекционного воспаления. Исходя из вышеизложенного в качестве дополнительного маркера для диагностики фенотипа БА нами предложено использовать соотношение ИФН- α /ИФН- γ : при ВИБА это соотношение составляет 2:1 а при АИБА — 1:1, что продемонстрировано в таблице 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современных условиях у детей с БА доминирующей является эпидермальная сенсибилизация (42,35%), на второй позиции находится сенсибилизация к клещам домашней пыли (17,54%) с пре-

валированием повышенной чувствительности к *Dermatophagoides farinae* (15,24%). У детей с фенотипическими вариантами АИБА и ВИБА регистрируется повышенный уровень ИФН- γ и ИФН- α , что определяется процессами контроля аллергического воспаления и высокой инфекционной нагрузкой рецидивирующими ОРВИ. Снижение содержания ИФН- γ является важным фактором более тяжелого течения АИБА, что определяется менее эффективными процессами контроля аллергического воспаления. В качестве дополнительного маркера для диагностики фенотипа БА возможно использование соотношения ИФН- α /ИФН- γ .

ЛИТЕРАТУРА

1. Геппе Н.А., Кондюрина Е.Г., Ревякина В.А., Малахов А.Б., Колосова Н.Г. Терапия бронхиальной астмы у детей: возрастные аспекты. Педиатрия. Consilium Medicum. 2021; 2: 113–122. <https://doi.org/10.26442/26586630.2021.2.200928>.
2. Abbafati C., Abbas K.M., Abbasi M., Abbasifard M., Abbasi-Kangevari M., Abbastabar H., Abd-Allah F., Abdelalim A., Abdollahi M., Abdollahpour I., Abedi A., Abedi P., Abegaz K.H., Abolhassani H., Abosetugn A.E., Aboyans V., Abrams E.M., Abreu L. G., Abrigo M.R.M., Murray C.J.L. (2020). Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet (London, England), 396 (10258), 1204–1222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9).
3. GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION Updated 2020. www.ginasthma.org.
4. Most Recent Asthma Data | CDC. (n.d.). Retrieved February 9, 2024, from https://www.cdc.gov/asthma/most_recent_data.htm.
5. Ненашева Н.М. Клинические фенотипы атопической бронхиальной астмы: диагностика и лечение. Palmarium Academic Publishing, 2012, 319 с. (n.d.). Retrieved February 9, 2024, from <https://bookmix.ru/book.phtml?id=2271191>.
6. GINA Main Report 2023 Front Cove. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2023. [Электронный ресурс], 10.06.2023. URL: <http://www.ginasthma.org/>.
7. Ray A., Camiolo M., Fitzpatrick A., Gauthier M. & Wenzel S.E. (2020). Are We Meeting the Promise of Endotypes and Precision Medicine in Asthma? Physiological Reviews. 100 (3): 983–1017. <https://doi.org/10.1152/PHYSREV.00023.2019>.
8. Moore W.C., Meyers D.A., Wenzel S.E., Teague W.G., Li H., Li X., D'Agostino R., Castro M., Curran-Everett D., Fitzpatrick A.M., Gaston B., Jarjour N.N., Sorkness R., Calhoun W.J., Chung K.F., Comhair S.A.A., Dweik R.A., Israel E., Peters S.P., Bleecker E.R. (2010). Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 181 (4): 315–323. <https://doi.org/10.1164/RCCM.200906-0896OC>.
9. Хаитов Р.М. (2009). Аллергология и иммунология: национальное руководство / Под ред. Хаитова Р.М., Ильиной Н.И. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 656 с.
10. Бронхиальная астма: клинические рекомендации, 2024. 193 с. Доступ: pediatr-russia.ru (дата обращения 16.04.2025).
11. Ненашева Н.М. Бронхиальная астма. Современный взгляд на проблему. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 303 с.
12. Vilcek J. Novel interferons. Nat Immunol. 2003 Jan; 4 (1): 8–9. doi:10.1038/ni0103-8. PMID: 12496969.
13. Hansel T.T., Tunstall T., Trujillo-Torralbo M.B., et al. A Comprehensive Evaluation of Nasal and Bronchial Cytokines and Chemokines Following Experimental Rhinovirus Infection in Allergic Asthma: Increased Interferons (IFN- γ and IFN- λ) and Type 2 Inflammation (IL-5 and IL-13). EBioMedicine. 2017; 19: 128–138. <https://doi.org/doi:10.1016/j.ebiom.2017.03.033>.
14. Huber J.P., Ramos H.J., Gill M.A., Farrar J.D. Cutting edge: Type I IFN reverses human Th2 commitment and stability by suppressing GATA3. J. Immunol. 2019; 185 (2): 813–817.
15. Bush A. (2018). Management of asthma in children. Minerva Pediatrica; 70 (5): 444–457. <https://doi.org/10.23736/S0026-4946.18.05351-3>.
16. Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Селимзянова Л.Р., Алексеева А.А., Новик Г.А., Эфендиева К.Е., Левина Ю.Г., Добрынина Е.А. Актуальная тактика ведения детей с бронхиальной астмой // Педиатрическая фармакология. 2017; 14 (6): 443–458. <https://doi.org/10.15690/pf.v14i6.1828>.

17. Латышева Т.В., Медуницына Е.Н. Инфекционные заболевания дыхательного тракта у больных с бронхиальной астмой. *РМЖ*. 2007; 7: 60. https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Infekcionnye_zabolevaniya_dyhatelnogo_trakta_u_bolnyh_s_bronhialnoy_astmoy/.
18. Martin J., Townshend J., & Brodli M. (2022). Diagnosis and management of asthma in children. *BMJ Paediatrics Open*. 6 (1). <https://doi.org/10.1136/BMJPO-2021-001277>.
19. Custovic A., Belgrave D., Lin L., et al. Cytokine Responses to Rhinovirus and Development of Asthma, Allergic Sensitization, and Respiratory Infections during Childhood. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 197 (10): 1265–1274. <https://doi.org/10.1164/rccm.201708-1762OC>.

REFERENCES

1. Geppe N.A., Kondyurina E.G., Revyakina V.A., Malakhov A.B., Kolosova N.G. Therapy of Bronchial Asthma in Children: Age Aspects. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2021; 2: 113–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/26586630.2021.2.200928>.
2. Abbafati C., Abbas K.M., Abbasi M., Abbasifard M., Abbasi-Kangevari M., Abbastabar H., Abd-Allah F., Abdelalim A., Abdollahi M., Abdollahpour I., Abedi A., Abedi P., Abegaz K.H., Abolhassani H., Abosetugn A.E., Aboyans V., Abrams E.M., Abreu L.G., Abrigo M.R.M., Murray C.J.L. 2020. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet (London, England)*, 396 (10258), 1204–1222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9).
3. GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION Updated 2020. www.ginasthma.org
4. Most Recent Asthma Data | CDC. (n.d.). Retrieved February 9, 2024, from https://www.cdc.gov/asthma/most_recent_data.htm.
5. Nenasheva N.M. Clinical Phenotypes of Atopic Bronchial Asthma: Diagnosis and Treatment. *Palmarium Academic Publishing*, 2012, 319 p. (n.d.). Retrieved February 9, 2024. (In Russ.) from <https://bookmix.ru/book.phtml?id=2271191>.
6. GINA Main Report 2023 Front Cove. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2023. [Электронный ресурс], 10.06.2023. URL: <http://www.ginasthma.org/>.
7. Ray A., Camiolo M., Fitzpatrick A., Gauthier M., & Wenzel S. E. (2020). Are We Meeting the Promise of Endotypes and Precision Medicine in Asthma? *Physiological Reviews*. 100 (3): 983–1017. <https://doi.org/10.1152/PHYSREV.00023.2019>.
8. Moore W.C., Meyers D.A., Wenzel S.E., Teague W.G., Li H., Li X., D'Agostino R., Castro M., Curran-Everett D., Fitzpatrick A.M., Gaston B., Jarjour N.N., Sorkness R., Calhoun W.J., Chung K.F., Comhair S.A.A., Dweik R.A., Israel E., Peters S.P., Bleecker E.R. (2010). Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 181 (4): 315–323. <https://doi.org/10.1164/RCCM.200906-0896OC>.
9. Khaitov R.M. (2009). *Allergology and Immunology: National Guidelines* / Ed. by R.M. Khaitov and N.I. Ilyina. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. 656 p. (In Russ.)
10. Bronchial asthma: clinical guidelines, 2024. 193 p. Access: pediatr-russia.ru (accessed on 16.04.2025). (In Russ.)
11. Nenasheva N.M. Bronchial asthma. A modern view of the problem. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. 303 p. (In Russ.)
12. Vilcek J. Novel interferons. *Nat Immunol*. 2003 Jan; 4 (1): 8–9. doi:10.1038/ni0103-8. PMID: 12496969.
13. Hansel T.T., Tunstall T., Trujillo-Torralbo M.B., et al. A Comprehensive Evaluation of Nasal and Bronchial Cytokines and Chemokines Following Experimental Rhinovirus Infection in Allergic Asthma: Increased Interferons (IFN- γ and IFN- λ) and Type 2 Inflammation (IL-5 and IL-13). *EBioMedicine*. 2017; 19: 128–138. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.03.033>.
14. Huber J.P., Ramos H.J., Gill M.A., Farrar J.D. Cutting edge: Type I IFN reverses human Th2 commitment and stability by suppressing GATA3. *J. Immunol*. 2019; 185 (2): 813–817.
15. Bush A. (2018). Management of asthma in children. *Minerva Pediatrica*. 70 (5): 444–457. <https://doi.org/10.23736/S0026-4946.18.05351-3>.
16. Vishneva E.A., Namazova-Baranova L.S., Selimzyanova L.R., Alekseeva A.A., Novik G.A., Efendieva K.E., Levina Yu.G., Dobrynina E.A. Current tactics of managing children with bronchial asthma // *Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (6): 443–458. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v14i6.1828>.
17. Latysheva T.V., Medunitsyna E.N. Infectious diseases of the respiratory tract in patients with bronchial asthma. *BC*. 2007; 7: 60. (In Russ.) https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Infek...atelnogo_trakta_u_bolnyh_s_bronhialnoy_astmoy/.
18. Martin J., Townshend J., & Brodli M. (2022). Diagnosis and management of asthma in children. *BMJ Paediatrics Open*. 6 (1). <https://doi.org/10.1136/BMJPO-2021-001277>.

19. Custovic A., Belgrave D., Lin L., et al. Cytokine Responses to Rhinovirus and Development of Asthma, Allergic Sensitization, and Respiratory Infections during Childhood. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 197 (10): 1265–1274. <https://doi:10.1164/rccm.201708-1762OC>.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

FUNDING SOURCES

The authors declare that there is no funding for the study.

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Сердинская И. Н. — обзор публикаций по теме статьи, дизайн, анализ и интерпретация данных, ответственность за целостность всех частей статьи, написание статьи.

Вихитов Х. М. — редактирование статьи, окончательное утверждение на представление рукописи.

Агафонова Е. В. — оформление статьи и обсуждение результатов.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS TO THE WORK

Inna N. Serdinskaya — review of publications on the topic of the article, design, analysis and interpretation of data, responsibility for the integrity of all parts of the article, writing the article.

Khakim M. Vakhitov — editing the article, final approval for submission of the manuscript.

Elena V. Agafonova — design of the article and discussion of the results.

ЭТИЧЕСКИЙ КОМИТЕТ И СОГЛАСИЕ НА УЧАСТИЕ

До проведения предусмотренных процедур законным представителем ребенка подписано информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом в ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ (протокол от 18.10.2022г. № 8).

ETHICAL COMMITTEE AND CONSENT TO PARTICIPATE

Before the implementation of the provided procedures, the informed consent of the child's legal representative is signed. The study is approved by the local ethics committee in the FGBOU VO KSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation (protocol dated 18.10.2022 No. 8).

Особенности показателей трансформирующего фактора роста $\beta 1$ в сыворотке крови детей с бронхиальной астмой различной степени тяжести и разным объемом базисной терапии

RAR — научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-74-83>

УДК 612.017.1:616.15:616.248-053.2

Дата поступления: 20.05.2025

Дата принятия: 16.07.2025

Дата публикации: 18.09.2025

Успенская Е. В., Семерник О. Е., Алексеев В. В., Лебеденко А. А.*ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, Россия***Успенская Елена Владимировна** — ассистент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Ростовского государственного медицинского университета, ORCID ID: 0009-0004-9905-3459, e-mail: uelena88@mail.ru.**Семерник Ольга Евгеньевна** — д. м. н., профессор кафедры детских болезней № 2 Ростовского государственного медицинского университета, ORCID ID: 0000-0002-3769-8014, e-mail: semernick@mail.ru.**Алексеев Владимир Вячеславович** — д. м. н., зав. кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии Ростовского государственного медицинского университета, ORCID ID: 0000-0002-8055-2184, e-mail: Alekseev_vv@rostgmu.ru.**Лебеденко Александр Анатольевич** — д. м. н., профессор, зав. кафедрой детских болезней № 2 Ростовского государственного медицинского университета, ORCID ID: 0000-0003-4525-1500, e-mail: leb.rost@yandex.ru.

Аннотация

Цель. Изучить взаимосвязь концентрации трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) в сыворотке крови больных бронхиальной астмой (БА) в зависимости от степени тяжести заболевания и объема базисной терапии.

Материалы и методы. Проведено комплексное обследование 159 детей, страдающих атопической БА, из них легкое течение БА наблюдалось у 79 (49,7%) больных, среднетяжелое — у 33 (20,75%) человек и тяжелое — у 47 (29,55%) обследованных пациентов. В группу контроля вошли 30 детей I и IIa групп здоровья. Всем включенным в исследование детям определяли концентрацию TGF- $\beta 1$ в сыворотке крови методом ИФА с использованием наборов Human TGF- $\beta 1$ Platinum ELISA, произведенных компанией «Бендер МедСистемс ГмбХ», Австрия (Bender MedSystems GmbH, Campus Vienna Biocenter 2, 1030 Vienna, Austria).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ Statistics 12.0.

Результаты. При исследовании концентрации TGF- $\beta 1$ в сыворотке крови у обследованных пациентов с БА было установлено повышение показателей этого цитокина в сыворотке крови (9,61 [9,31; 196,0] пг/мл) по сравнению со здоровыми пациентами ($p < 0,0001$). Максимальные значения были зарегистрированы у больных с легким течением БА (10,39 [9,52; 604,90] пг/мл), в то время как при тяжелом течении его значения были достоверно ниже (9,34 [9,13; 9,56] пг/мл) [$p = 0,009$]. Установлено, что у больных, получающих монотерапию ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС), значения данного фактора роста в сыворотке крови (237,68 [9,49; 604,90] пг/мл) превышали показатели, установленные у пациентов, применяющих комбинации ИГКС с антилейкотриеновыми препаратами (9,76 [9,70; 10,39] пг/мл) или длительно действующими $\beta 2$ -агонистами (9,34 [9,31; 9,91] пг/мл) или их сочетанием (9,61 [9,22; 9,79] пг/мл).

Заключение. Результаты проведенных исследований показали, что TGF- $\beta 1$ не только играет значимую роль в патогенезе БА, но и оказывает влияние на тяжесть клинических проявлений заболевания. Установлено, что у больных при тяжелом течении БА значения TGF- $\beta 1$ были ниже, чем при легком ($p = 0,009$). А изучение изменений концентрации данного цитокина у больных показало наличие повышенных значений у пациентов, получающих монотерапию ИГКС. Полученные результаты достаточно неоднозначны и заставляют задуматься о продолжении исследований в данном научном направлении.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ремоделирование, трансформирующий фактор роста $\beta 1$, лечение

Конфликт интересов:

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

Для цитирования: Успенская Е. В., Семерник О. Е., Алексеев В. В., Лебеденко А. А. Особенности показателей трансформирующего фактора роста $\beta 1$ в сыворотке крови детей с бронхиальной астмой различной степени тяжести и разным объемом базисной терапии. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2025; 23 (3): 74–83. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-74-83>

Для корреспонденции:

Успенская Елена Владимировна, ассистент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Ростовского государственного медицинского университета.

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

E-mail: uelena88@mail.ru.

For correspondence:

Elena Vladimirovna Uspenskaya, Assistant Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Rostov State Medical University.

Address: 344022, Rostov-on-Don, Nakchichevan lane 29, Russia.

E-mail: uelena88@mail.ru.

Features of the transforming growth factor $\beta 1$ parameters in the blood serum among children with varying severity of bronchial asthma and varying volume of basic therapy

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-74-83>

Date of receipt: 20.05.2024

Date of acceptance: 16.07.2025

Date of publication: 18.09.2025

Elena V. Uspenskaya, Olga E. Semernik, Vladimir V. Alekseev, Alexander A. Lebedenko

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

Elena Vladimirovna Uspenskaya — Assistant Professor at the Histology, Cytology and Embryology Department, Rostov State Medical University, ORCID ID: 0009-0004-9905-3459, e-mail: uelena88@mail.ru.

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

Vladimir Vyacheslavovich Alekseev — Dr. Sci., Head of the Histology, Cytology and Embryology Department, Rostov State Medical University, ORCID ID: e-mail: Alekseev_vv@rostgmu.ru.

Alexander Anatolyevich Lebedenko — Dr. Sci., Professor, Head of the Pediatric Diseases Department №2, Rostov State Medical University, ORCID ID: 0000-0003-4525-1500, e-mail: leb.rost@yandex.ru.

Abstract

Objective: the study to relationship between the concentration of transforming growth factor $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) in the blood serum of patients with bronchial asthma (BA), depending on the severity of the disease and the volume of basic therapy.

Materials and methods. A comprehensive examination of 159 children suffering from atopic asthma was conducted, of which 79 (49.7%) patients had mild asthma, 33 (20.75%) had moderate asthma, and 47 (29.55%) patients had severe asthma. The control group included 30 children of health groups I and IIa. All children included in the study had their serum concentrations of TGF- $\beta 1$ determined by ELISA using Human TGF- $\beta 1$ Platinum ELISA kits manufactured by Bender MedSystems GmbH, Austria (Bender MedSystems GmbH, Campus Vienna Biocenter 2, 1030 Vienna, Austria).

Statistical processing of the obtained data was carried out using the Statistics 12.0 software package.

Results. The results of the conducted studies have shown that TGF- $\beta 1$ plays a significant role in the pathogenesis of asthma. And the study of changes in the concentration of this cytokine in patients depending on the volume of basic therapy makes us think about the development of new targeted therapeutic drugs to optimize pharmacotherapeutic approaches to the treatment of this disease.

Conclusion. The results of the conducted studies showed that TGF- $\beta 1$ not only plays a significant role in the pathogenesis of BA, but also affects the severity of clinical manifestations of the disease. It was found that in patients with severe asthma, TGF- $\beta 1$ values were lower than in mild asthma ($p = 0.009$). And the study of changes in the concentration of this cytokine in patients showed the presence of increased values in patients receiving monotherapy with ICS. The results obtained are quite ambiguous and make one think about continuing research in this scientific direction.

Keywords: bronchial asthma, remodeling, transforming growth factor $\beta 1$, treatment

Conflict of interests:

The authors declare that they have no competing interests.

For citation: Uspenskaya E.V., Semernik O. E., Alekseev V. V., Lebedenko A. A. Features of the transforming growth factor $\beta 1$ parameters in the blood serum among children with varying severity of bronchial asthma and varying volume of basic therapy. *Allergology and immunology in pediatrics*. 2025; 23 (3): 74–83. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-74-83>

ВВЕДЕНИЕ. Бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как приступы затруднения дыхания, удушья, свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей [1]. Данное заболевание представляет актуальную медико-социальную проблему современной педиатрии и является одним из самых распространенных неинфекцион-

ных заболеваний среди детей. В раннем детском возрасте около 90% случаев возникновения бронхообструктивного синдрома приходится на БА [2, 3, 4]. Данное заболевание существенно влияет на качество жизни, поэтому изучение механизмов его патогенеза является актуальной проблемой педиатрии и медицины в целом [5, 6].

Основными патофизиологическими характеристиками БА являются хроническое воспаление и ремоделирование стенки дыхательных путей, которое включает гиперплазию бокаловидных клеток, субэпителиальный фиброз, отложение

коллагена, гипертрофию гладких миоцитов, увеличение их процентного соотношения и изменения во внеклеточном матриксе. В формировании этих процессов важную роль играют факторы роста, такие как трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), фактор роста эндотелия сосудов и другие [7, 8, 9, 10]. При этом важно отметить, что при ремоделировании также происходят необратимые изменения в рецепторном аппарате тканей, что приводит к снижению ответа на терапию лекарственными препаратами. Поиск инструментов, которые могут предсказать развитие необратимых структурных изменений в бронхах, особенно сложен, поэтому важное практическое значение имеет исследование новых молекулярных биомаркеров [11, 12].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: изучить взаимосвязь концентрации TGF- $\beta 1$ в сыворотке крови больных бронхиальной астмой со степенью тяжести заболевания, а также объемом базисной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Для реализации поставленной цели проведено одномоментное исследование анамнестических, клинических, лабораторных данных, а также результатов функциональных методов исследования 159 детей, страдающих БА различной степени тяжести, а также 30 детей I и IIa групп здоровья вошедших в группу контроля. Постановка диагноза БА осуществлялась в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [13]. Критерии включения больных БА в исследование: девочки и мальчики в возрасте от 6 до 18 лет включительно с установленным диагнозом БА, наличие подписанного пациентом (в возрасте старше 15 лет) или родителями (для детей младше 15 лет) информированного согласия на проведение исследования, подтвержденный диагноз БА, установленный не ранее чем за 6 месяцев до начала настоящего исследования, частота и выраженность симптомов бронхообструкции, степень ограничения физической активности, а также показатели вариабельности ПСВ (пиковой скорости выдоха) и ОФВ₁, соответствующие определенной степени тяжести БА. Дети были включены в исследование вне зависимости от объема получаемой ими базисной терапии. Критерии невключения больных в исследование: отсутствие информированного согласия, наличие

признаков респираторной инфекции на момент включения в настоящее исследование, наличие сопутствующей хронической бронхолегочной патологии, крайне тяжелое состояние больного, требующее проведения реанимационных мероприятий, наличие тяжелой сопутствующей патологии других органов, находящейся в стадии декомпенсации, отказ от проведения необходимых лечебных и диагностических мероприятий [13].

Степень тяжести БА определяли согласно критериям, приведенным в Национальной программе «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», 2021. Всех больных БА распределили на следующие группы:

1-я группа — дети с легкой степенью тяжести: 79 (49,7%) человек;

2-я группа — дети со средней степенью тяжести: 33 (20,8%) человека;

3-я группа — дети с тяжелой степенью БА: 47 (29,6%) человек.

Определение уровня TGF- $\beta 1$ в крови проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием наборов Human TGF- $\beta 1$ Platinum ELISA, произведенных компанией «Бендер Мед-Системс ГмбХ», Австрия (Bender MedSystems GmbH, Campus Vienna Biocenter 2, 1030 Vienna, Austria).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ Statistics 12.0. Нормальность распределения проверялась с использованием критериев Колмагорова — Смирнова и Шапиро — Уилка. В случаях, когда распределение признаков соответствовало нормальному, для анализа применялся параметрический метод — t-критерий Стьюдента, при отличном от нормального распределении — критерий Манна — Уитни. Также применяли методы дисперсионного анализа: при нормальном распределении параметрический дисперсионный анализ ANOVA (при попарном сравнении как этапе дисперсионного анализа оценка статистической значимости отличия между группами при равном объеме выборок проводили с помощью критерия Тьюки, при неравных N предпочтение отдавали критерию Дункана); при распределении, отличном от нормального, дисперсионный анализ осуществляли с помощью критерия Крускала — Уоллиса. Статистически значимыми отличия считались при $p < 0,05$.

Таблица 1. Показатели TGF- β 1 в сыворотке крови больных с различным течением БА, представлены в виде медианы и квартилей [Q25; Q75], Me [Q25; Q75], пг/мл (таблица авторов)

Table 1. TGF β 1 levels in the blood serum of patients with different BA courses, presented as Median and quartiles [Q25; Q75], Me [Q25; Q75], pg/ml (authors' table)

Легкое течение БА n = 79	Среднетяжелое течение БА n = 33	Тяжелое течение БА n = 47	P
1	2	3	
10,39 [9,52; 604,90]	9,61 [9,31; 196]	9,34 [9,13; 9,56]	$p_{1,2} = 0,066$ $p_{2,3} = 0,599$ $p_{1,3} = \mathbf{0,025}$ $p_{1,2,3} = \mathbf{0,007}$

Примечание: в таблице величины представлены в виде медианы [нижний квартиль; верхний квартиль].

$p_{1,2,3}$ — значимость различий в трех группах (по критерию Краскелла — Уолиса);

$p_{1,2}$ — значимость различий между легким и среднетяжелым течением БА;

$p_{1,3}$ — значимость различий между легким и тяжелым течением БА;

$p_{2,3}$ — значимость различий между среднетяжелым и тяжелым течением БА.

Жирным шрифтом выделены $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате изучения изменений концентрации TGF- β 1 в сыворотке крови у обследованных пациентов с БА было установлено наличие достоверно значимых отличий показателей этого цитокина у больных БА (9,61 [9,31; 196,0] пг/мл) по сравнению с пациентами контрольной группы (2,54 [2,34; 3,02] пг/мл) [$p < 0,0001$] (см. табл. 1). При этом установлено, что максимальные показатели TGF- β 1 выявлены у больных с легким течением БА (10,39 [9,52; 604,90] пг/мл), в то время как при тяжелом течении его значения

были достоверно ниже (9,34 [9,13; 9,56] пг/мл) [$p = 0,009$].

Таким образом, чем тяжелее клинические проявления БА, тем ниже уровень данного цитокина в сыворотке крови (см. рис. 1). Предположительно, данная закономерность обусловлена срывом компенсаторных реакций организма и тем, что TGF- β 1, как один из важных регуляторных цитокинов, приводит к торможению иммунного ответа. При тяжелом течении БА постепенно истощаются защитные механизмы, в то время как синтез провоспалительных цитокинов остается на высоком уровне.

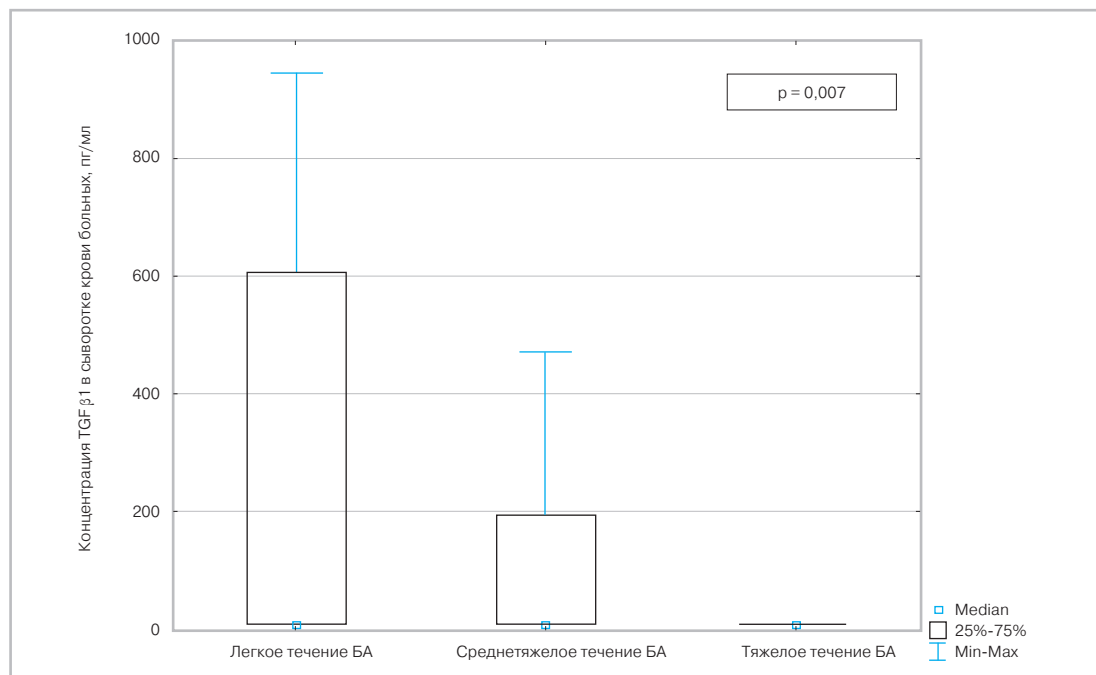


Рис. 1. График распределения показателей TGF- β 1 в сыворотке крови больных БА различной степени тяжести (рис. авторов)

Fig. 1. Diagram of distribution of TGF- β 1 indicators in the blood serum of patients with bronchial asthma of varying severity (authors' ill.)

Таблица 2. Распределение показателей TGF- β 1 в сыворотке крови больных в зависимости от объема базисной терапии, представлены в виде медианы и квартилей, Me [Q25; Q75], пг/млTable 2. Distribution of TGF- β 1 indicators in the blood serum of patients depending on the volume of basic therapy, presented as Median and quartiles, Me [Q25; Q75], pg/ml

№	Объем базисной терапии, которую получали больные БА	Показатели TGF- β 1 в сыворотке крови больных, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅], пг/мл	P
0	Не получал базисную терапию n = 7 (4,4%)	9,52 [9,28; 9,52]	p _{0,1} = 0,164 p _{0,2} = 0,772
1	ИГКС n = 39 (24,53%)	237,68 [9,49; 604,90]	p _{0,3} = 0,995 p _{0,4} = 0,987
2	ИГКС+АЛТ n = 35 (22,01%)	9,76 [9,70; 10,39]	p _{1,2} = 0,559 p_{1,3} = 0,019
3	ИГКС/ДДБА n = 34 (21,38%)	9,34 [9,31; 9,91]	p _{1,4} = 0,057 p _{2,3} = 0,832
4	ИГКС/ДДБА + АЛТ n = 44 (27,68%)	9,61 [9,22; 9,79]	p _{2,4} = 0,099 p _{3,4} = 0,902 p_{0,1,2,3,4} = 0,007

Примечание: в таблице величины представлены в виде медианы [нижний квартиль; верхний квартиль].

p_{0,1,2,3,4} — значимость различий во всех группах (по критерию Краскелла — Уолиса);

Жирным шрифтом выделены p < 0,05.

Также TGF- β 1 играет важную роль в процессах ремоделирования тканей. Он обеспечивает фенотическое превращение коллагенобластов в миофибробласты, их активацию и угнетение апоптоза миофибробластов, приводя тем самым к гипертрофии первичной гладкомышечной клетки бронхов, а следовательно, способствуя прогрессированию бронхообструкции в период обострения БА. Кроме того, он способствует инициации и прогрессированию фиброза. Данный цитокин может одновременно тормозить расщепление коллагена путем снижения уровня протеаз и повышения содержания тканевых ингибиторов протеаз, являясь одним из основных факторов индукции фиброза и склероза в дыхательных путях. Эта морфологическая перестройка в стенке бронха приводит к появлению частично обратимой или необратимой обструкции дыхательных путей, лежащей в основе патогенеза БА. Можно предположить, что сохраняющиеся высокие концентрации данного цитокина у больных с легким течением заболевания являются проявлением активности данных процессов, а снижение содержания TGF- β 1 в сыворотке крови больных БА с тяжелым течением заболевания косвенно свидетельствует о завершении процессов ремоделирования бронхов.

Принимая во внимание высокую значимость влияния базисной терапии не только на течение заболевания, но и на процессы ремоделирования тканей, особый интерес представляет изучение изменений TGF- β 1 в сыворотке крови в зависимости от объема терапии. Большинство детей, стра-

дающих БА, получали базисную терапию — 152 (95,60%) ребенка. Средняя продолжительность лечения составила — 9,96 ± 19,28 месяца. При этом в равной степени часто назначались как монопрепараты ИГКС — 39 (24,53%) детям, так и их сочетания с длительно действующими β 2-агонистами (ДДБА) — 34 (21,38%) больным, так и с антилейкотриеновыми препаратами (АЛТ) — 35 (22,01%) пациентам, в то время как комбинацию ИГКС/ДДБА + АЛТ получали 44 (27,68%) обследованных. Стоит отметить, что 7 человек (4,4%) не получали базисную терапию. Больные, получающие генно-инженерные биологические препараты, не были включены в исследование.

Анализ полученных показателей в сыворотке крови больных, получающих разные лекарственные препараты, установил, что пациенты, получающие ИГКС в виде монотерапии, имеют значения данного фактора роста в сыворотке крови достоверно выше, чем у пациентов в других группах, принимающих комбинированную терапию (p = 0,019) (табл. 2).

На основании полученных результатов исследования можно предположить, что назначение монотерапии ИГКС не приводит к снижению показателей TGF- β 1, а необходимо добавление препаратов с другим механизмом действия для предотвращения развития ремоделирования бронхов у больных, страдающих БА.

ОБСУЖДЕНИЕ

На основании литературных данных установлено, что изменение строения стенки дыхатель-

ных путей, наблюдаемое при астме, связано с субэпителиальным фиброзом и усиленной активацией фибробластов бронхов человека при переходе из фибробластов в миофибробласты, индуцируемое главным образом TGF- β 1 [14, 15]. Источниками данного цитокина являются преимущественно макрофаги, фибробласты, эндотелиоциты, нейтрофилы, эозинофилы, тучные клетки, гладкомышечные клетки, процентное содержание которых резко возрастает при БА. Повышенная активность TGF- β 1 способствует инициации и прогрессированию фиброза в различных тканях, особенно в бронхах [16, 17, 18]. Индукция фиброза в ответ на местное введение TGF- β 1 у мышей подтверждает взаимосвязь между усилением передачи сигналов TGF- β 1 и разрастанием соединительнотканых элементов с одной стороны, а с другой, в результате фиброза постепенно снижается количество клеток, имеющих рецепторы к ИГКС, в связи с замещением компонентов тканей коллагеновыми волокнами и продуктами деградации тканей [19, 20]. Данные высказывания подтверждаются результатами проведенных нами исследований: зарегистрированное снижение уровня TGF- β 1 в сыворотке крови больных с тяжелым течением БА может свидетельствовать о завершении процессов ремоделирования в тканях бронхолегочной системы и тяжесть клинических проявлений, возможно, обусловлена отсутствием ответа на проводимую терапию у пациентов.

Определение уровня TGF- β 1 в сыворотке крови является достаточно неоднозначным маркером, и это доказывает целый ряд проведенных исследований. Так, в работе Потаповой Н. Л. и Гаймоленко И. Н. показано, что концентрация TGF- β 1 в сыворотке крови у больных БА значительно выше, как при неконтролируемом течении (124,9 [91,6; 138,45] пг/мл), так и при контролируемом (90,5 [46,75; 119,0] пг/мл), по сравнению с контрольной группой (39,25 [(26,4; 111,4)] пг/мл) [$p < 0,05$] [21]. В исследовании, проведенном Геренг Е. А. с коллегами, было обнаружено, что у пациентов, страдающих астмой с необратимой обструкцией дыхательных путей, наблюдается повышенная концентрация определенного фактора роста в клетках эпителия бронхов (0,526 (0,437–0,688) условных единиц), в отличие от контрольной группы (0,223 (0,098–0,395) условных единиц) [$p = 0,002$]. Кроме того, у лиц с тяжелым течением бронхиальной астмы высокие уровни экспрессии

рецепторов к TGF- β 1 в эпителиальных клетках бронхов коррелируют с увеличением толщины базальной мембраны и повышенной клеточной плотностью фибробластов [22]. Установлено, что TGF- β 1 индуцирует трансформацию коллагенобластов в миофибробласты, активирует их и препятствует апоптозу последних. Это ведет к увеличению гладкомышечных клеток бронхов и, как следствие, усугубляет бронхиальную обструкцию при обострении бронхиальной астмы [23]. Длительное хроническое воспаление в респираторном тракте существенно ухудшает эластические свойства дыхательной системы: происходит разрушение эластических волокон паренхимы, что ведет к снижению способности легких к упругому возврату в исходное состояние [24]. Исследования, проведенные D. S. Postma и H. A. M. Kerstjens, подтверждают, что ремоделирование бронхолегочного аппарата, являющееся следствием воспалительных процессов, значительно трансформирует механические характеристики стенок дыхательных путей, что, в свою очередь, создает условия для формирования необратимой обструкции. Клинически это проявляется в ослаблении ответа на бронхорасширяющие препараты у пациентов, страдающих БА и хронической обструктивной болезнью легких. Следует подчеркнуть, что ключевую роль в этих изменениях играет избыточная выработка TGF- β 1, который способен нарушать регуляцию β 2-адренорецепторов у лиц с хроническими заболеваниями бронхолегочной системы, тем самым снижая эффективность β 2-агонистов [25, 26].

Особого внимания заслуживают результаты исследований, показавшие, что у больных с монотерапией ИГКС значения TGF- β 1 в сыворотке крови выше, чем у пациентов, принимающих комбинированную терапию. К сожалению, в настоящее время нет согласованной информации о влиянии кортикостероидов на экспрессию TGF- β 1 [27]. В исследовании Halwani R. и соавт. не установлено влияние кортикостероидов на экспрессию TGF- β и ремоделирование дыхательных путей у пациентов со средней и тяжелой БА [28]. В то же время другие исследователи отмечали, что кортикостероиды снижают экспрессию TGF- β 1 и подавляют тем самым неблагоприятные изменения в бронхах [29]. В работе Manuakorn W. и соавт. показано, что у детей, страдающих легкой формой БА, не получавших ИГКС,

зарегистрированы более высокие уровни TGF- β 1 в плазме, чем у детей с более тяжелым течением заболевания, получавших кортикостероиды [30]. Эти результаты согласуются с данными, полученными в рамках данной работы. В исследовании Todorova L. и соавт., проведенном на фибробластах человека, полученных из биоптатов бронхов больного с БА, было показано, что применение комбинированного препарата ИГКС/ДДБА может противодействовать усиленной выработке коллагена бронхиальными фибробластами при астме и нормализовать выработку TGF- β 1 [31]. Однако данных о влиянии препаратов базисной терапии на выработку факторов роста у больных БА мало, что представляет практический интерес

и диктует необходимость продолжения исследований в данном научном направлении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Результаты проведенных исследований показали, что TGF- β 1 не только играет значимую роль в патогенезе БА, но и оказывает влияние на тяжесть клинических проявлений заболевания. Установлено, что у больных при тяжелом течении БА значения TGF- β 1 были ниже, чем при легком ($p = 0,009$). А изучение изменений концентрации данного цитокина у больных показало наличие повышенных значений у пациентов, получающих монотерапию ИГКС. Полученные результаты достаточно неоднозначны и заставляют задуматься о продолжении исследований в данном научном направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма: клинические рекомендации. Минздрав РФ. 2024.133. https://raaci.ru/education/clinic_recommendations/1065.html.
2. Хоха Р.Н., Парамонова Н.С., Заводник Л.Б. Уровень специфического IgE и паттерны сенсibilизации к компонентам аллергена клеща домашней пыли Der p 1 и Der p 2 у детей с бронхиальной астмой. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2022; 1: 39–41. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-1-39-41>.
3. Джумагазиев А.А., Савенкова Н.Д., Безрукова Д.А. и др. Проблема прогнозирования риска развития бронхиальной астмы у детей раннего и дошкольного возраста. Астраханский медицинский журнал. 2022; 17 (1): 6–13. <https://doi.org/10.48612/agmu/2022.17.1.6.13>.
4. Бокова Т.А., Карташова Д.А., Троицкая Е.В., Будзинский Р.М. Клинико-эпидемиологическая характеристика и качество контроля бронхиальной астмы у детей, проживающих в Московской области. Профилактическая медицина. 2022; 25 (2): 32–36. <https://doi.org/10.17116/profmed20222502132>.
5. Ермакова О.А. Современные представления о бронхиальной астме среди детей и подростков. Молодой ученый. 2019; 4: 111–114.
6. Холбутаева М.А., Бурхонова М.Б., Бабаджанова Ш.Р. Бронхиальная астма у детей: литературный обзор. Международный журнал научных исследователей. 2025; 10 (1): 161–167.
7. Marques L., Vale N. Salbutamol in the Management of Asthma: A Review. Int. J. Mol Sci. 2022; 23 (22): 14207. <https://doi.org/10.3390/ijms232214207>.
8. Berggren-Nylund R., Ryde M., Löfdahl A., et al. Effects of hypoxia on bronchial and alveolar epithelial cells linked to pathogenesis in chronic lung disorders. Front Physiol. 2023; 14: 1094245. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1094245>.
9. Жулдибаева С.Ж., Тожиалиев И.Г. Патофизиология бронхиальной астмы. Экспериментальная медицина: сегодня и в будущем. 2023; 1 (1): 41–42.
10. Alvarez C.A., Qian E., Glendenning L.M., et al. Acute and chronic lung inflammation drives changes in epithelial glycans. Front. Immunol. 2023; 14: 1167908. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1167908>.
11. Savin I.A., Zenkova M.A., Sen'kova A.V. Bronchial Asthma, Airway Remodeling and Lung Fibrosis as Successive Steps of One Process. Int J Mol Sci. 2023; 24 (22):16042. <https://doi.org/10.3390/ijms242216042>.
12. Потапова Н.Л., Гаймоленко И.Н. Биомаркеры ремоделирования дыхательных путей при бронхиальной астме. Доктор.Ру. 2020; 19 (11): 27–31. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-11-27-31>.
13. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 6-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет, 2021. 228 с.
14. Paw M., Wnuk D., Madeja Z., et al. PPAR δ Agonist GW501516 Suppresses the TGF- β -Induced Profibrotic Response of Human Bronchial Fibroblasts from Asthmatic Patients. Int J Mol Sci. 2023; 24 (9): 7721. <https://doi.org/10.3390/ijms24097721>.
15. Hsieh A., Assadinia N., Hackett T.L. Airway remodeling heterogeneity in asthma and its relationship to disease outcomes. Front. Physiol. 2023;14:1113100. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1113100>

16. Jaykumar A.B., Plumber S., Barry D.M., et al. WNK1 collaborates with TGF- β in endothelial cell junction turnover and angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022;119(30): e2203743119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2203743119>.
17. Du Y., Luan J., Jiang R.P., et al. Myrcene exerts anti-asthmatic activity in neonatal rats via modulating the matrix remodeling. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2020; 34. <https://doi.org/10.1177/2058738420954948>.
18. Сивакова Л.В., Можейко Л.В., Распопов А.А., и др. Роль медиаторов в патогенезе бронхиальной астмы. *European Journal of Natural History*. 2024; 4: 24–28.
19. Uemura A., Fruttiger M., D'Amore P.A., et al. VEGFR1 Signaling in Retinal Angiogenesis and Microinflammation. *Prog. Retin. Eye Res*. 2021; 84: 100954. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2021.100954>.
20. Katsuno Y., Derynck R. Epithelial plasticity, epithelial-mesenchymal transition, and the TGF- β family. *Dev Cell*. 2021; 56 (6): 726–746. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2021.02.028>.
21. Потапова Н.Л., Гаймоленко И.Н. Анализ уровня трансформирующего фактора роста β 1 у детей, больных бронхиальной астмой. *МиД*. 2019; 4: 21–25.
22. Геренг Е.А., Суходоло И.В., Плешко Р.И. Роль трансформирующего фактора роста β 1 в структурных изменениях бронхиальной стенки при различных вариантах воспаления в бронхах. *Бюллетень СО РАМН*. 2012; 32 (5): 28–32.
23. Пыцкий В.И. Ремоделирование органов — типовой патологический процесс. *Астма*. 2010; 11 (2): 65–74.
24. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей / А.Г. Приходько, Ю.М. Перельман, В.П. Колосов. *Дальнаука*. 2011; 204.
25. Postma D.S., Kerstjens H.A. Are inhaled glucocorticosteroids effective in chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160 (5 Pt 2): 66–71. https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.supplement_1.16. PMID: 10556173.
26. Чернышева О.Е. Маркеры ремоделирования дыхательных путей. *Здоровье ребенка*. 2014; 7 (58): 80–83.
27. Kraik K., Tota M., Laska J., et al. The Role of Transforming Growth Factor- β (TGF- β) in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Cells*. 2024; 13 (15): 1271. <https://doi.org/10.3390/cells13151271>.
28. Halwani R., Al-Muhsen S., Al-Jahdali H., et al. Role of Transforming Growth Factor- β in Airway Remodeling in Asthma. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*. 2012; 44: 127–133. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2010-0027TR>.
29. Doherty T., Broide D. Cytokines and Growth Factors in Airway Remodeling in Asthma. *Curr. Opin. Immunol*. 2007; 19: 676–680. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2007.07.017>.
30. Manuyakorn W., Kamchaisatian W., Atamasirikul K., et al. Serum TGF- β 1 in Atopic Asthma. *Asian Pac. J. Allergy Immunol*. 2008; 26: 185–189. PMID: 19317336.
31. Todorova L., Bjermer L., Westergren-Thorsson G., et al. TGF β -induced matrix production by bronchial fibroblasts in asthma: budesonide and formoterol effects. *Respir Med*. 2011; 105 (9): 1296–1307. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.03.020>.

REFERENCES

1. Bronchial asthma: clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation. 2024.133. (In Russ.)
2. Khokha R.N., Paramonova N.S., Zavodnik L.B. The level of specific IgE and patterns of sensitization to the components of the house dust mite allergen Der p 1 and Der p 2 in children with bronchial asthma. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2022; 1: 39–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-1-39-41>.
3. Dzhumagaziev A.A., Savenkova N.D., Bezrukova D.A., et al. The problem of predicting the risk of developing bronchial asthma in children of early and preschool age. *Astrakhan Medical Journal*. 2022; 17 (1): 6–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.48612/agmu/2022.17.1.6.13>.
4. Bokova T.A., Kartashova D.A., Troitskaya E.V., Budzinsky R.M. Clinical and epidemiological characteristics and quality of control of bronchial asthma in children living in the Moscow region. *Preventive Medicine*. 2022; 25 (2): 32–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed20222502132>.
5. Ermakova O. A. Modern concepts of bronchial asthma among children and adolescents. *Young scientist*. 2019; 4: 111–114. (In Russ.)
6. Kholbutaeva M. A., Burkhonova M. B., Babajanova Sh. R. Bronchial asthma in children: a literature review. *International Journal of Scientific Research*. 2025; 10 (1): 161–167. (In Russ.)
7. Marques L., Vale N. Salbutamol in the Management of Asthma: A Review. *Int. J. Mol Sci*. 2022; 23 (22): 14207. <https://doi.org/10.3390/ijms232214207>.
8. Berggren-Nylund R., Ryde M., Löfdahl A., et al. Effects of hypoxia on bronchial and alveolar epithelial cells linked to pathogenesis in chronic lung disorders. *Front Physiol*. 2023; 14: 1094245. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1094245>.

9. Zhuldibayeva S.Zh, Tozhaliyev I.G. Pathophysiology of Bronchial Asthma. *Experimental Medicine: Today and in the Future*. 2023; 1 (1): 41–42. (In Russ.)
10. Alvarez C.A., Qian E., Glendenning L.M., et al. Acute and chronic lung inflammation drives changes in epithelial glycans. *Front. Immunol.* 2023; 14: 1167908. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1167908>.
11. Savin I.A., Zenkova M.A., Sen'kova A.V. Bronchial Asthma, Airway Remodeling and Lung Fibrosis as Successive Steps of One Process. *Int J Mol Sci.* 2023; 7; 24 (22): 16042. <https://doi.org/10.3390/ijms242216042>.
12. Potapova N.L., Gaymolenko I.N. Biomarkers of Airway Remodeling in Bronchial Asthma. *Doctor.Ru.* 2020; 19 (11): 27–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-11-27-31>.
13. National program “Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention”. 6th ed., revised. and added. M.: Original-maket., 2021.: 228 p. (In Russ.)
14. Paw M., Wnuk D., Madeja Z., et al. PPAR δ Agonist GW501516 Suppresses the TGF- β -Induced Profibrotic Response of Human Bronchial Fibroblasts from Asthmatic Patients. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (9): 7721. <https://doi.org/10.3390/ijms24097721>.
15. Hsieh A., Assadinia N., Hackett T.L. Airway remodeling heterogeneity in asthma and its relationship to disease outcomes. *Front. Physiol.* 2023; 14: 1113100. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1113100>.
16. Jaykumar A.B., Plumber S., Barry D.M., et al. WNK1 collaborates with TGF- β in endothelial cell junction turnover and angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2022; 119 (30): e2203743119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2203743119>.
17. Du Y., Luan J., Jiang R.P., et al. Myrcene exerts anti-asthmatic activity in neonatal rats via modulating the matrix remodeling. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2020; 34. <https://doi.org/10.1177/2058738420954948>.
18. Sivakova L.V., Mozheiko L.V., Raspopov A.A., et al. The Role of Mediators in the Pathogenesis of Bronchial Asthma. *European Journal of Natural History.* 2024; 4: 24–28. (In Russ.)
19. Uemura A., Fruttiger M., D'Amore P.A., et al. VEGFR1 Signaling in Retinal Angiogenesis and Microinflammation. *Prog. Retin. Eye Res.* 2021; 84: 100954. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2021.100954>.
20. Katsuno Y., Derynck R. Epithelial plasticity, epithelial-mesenchymal transition, and the TGF- β family. *Dev Cell.* 2021; 56 (6): 726–746. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2021.02.028>.
21. Potapova N.L., Gaymolenko I.N. Analysis of the level of transforming growth factor β 1 in children with bronchial asthma. *MiD.* 2019; 4: 21–25. (In Russ.)
22. Gereng E.A., Sukhodolo I.V., and Pleshko R.I. The Role of Transforming Growth Factor β 1 in Structural Changes of the Bronchial Wall in Various Forms of Bronchial Inflammation. *Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2012; 32 (5): 28–32. (In Russ.)
23. Pitsky V.I. Organ remodeling is a typical pathological process. *Asthma.* 2010; 11 (2): 65–74. (In Russ.)
24. Prikhodko A.G., Perelman Yu.M., Kolosov V.P. Hyperreactivity of the Airway / A.G. Prikhodko, Yu.M. Perelman, V.P. Kolosov. *Dal'nauka.* 2011; 204. (In Russ.)
25. Postma D.S., Kerstjens H.A. Are inhaled glucocorticosteroids effective in chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160 (5 Pt 2): 66–71. https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.supplement_1.16. PMID: 10556173.
26. Chernysheva O.E. Markers of Airway Remodeling. *Child Health.* 2014; 7 (58): 80–83. (In Russ.)
27. Kraik K., Tota M., Laska J., et al. The Role of Transforming Growth Factor- β (TGF- β) in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Cells.* 2024; 13 (15): 1271. <https://doi.org/10.3390/cells13151271>.
28. Halwani R., Al-Muhsen, S., Al-Jahdali, H., et al. Role of Transforming Growth Factor- β in Airway Remodeling in Asthma. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2012; 44: 127–133. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2010-0027TR>.
29. Doherty T., Broide D. Cytokines and Growth Factors in Airway Remodeling in Asthma. *Curr. Opin. Immunol.* 2007; 19: 676–680. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2007.07.017>.
30. Manuyakorn W., Kamchaisatian W., Atamasirikul K., et al. Serum TGF-B1 in Atopic Asthma. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2008; 26: 185–189. PMID: 19317336.
31. Todorova L., Bjermer L., Westergren-Thorsson G., et al. TGF β -induced matrix production by bronchial fibroblasts in asthma: budesonide and formoterol effects. *Respir Med.* 2011; 105 (9): 1296–1307. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.03.020>.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

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

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Успенская Е. В. — проведение исследования, формальный анализ, работа с данными, подготовка текста.

Семерник О. Е. — разработка концепции, формальный анализ, подготовка текста — оценка и редактирование.

Алексеев В. В. — анализ полученных лабораторных данных, статистическая обработка данных, редактирование статьи.

Лебеденко А. А. — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников.

THE AUTHORS' CONTRIBUTION TO THE WORK

Elena V. Uspenskaya — formal analysis, investigation, visualization, writing — original draft.

Olga E. Semernik — conceptualization, formal analysis, visualization, writing — review & editing.

Vladimir V. Alekseev — analysis of the obtained laboratory data, statistical data processing, editing of the article.

Alexander A. Lebedenko — literature review, collection and analysis of literary sources.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ И СОГЛАСИЕ НА УЧАСТИЕ

План исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 21/23 от 21 сентября 2023 года). Родители всех детей, принявших участие в исследовании, были ознакомлены с регламентом исследования и подписали информированное согласие.

ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE

The research plan was approved by the local Ethics Committee of the Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol № 21/23 dated 21/09/2023). The parents of all the children who participated in the study were familiarized with the study regulations and signed an informed consent.

Полиморфизмы rs1042713 и rs1042714 гена β 2-адренергического рецептора у детей с бронхиальной астмой и ожирением

RAR — научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-84-93>

УДК (616.248+613.24):575.22]616-053.4/-71

Дата поступления: 01.08.2025

Дата принятия: 12.09.2025

Дата публикации: 18.09.2025



Евсеева Г. П.¹, Телепнёва Р. С.¹, Супрун Е. Н.^{1,2}, Наговицына Е. Б.¹, Полтавченко А. Е.¹, Ракицкая Е. В.^{1,2}, Супрун С. В.^{1,2}, 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 «Дальневосточный государственный медицинский университет», 680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35, Россия

Евсеева Галина Петровна — д. м. н., заместитель директора по научной работе, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка Хабаровского филиала ФГБНУ «ДНЦ ФПД» — НИИ ОМид, Хабаровск, Россия, ORCID ID: 0000-0002-7528-7232, e-mail: evseewa@yandex.ru.

Телепнёва Регина Сергеевна — научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка Хабаровского филиала ФГБНУ «ДНЦ ФПД» — НИИ ОМид, Хабаровск, Россия, ORCID ID: 0000-0003-2873-2353, e-mail: rurykin84@mail.ru.

Супрун Евгений Николаевич — к. м. н., старший научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка Хабаровского филиала ФГБНУ «ДНЦ ФПД» — НИИ ОМид, доцент кафедры госпитальной и факультетской терапии с курсом пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет», Хабаровск, Россия, ORCID ID: 0000-0002-1089-8844, e-mail: evg-suprun@yandex.ru.

Наговицына Елена Борисовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник группы молекулярно-генетических методов исследования Хабаровского филиала ФГБНУ «ДНЦ ФПД» — НИИ ОМид, Хабаровск, Россия, ORCID ID: 0000-0002-0255-3202, e-mail: nebo59@yandex.ru.

Полтавченко Алеся Евгеньевна — очный аспирант Хабаровского филиала ФГБНУ «ДНЦ ФПД» — НИИ ОМид, Хабаровск, Россия, ORCID ID: 0009-0002-5062-8659, e-mail: panova.alesya@mail.ru.

Ракицкая Елена Викторовна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной и факультетской педиатрии с курсом пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет», врач-эндокринолог Хабаровского филиала ФГБНУ «ДНЦ ФПД» — НИИ ОМид, Хабаровск, Россия, 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 ФГБНУ «ДНЦ ФПД» — НИИ ОМид, Хабаровск, Россия, ORCID ID: 0000-0001-6724-3654, e-mail: stefanya-suprun@yandex.ru.

Лебедько Ольга Антоновна — д. м. н., директор Хабаровского филиала ФГБНУ «ДНЦ ФПД» — НИИ ОМид, Хабаровск, Россия, ORCID ID: 0000-0002-8855-7422, e-mail: leoaf@mail.ru.

Аннотация

Актуальность. Особенности клинического течения астмы у лиц с высокой массой тела позволили выделить особый фенотип — БА у пациентов с ожирением, когда наличие и выраженность ожирения определяют более тяжелое течение БА и считают трудной для лечения. Несмотря на увеличение числа работ, подтверждающих значимость гена *ADRB2* в патогенезе астмы и ожирения, накопленные данные довольно противоречивы и не дают однозначного ответа.

Цель исследования: оценка роли полиморфных вариантов rs1042713 и rs1042714 гена *ADRB2* у детей с БА и ожирением.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое наблюдательное поперечное пилотное исследование обследования 161 ребенка с диагнозом БА, средний возраст которых составил 12,6±0,2 года. Участники исследования разделены на 2 группы: основная — пациенты с ожирением (n = 59), группа сравнения — пациенты с нормальной массой тела (n = 102). Генотипирование проводили с помощью наборов «Обмен веществ» НПФ «Литех» (Москва) методом ПЦР-РВ на приборе CFX-96 Bio-Rad (США).

Для корреспонденции:

Евсеева Галина Петровна, зам. директора по научной работе, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка Хабаровского филиала ФГБНУ «ДНЦ ФПД» — НИИ ОМид.

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

E-mail: evseewa@yandex.ru.

For correspondence:

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.

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

E-mail: evseewa@yandex.ru.

Результаты. Показано увеличение частоты выявления аллеля 16Glu полиморфизма rs1042713 у пациентов с астмой и ожирением (OR = 1,58; 95%CI [1,01–2,50]). Обнаружена ассоциация генотипа Gly16Glu с повышенным риском неконтролируемого течения БА у детей с ожирением (OR = 9,68 [95% CI = 1,16–81,12]. Пациенты с легким течением БА в 59% случаев имели «дикий» генотип Gln27Gln rs1042714 против 37% со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания (OR = 2,45, ДИ = 1,23–4,91) и аллель Gln (OR = 2,03, ДИ = 1,19–3,44) гена *ADRB2*. Наличие полиморфных вариантов гена *ADRB2* имело клиническую реализацию. Дозы топических глюкокортикостероидов (ТГКС) у детей с БА с ожирением были достоверно выше, чем у пациентов без ожирения (250 [100–500] мкг/сут. и 100 [0–250] мкг/сут. соответственно, $p = 0,0017$), и ассоциировались с наличием аллеля 16Glu полиморфизма rs1042713 гена *ADRB2* (Me 500 [250–750] мкг/сут., $p = 0,0002$) и аллеля 27Glu полиморфизма rs1042714, что может являться потенциальным прогностическим маркером реакции на ТГКС у носителей данных генотипов *ADRB2* у детей, страдающих бронхиальной астмой.

Выводы. Наличие генотипов Arg16Glu и Gly16Glu и аллеля Arg16 гена *ADRB2* у пациентов с БА и ожирением повышает риск отсутствия контроля заболевания. Полученные результаты имеют значение для выявления лиц с риском неконтролируемого течения БА у детей с ожирением, что позволяет своевременно провести среди них комплекс профилактических мероприятий.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, ожирение, *ADRB2*

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Евсеева Г.П., Телепнёва Р.С., Супрун Е.Н., Наговицына Е.Б., Полтавченко А.Е., Ракицкая Е.В., Супрун С.В., Лебедько О.А. Полиморфизмы rs1042713 и rs1042714 гена $\beta 2$ -адренергического рецептора у детей с бронхиальной астмой и ожирением. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2025; 23 (3): 84–93. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-84-93>

Polymorphisms of the rs1042713 and rs1042714 genes of the $\beta 2$ -adrenergic receptor in children with bronchial asthma and obesity

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-84-93>

Date of receipt: 01.08.2025

Date of acceptance: 12.09.2025

Date of publication: 18.09.2025

Galina P. Evseeva¹, Regina S. Telepneva¹, Evgeniy N. Suprun^{1,2}, Elena B. Nagovitsyna¹, Alesya E. Poltavchenko¹, Elena V. Rakitskaya^{1,2}, Stefania V. Suprun¹, 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., Khabarovsk, 680022, Russia

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

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.

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.

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.

Alesya Evgenievna Poltavchenko — 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.

Elena Viktorovna Rakitskaya — 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: rakitskaya-elena27@mail.ru.

Stefania Viktorovna Suprun — 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.

Olga Antonovna Lebed'ko — 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 clinical features of asthma in individuals with high body weight have led to the identification of a specific phenotype: asthma in obese patients, where the presence and severity of obesity contribute to a more severe course of asthma and make it difficult to treat. Despite the increasing number of studies confirming the significance of the *ADRB2* gene in the pathogenesis of asthma and obesity, the available data are rather contradictory and do not provide a definitive answer.

Aim. Evaluation of the role of polymorphic variants rs1042713 and rs1042714 of the *ADRB2* gene in children with BA and obesity.

Materials and methods. A single-center observational cross-sectional pilot study was conducted on 161 children with a diagnosis of BA, with an average age of 12.6 ± 0.2 years. The study participants were divided into two groups: the main group consisted of obese patients ($n = 59$), and the comparison group consisted of patients with normal body weight ($n = 102$). Genotyping was performed using the “Metabolism” kits from NPF “Litex” (Moscow) using the PCR-RV method on a CFX-96 Bio-Rad instrument (USA).

Results. An increase in the frequency of detection of the 16Gly allele of the rs1042713 polymorphism in patients with asthma and obesity was shown ($OR = 1.59$; 95% CI [1.01–2.50]). An association of the Gly16Gly genotype with an increased risk of uncontrolled BA in children with obesity was found ($OR = 9.68$ [95% CI = 1.16–81.12]). In 59% of cases, patients with mild asthma had the “wild” genotype Gln27Gln rs1042714 versus 37% with moderate to severe disease ($OR = 2.45$, [95% CI [1.23–4.91]]) and the Gln allele ($OR = 2.03$, [95% CI = 1.19–3.44]) the *ADRB2* gene. The presence of polymorphic variants of the *ADRB2* gene had a clinical implementation. Doses of topical glucocorticosteroids (TGCs) in children with obesity-related BA were significantly higher than in patients without obesity (250 [100–500] $\mu\text{g/day}$ and 100 [0–250] $\mu\text{g/day}$, respectively, $p = 0.0017$) and were associated with the presence of the 16Gly allele of the rs1042713 polymorphism of the *ADRB2* gene (Me 500 [250–750] $\mu\text{g/day}$, $p = 0.0002$) and the 27Glu allele of the rs1042714 polymorphism, which may be a potential predictive marker of response to inhaled corticosteroids in carriers of these *ADRB2* genotypes in children with bronchial asthma.

Conclusions. The presence of Arg16Gly and Gly16Gly genotypes and the Arg16 allele of the *ADRB2* gene in patients with BA and obesity increases the risk of uncontrolled disease. The results obtained are important for identifying individuals at risk of uncontrolled BA in obese children, which allows for timely implementation of a set of preventive measures among them.

Keywords: children, bronchial asthma, obesity, *ADRB2*

Conflict of interest:

The authors declare no conflict of interest.

For citation: Evseeva G.P., Telepneva R.S., Suprun E.N., Nagovitsyna E.B., Poltavchenko A.E., Rakitskaya E.V., Suprun S.V., Lebed'ko O.A. Polymorphisms of the rs1042713 and rs1042714 genes of the β_2 -adrenergic receptor in children with bronchial asthma and obesity. *Allergology and immunology in pediatrics*. 2025; 23 (3): 84–93. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-84-93>

Несмотря на значительные успехи в лечении бронхиальной астмы (БА), достигнутые за последние годы, у 20–30% пациентов отмечаются трудные для терапии фенотипы [1]. Поэтому, наряду с изучением основного механизма развития заболевания, большое внимание стало уделяться персонифицированному подходу к лечению БА с учетом фенотипов болезни и коморбидных состояний. Особенности клинического течения астмы у лиц с высокой массой тела позволили выделить особый фенотип — БА у пациентов с ожирением, когда наличие и выраженность ожирения определяет более тяжелое течение БА и резистентность к базовой терапии [2, 3]. В последние десятилетия рост распространенности ожирения и астмы шел параллельно, и есть данные, указывающие на двустороннюю связь между этими двумя хроническими заболеваниями, о том, что ожирение повышает риск развития БА, ухудшает контроль заболевания и снижает реакцию на ингаляционные кортикостероиды [4, 5]. Однако некоторые авторы

считают, что БА может повышать риск развития ожирения. Так, в исследовании Contreras Z. A. et al. показано, что астма увеличивает относительный риск ожирения в 1,7 раза [6].

В качестве потенциального механизма взаимосвязи БА и ожирения предлагается рассматривать ожирение как состояние слабовыраженного воспаления с дисбалансом цитокинов, вырабатываемых в жировой ткани, на фоне общей генетической предрасположенности [7, 8].

Ключевую роль в контрактильности дыхательных путей играют β_2 -адренергические рецепторы, соответственно, являясь мишенью для β_2 -агонистов, широко применяемых в терапии атопической астмы [9, 10]. Нарушение функции β_2 -адренорецепторов считается важным механизмом бронхообструкции, а дефекты структуры или экспрессии белка β_2 -адренорецептора, как правило, приводят к изменению нормального контроля бронхиального тонуса, что сопровождается изменением ответа на бронхоконстрикторные воздействия [11].

С другой стороны, β 2-адренорецепторы играют важную роль в возникновении ожирения и в регулировании энергетического баланса. Активация этих рецепторов способствует усилению процессов глюконеогенеза и гликогенолиза в печени и скелетных мышцах, а также стимулирует секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы и регулирует расход энергии посредством мобилизации липидов из белой жировой ткани [12].

Ген *ADRB2* кодирует β 2-адренергический рецептор, расположен на хромосоме 5q31, имеет 9 полиморфизмов в кодирующей части. К ним относятся (rs1042713) A46G — замена нуклеотида аденина на гуанин, приводящая к замене аминокислоты аргинина на глицин в белке Arg16Gly и (rs1042714) C79G — замена нуклеотида цитозина на гуанин, приводящая к замене аминокислоты глутамин на глутаминовую кислоту Gln27Glu. Функционирование рецептора во многом зависит от целостности структуры его аминокислотной последовательности, нарушение которой в результате мутации гена приводит к значительным изменениям, влияющим на его работу [13]. Поэтому мутации кодирующего β 2-адренергический рецептор гена могут вносить вклад в развитие ожирения, БА и в контроль над заболеванием [9]. Несмотря на увеличение числа исследований, подтверждающих значимость гена *ADRB2* в патогенезе астмы и ожирения, накопленные данные довольно противоречивы. В ряде работ доказана значимость полиморфных локусов Arg16Gly, Gln27Glu в патогенезе заболевания и в формировании ответа пациентов на терапию β 2-агонистами [10, 14], в других исследованиях таких связей не установлено [15]. Это свидетельствует о необходимости дальнейшего поиска связей полиморфизмов гена *ADRB2* с клиническим течением БА, ассоциированной с ожирением.

Целью исследования явилась оценка роли полиморфных вариантов rs1042713 и rs1042714 гена *ADRB2* у детей с БА и ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое, проспективное, наблюдательное, когортное исследование с контрольной группой, 161 образца крови детей, больных БА (J45; МКБ-10), и 35 образцов крови здоровых детей.

Условия проведения исследования

Исследование проводилось с 2018 по 2023 год на базе клиники с привлечением специалистов группы молекулярно-генетической диагностики Лаборатории комплексных методов исследования перинатальной и бронхолегочной патологии Хабаровского филиала ДНЦ ФПД — НИИ ОМИД. Диагноз «бронхиальная астма», степень тяжести и контроля над заболеванием устанавливались на основании жалоб, данных анамнеза, клинической картины, лабораторно-инструментального обследования в соответствии с рекомендациями текущих редакций GINA, Национальной программы «Бронхиальная астма у детей: стратегия лечения и профилактики» и с «Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению БА» [2, 15, 16].

В исследовании приняли участие пациенты с БА в возрасте от 7 до 17 лет (средний возраст — $12,6 \pm 0,2$ года). Из них: мальчиков — 88 (54,7%), девочек — 73 (45,3%). Обследование больных астмой включало общеклинические, функциональные, инструментальные методы.

Критерии включения: пациенты в возрасте 7–17 лет, независимо от пола; наличие подтвержденного диагноза БА (J45; МКБ-10); период ремиссии основного заболевания; наличие у пациента с БА ожирения, обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов (E66.0; МКБ-10); наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии не включения: возраст младше 7 и старше 18 лет; наличие в период проведения исследования острых заболеваний или обострение хронических заболеваний; наличие подтвержденного диагноза БА с индексом массы тела (ИМТ) ниже нормы или избытком массы тела (предожирение); ожирение не конституционально-экзогенного генеза; наличие сопутствующей декомпенсированной соматической патологии; не подписавшие информированное согласие.

Из выборки, сформированной в соответствии с критериями включения/не включения, пациенты распределялись в группы детей с БА, ассоциированной с ожирением 1–3-й степени (основная группа, $n = 59$), и с БА с нормальным ИМТ (группа сравнения, $n = 102$). В зависимости от уровня контроля заболевания пациенты были разделены на 2 подгруппы: полный контроль над заболеванием ($n = 78$) и отсутствие контроля ($n = 83$). Получали лечение 132 ребенка (82%), без лече-

ния — 29 (18%). У большинства детей в качестве базисной терапии использовались топические глюкокортикостероиды (ТГКС). Оценка требуемой дозы ТГКС для обеспечения контроля БА проводилась по флутиказону с пересчетом иных препаратов по уровню биоэквивалентности (GINA 2021).

Всем пациентам были оценены основные антропометрические показатели. 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. Оценку степени ожирения у детей проводили в соответствии с Клиническими рекомендациями «Диагностика и лечение ожирения у детей и подростков» Российской ассоциации эндокринологов [17]. 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 (SPN) использовали ДНК, выделенную из лейкоцитов венозной крови стандартным методом с использованием коммерческих наборов «ДНК-экспресс крови» (ООО НПФ «Литех», Москва). Амплификацию проводили с помощью наборов НПФ «Литех» «Обмен веществ» (Москва) методом ПЦР-РВ на приборе CFX-96 Bio-rad (США). Группу контроля для исследования генетических полиморфизмов составили 35 здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту.

Статистическая обработка материала проведена с использованием интернет-ресурса VassarStats: Website for Statistical Computation (<http://vassarstats.net>) и Statistica 10.0 (StatSoft Inc., USA). Соответствие равновесию Харди — Вайнберга рассчитывали с помощью программного обеспечения Hardy — Weinberg equilibrium calculator (www.cog-genomics.org). Статистическую значимость различий в распределении частот аллелей/генотипов устанавливали с помощью χ^2 Пирсона 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.

Обследование больных астмой включало общеклинические, функциональные, инструментальные методы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе было выявлено, что распределение частот SNP соответствовало равновесию Харди — Вайнберга для всех исследованных полиморфных вариантах.

Анализ распределения аллелей и генотипов однонуклеотидных полиморфизмов Arg16Gly и Gln27Glu гена *ADRB2* в группах пациентов с БА и в группе контроля существенных различий не выявил: аллельные частоты для полиморфизма rs1042713 составили 168 (52,2%) и 154 (47,8%) для аллелей 16Arg и 16Gly соответственно у детей с астмой, против 36 (51,4%) и 34 (48,6%) соответственно в группе контроля. Для полиморфизма rs1042714 аллельные частоты аллелей 27Gln и 27Glu составили 188 (58,4%) и 134 (41,6%) соответственно в группе астмы и 48 (68,6%) и 22 (31,4%) соответственно в группе контроля. Однако было определено, что пациенты с легким течением БА в 59% случаев имели генотип Gln27Gln против 37% со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания (OR = 2,454, ДИ = 1,226–4,911, $p = 0,0342$) и аллель Gln (OR = 2,025, ДИ = 1,191–3,444, $p = 0,0086$) гена *ADRB2*. Можно предполагать защитный эффект этого варианта, что совпадает с данными других авторов [5].

Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфизмов гена *ADRB2* у пациентов с БА и ожирением и БА с нормальным ИМТ представлены в таблице 1.

Статистически значимые различия в распределении частоты встречаемости полиморфных локусов Arg16Gly выявили повышение встречаемости аллеля 16Gly у пациентов с астмой и ожирением (OR = 1,59; 95% CI [1,01–2,50]). Значимое влияние оказывало наличие полиморфных вариантов Arg16Gly+Gly16Gly (OR = 2,14; 95% CI [1,01–2,53]) у пациентов данной группы.

Исследование вклада полиморфных вариантов генотипов и аллелей в контроль над заболеванием у детей с БА, коморбидной с ожирением, выявило ассоциацию генотипа Gly16Gly (OR = 9,68; 95% CI [1,16–81,12]), что свидетельствует о возможном влиянии полиморфизма Arg16Gly на развитие не-

Таблица 1. Распределение частоты генотипов и аллелей полиморфизмов rs1042713 и rs1042714 гена ADRB2 в исследуемых группах (таблица автора)

Table 1. Frequency distribution of genotypes and alleles of polymorphisms rs1042713 and rs1042714 of the ADRB2 gene in the studied groups (author's table)

Гены/SNP	Генотип/ аллель	Частоты аллелей/генотипов		p
		Основная группа (n = 59)	Группа сравнения (n = 102)	
ADRB2 (rs1042713)	Генотипы			0,1262
	Arg16Arg	12/0,20	36/0,35	
	Arg16Gly	29/0,49	43/0,42	
	Gly16Gly	18/0,31	23/0,23	0,047
	Аллели			
	16Arg	53/0,45	115/0,56	
	16Gly	65/0,55	89/0,44	
ADRB2 Gln27Glu (rs1042714)	Генотипы			0,0161
	Gln27Gln	27/0,46	27/0,27	
	Gln27Glu	27/0,46	53/0,52	
	Glu27Glu	5/0,08	22/0,21	0,0045
	Аллели			
	27Gln	81/0,69	107/0,53	
	27Glu	37/0,31	97/0,47	

контролируемой астмы у детей с ожирением (таблица 2).

Ингаляционные агонисты β_2 -адренорецепторов — это лекарственные препараты, которые составляют основу терапии бронхиальной астмы. Их назначают периодически или непрерывно, а также во время обострений заболевания. Есть свидетельства того, что полиморфизмы rs1042713 и rs1042714 изменяют функционирование рецептора, приводя к снижению его регуляции и, таким образом, индуцируя резистентность к действию

β_2 -агонистов. Поэтому прогнозирование реакции на специфическую терапию имеет большое значение при лечении обострений бронхиальной астмы у детей [18]. Однако не все исследователи подтвердили взаимосвязь между генетической изменчивостью ADRB2 и реакцией на ингаляционный β_2 -агонист [19].

По нашим данным, наличие полиморфных вариантов гена ADRB2 имело клиническую реализацию. В частности, дозы ТГКС у детей с БА, ассоциированной с ожирением, достоверно выше, чем

Таблица 2. Частота встречаемости полиморфных вариантов генотипов и аллелей в группах БА и ожирением с контролируемым и неконтролируемым течением (таблица автора)

Table 2. The frequency of polymorphic variants of genotypes and alleles in groups with asthma and obesity with controlled and uncontrolled course (author's table)

Гены/SNP	Генотип/ аллель	Частоты аллелей/генотипов		p
		Основная группа, отсутствие контроля n = 36	Основная группа, контроль n = 23	
ADRB2 Arg16Gly (A46G) (rs1042713)	Генотипы			0,0492
	Arg16Arg	10/0,28	8/0,35	
	Arg16Gly	15/0,42	14/0,61	
	Gly16Gly	11/0,3	1/0,04	0,0397
	Аллели			
	16Arg	35/0,46	30/0,65	
	16Gly	41/0,54	16/0,35	
ADRB2 Gln27Glu (C5318G) (rs1042714)	Генотипы			0,9237
	Gln27Gln	10/0,435	27/0,27	
	Gln27Glu	11/0,478	53/0,52	
	Glu27Glu	2/0,087	22/0,21	0,823
	Аллели			
	27Gln	31/0,674	50/0,694	
27Glu	15/0,326	22/0,306		

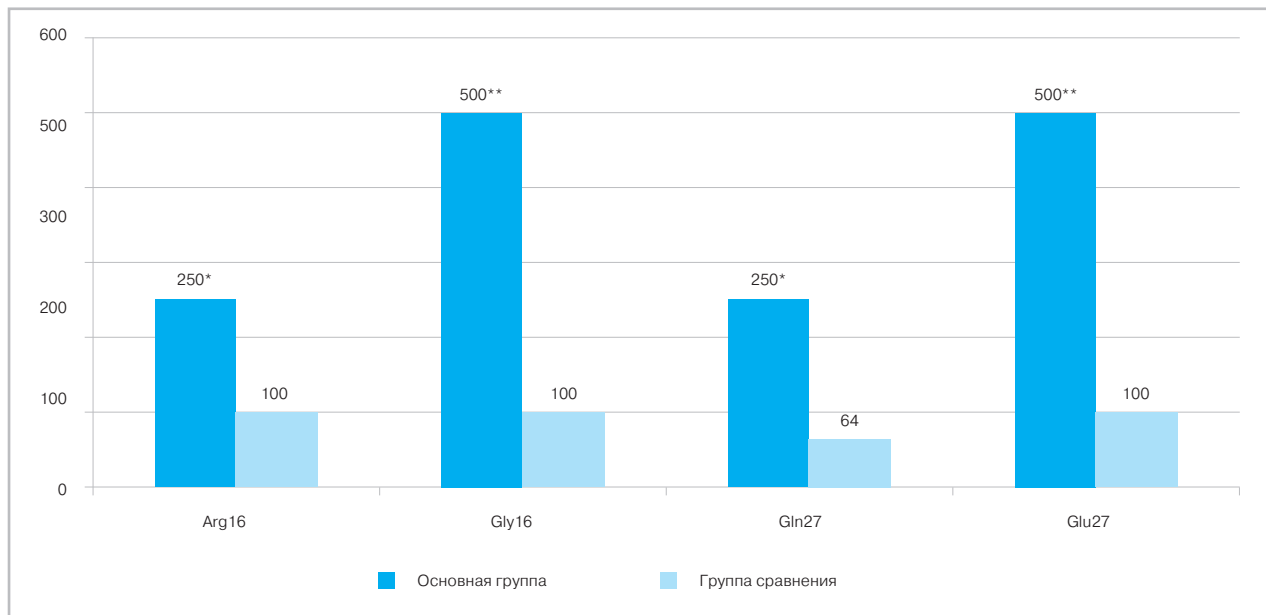


Рис. 1. Дозы топических глюкокортикостероидов (ТГКС) у обследованных групп детей с бронхиальной астмой (рисунок автора)

Fig. 1. Doses of topical glucocorticosteroids (THCS) in the examined groups of children with bronchial asthma (the author's drawing)

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

у пациентов без ожирения (Ме 250 [100–500] мкг/сут. и 100 [0–250] мкг/сут. соответственно, $p = 0,0017$). При этом у детей с БА и ожирением с наличием аллеля 16Gly гена *ADRB2* доза ТГКС была достоверно выше, чем с аллелем 16Arg (Ме 500 [250–750] мкг/сут. и 250 [0–500] мкг/сут. соответственно, $p = 0,0002$), и в сравнении с пациентами с аллелем 16Gly без ожирения (100 [0–250] мкг/сут., $p = 0,0258$) (рисунок 1).

У детей с БА и ожирением с наличием аллеля 27Glu гена *ADRB2* доза ТГКС также была достоверно выше, чем с аллелем 27Gln (Ме 500 [100–750] мкг/сут. и 250 [100–500] мкг/сут. соответственно, $p = 0,0282$), и в сравнении с пациентами с аллелем 27Glu у пациентов без ожирения (100 [0–250] мкг/сут., $p = 0,0317$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В нашем исследовании мы не выявили отличий в распределении частот аллелей и генотипов rs1042713 и rs1042714 гена *ADRB2* у пациентов с БА и в группе контроля. Наличие гомозиготного варианта Gln27Gln обладает протективным эффектом в отношении легкого течения

бронхиальной астмы и скорее протективным — в отношении развития ожирения у больных БА.

Статистически значимые различия в распределении частоты встречаемости полиморфных локусов Arg16Gly и Gln27Glu были выявлены только в группах больных астмой, коморбидной с ожирением. Так, в группе пациентов БА с ожирением аллель 16Gly у гена *ADRB2* выявлялся чаще, чем аллель 16Arg ($p = 0,047$), что позволило рассматривать данный полиморфизм как фактор риска развития ожирения у детей с астмой.

Объем базисной терапии бронхиальной астмы у пациентов с ожирением связан с полиморфизмом генов бета-2-адренорецепторов в 16 (Arg/Gly), 27 (Gln/Glu) положениях, что может являться потенциальным прогностическим маркером реакции на ТГКС у носителей данных генотипов *ADRB2* среди детей, страдающих бронхиальной астмой. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы уточнить влияние этих однонуклеотидных полиморфизмов на течение астмы, выявить их защитные или неблагоприятные эффекты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. [и др.] Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. Пульмонология. 2022; 32 (3): 393–447. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447>.

2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е изд., перераб. и доп. Москва: Оригинал-макет, 2017. 160 с.
3. Уксуменко А.А., Антонюк М.В. Патогенетические аспекты фенотипа бронхиальной астмы, ассоциированной с ожирением. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019; 71: 112–119. https://doi.org/10.12737/article_5c89ab4f8523c5.66345570.
4. 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>
5. Zhao S., Zhang W., Nie X. Association of β 2-adrenergic receptor gene polymorphisms (rs1042713, rs1042714, rs1042711) with asthma risk: a systematic review and updated meta-analysis. BMC Pulm Med. 2019 Nov 7; 19 (1): 202. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0962-z>.
6. Contreras Z.A., Chen Z., Roumeliotaki T. [et al.]. Does early onset asthma increase childhood obesity risk? A pooled analysis of 16 European cohorts. Eur. Respir. J. 2018; 52 (3): 1800504. <https://doi.org/10.1183/13993003.00504-2018>.
7. Косенкова Т.В., Новикова В.П. Бронхиальная астма и ожирение у детей. Механизмы взаимосвязи. Медицина: теория и практика. 2019; 4 (1): 62–83.
8. Белых Н.А., Лебедева И.Н., Пизнюр И.В., Котова П.О., Деева Ю.В. Аллергические заболевания и детское ожирение: есть ли связь? Аллергология и иммунология в педиатрии. 2025; 23 (2): 38–49. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-2-38-49>.
9. de Paiva A.C., Marson F.A., Ribeiro J.D., Bertuzzo C.S. Asthma: Gln27Glu and Arg16Gly polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor gene as risk factor. Allergy Asthma Clin. Immunol. 2014; 10 (1): 8. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-10-8>.
10. Zhang Y.Q., Zhu K.R. The C79G Polymorphism of the β 2-Adrenergic Receptor Gene, ADRB2, and Susceptibility to Pediatric Asthma: Meta-Analysis from Review of the Literature. Med Sci Monit. 2019; 25: 4005–4013 <https://doi.org/10.12659/MSM.913780>.
11. Жданович Е.А., Фурман Е.Г., Пономарёва М.С. [и др.]. Влияние полиморфизмов в гене β 2-адренорецептора (ADRB2) на уровень сопротивления дыхательных путей и тяжесть заболевания у детей с бронхолегочной дисплазией. Вопросы практической педиатрии. 2016; 11 (5): 7–11. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2016-5-7-11>.
12. Валеева Ф.В., Медведева М.С., Киселева, Т.А. [и др.]. Ассоциация полиморфных маркеров rs7903146 *TCF7L2*, rs1042714 *ADRB2* с изменением жирового компонента тела пациентов при различных вариантах терапии ранних нарушений углеводного обмена. Ожирение и метаболизм. 2022; 19 (1): 7–18. <https://doi.org/10.14341/omet12807>.
13. Молостова Т.Н. Генетические различия β 2-адренорецепторов и их клиническое значение. Практическая пульмонология. 2017; 2: 63–69.
14. Mohamed-Hussein A.A.R., Sayed S.S., Eldien H.M.S. [et al.]. Beta 2 Adrenergic Receptor Genetic Polymorphisms in Bronchial Asthma: Relationship to Disease Risk, Severity, and Treatment Response. Lung. 2018; 196: 673–680. <https://doi.org/10.1007/s00408-018-0153-3>.
15. Global strategy for Asthma Management and Prevention 2018. 162 с. URL: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/GINA-2018-full-report_-final-_wms.pdf. (05.10.2018)
16. Клинические рекомендации «Бронхиальная астма». Министерство здравоохранения Российской Федерации. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf
17. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение ожирения у детей и подростков». М.: Российская ассоциация эндокринологов, 2020. 58 с.
18. Мдинарадзе Д.С., Козлов И.Б., Павлова К.С. [и др.]. Анализ ассоциации полиморфных вариантов гена ADRB2 с ответом на β 2-агонисты у пациентов с редким типом бронхиальной астмы. Вестник РГМУ. 2020; 6: 7. <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2020.083>.
19. Савельева О.Н., Карунас А.С., Федорова Ю.Ю. [и др.]. Роль полиморфных вариантов гена β 2-адренергического рецептора (ADRB2) в развитии и течении бронхиальной астмы. Медицинский вестник Башкортостана. 2018; 13 (5): 69–75.

REFERENCES

1. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. [et al.]. Federal guidelines on diagnosis and treatment of bronchial asthma. Pul'monologiya. 2022; 32 (3): 393–447. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447>.
2. National program “Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention”. 5th ed., revised and added. Moscow: Original-maket, 2017. 160 p. (in Russ.).
3. Uksumenko A.A., Antonjuk M.V. Pathogenetic aspects of the phenotype of bronchial asthma associated with obesity. Bjulleten' fiziologii i patologii dyhanija. 2019; 71: 112–119. (In Russ.) https://doi.org/10.12737/article_5c89ab4f8523c5.66345570.

4. Yacheykina N.A., Alimova I.L., Plutenko E.V. Features of the course of bronchial asthma in obese children. *Vestnik Smolenskoy Gosudarstvennoy Medicinskoy Akademii*. 2021; 20 (2): 188–195. (In Russ.) <https://doi.org/10.37903/vsgma.2021.2.26>.
5. Zhao S., Zhang W., Nie X. Association of β 2-adrenergic receptor gene polymorphisms (rs1042713, rs1042714, rs1042711) with asthma risk: a systematic review and updated meta-analysis. *BMC Pulm. Med.* 2019; 19 (1): 202. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0962-z>.
6. Contreras Z.A., Chen Z., Roumeliotaki T. [et al.]. Does early onset asthma increase childhood obesity risk? A pooled analysis of 16 European cohorts. *Eur. Respir. J.* 2018; 52 (3): 1800504. <https://doi.org/10.1183/13993003.00504-2018>.
7. Kosenkova T.V., Novikova V.P. Bronchial asthma and obesity in children. Mechanisms of interrelation. *Medicine: theory and practice*. 2019; 4 (1): 62–83. (In Russ.)
8. Belykh N.A., Lebedeva I.N., Piznyur I.V. [et al.]. Allergic diseases and childhood obesity: is there a relationship? *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2025; 23 (2): 38–49. (In Russ.). <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-2-38-49>.
9. de Paiva A.C., Marson F.A., Ribeiro J.D., Bertuzzo C.S. Asthma: Gln27Glu and Arg16Gly polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor gene as risk factor. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2014; 10(1): 8. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-10-8>.
10. Zhang Y.Q., Zhu K.R. The C79G Polymorphism of the β 2-Adrenergic Receptor Gene, ADRB2, and Susceptibility to Pediatric Asthma: Meta-Analysis from Review of the Literature. *Med. Sci Monit.* 2019; 25: 4005–4013 <https://doi.org/10.12659/MSM.913780>.
11. Zhdanovich E.A., Furman E.G., Ponomareva M.S. [et al.]. Influence of polymorphisms in the β 2-adrenoreceptor gene (ADRB2) on the level of airway resistance and severity of disease in children with bronchopulmonary dysplasia. *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2016; 11 (5): 7–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2016-5-7-11>.
12. Valeeva F.V., Medvedeva M.S., Kiseleva T.A. [et al.]. Association of rs7903146 *TCF7L2*, rs1042714 *ADRB2* with the changes in body fat mass in different types of therapy of early carbohydrate metabolism disorders. *Obesity and metabolism*. 2022; 19 (1): 7–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet12807>.
13. Molostova T.N. Genetic Variability of β 2-adrenoreceptors and its Clinical Importance. *Practical pulmonology*. 2017; 2: 63–69. (In Russ.)
14. Mohamed-Hussein A.A.R., Sayed S.S., Eldien H.M.S. [et al.]. Beta 2 Adrenergic Receptor Genetic Polymorphisms in Bronchial Asthma: Relationship to Disease Risk, Severity, and Treatment Response. *Lung*. 2018; 196: 673–680. <https://doi.org/10.1007/s00408-018-0153-3>.
15. Global strategy for Asthma Management and Prevention 2018. 162 c. URL: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/GINA-2018-full-report_-final_-wms.pdf. (05.10.2018)
16. Clinical recommendations “Bronchial asthma”. Ministry of Health of the Russian Federation. Access mode: http://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf. (In Russ.)
17. Clinical recommendations “Diagnosis and Treatment of Obesity in Children and Adolescents”. M.: Russian Association of Endocrinologists, 2020. 58 p. (In Russ.)
18. Mdinaradze D.S., Kozlov I.B., Pavlova K.S. [et al.]. Analysis of the polymorphic variants of ADRB2 gene association with the β 2-agonists response in patients with a rare theratype of asthma. *Vestnik RGMU.ru* 2020; 6: 7 p. (In Russ.) <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2020.083>.
19. Savelieva O.N., Karunas A.S., Fedorova Yu.Yu., E.K. Khusnutdinova [et al.]. The role of β 2-adrenergic receptor gene (ADRB2) polymorphisms in asthma. *Medical Vestnik of Bashkortostan*. 2018; 13 (5): 69–75. (In Russ.)

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки.

FUNDING SOURCES

The authors declare no sponsorship.

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

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

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

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

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.

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.

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

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ И СОГЛАСИЕ НА УЧАСТИЕ

Дизайн исследования одобрен решением Локального этического комитета Хабаровского филиала ДНЦ ФПД — НИИ ОМД (протокол № 7 от 20.11.2018). Получено информированное согласие родителей и (или) законных представителей каждого ребенка на включение в изучаемую группу.

ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE

The design of the study was approved by the decision of the Local Ethics Committee of the *Khabarovsk Branch of the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration — Research Institute of Maternity and Childhood Protection* (Protocol No. 7 dated 11/20/2018). The informed consent of the parents and/or legal representatives of each child to be included in the study group has been obtained.

Клиническая эффективность сублингвальных таблеток для аллерген-специфической иммунотерапии «Антиполлин» при аллергическом рините, вызванном пылью березы

RAR — научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-94-114>

УДК 616-022.8

Дата поступления: 15.07.2025

Дата принятия: 06.09.2025

Дата публикации: 18.09.2025

Масальский С. С.^{1,2}, Смолкин Ю. С.^{2,4}, Молочкова А. Н.², Попович А. М.³

¹ Московский медицинский университет «Реавиз», 125466, г. Москва, ул. Соколово-Мещерская, 29, Россия

² ООО «НККЦ аллергологии и иммунологии», Москва, 117513, ул. Островитянова, 6, Россия

³ Клиника молекулярной диагностики MD, г. Санкт-Петербург, ул. Оптиков, 45, корп. 1, Россия

⁴ Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, 125371, г. Москва, Волоколамское ш., 91, Россия

Масальский Сергей Сергеевич — к. м. н., доцент кафедры клинической медицины Медицинского университета «Реавиз», ORCID ID: 0000-0002-2048-5709, e-mail: masalsky@live.com.

Смолкин Юрий Соломонович — д. м. н., профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, ORCID ID: 0000-0001-7876-6258, e-mail: smolkin@alerg.ru.

Молочкова Александра Николаевна — врач аллерголог-иммунолог ООО «НККЦ аллергологии и иммунологии», e-mail: molochkovaaleksandra674@gmail.com.

Попович Алексей Михайлович — к. м. н., врач аллерголог-иммунолог Клиники молекулярной диагностики MD, ORCID ID: 0009-0001-5541-1654, e-mail: dr.alexey-popovich@yandex.ru.

Введение. Сублингвальная иммунотерапия проводится аллергенами, содержащими неодинаковое количество антигена. Схемы применения отличаются у разных производителей. Исследуется «Антиполлин» — низкодозовые сублингвальные таблетки аллергена березы 0,1–1000 PNU в сочетании с аскорбиновой кислотой.

Материалы и методы. Открытое, сравнительное нерандомизированное исследование (n = 52) эффективности сублингвальных таблеток березы 1000 PNU в зависимости от концентрации пыльцы, применяемых по предсезонно-сезонной схеме при сезонном аллергическом рините. Дополнительно определена аллергенность таблеток путем сравнения с раствором с известными показателями.

Результаты. Аллергенность раствора установлена проведением прик-тестов у 40 пациентов раствором 1000 PNU/мл. Медианный диаметр папулы составил 4 [3; 5] мм, что соответствует около 50 000 ЕАА (единиц аллергенной активности, принятых в России). Суммарная курсовая доза составила 24 667 PNU (половина была получена до пика сезона), из них за 42 дня — 667 PNU, с 43 по 66 день и 67–90 день — по 12 000 PNU.

В период цветения березы (28.04 – 11.05.2025) отмечались среднегодовые концентрации пыльцы 1000–2500 в м³. В группе лечения общая оценка ВАШ ринита в группе «Антиполлин» была достоверно ниже, чем в группе контроля (2 [1; 5] vs 7 [4; 8] баллов, p < 0,001). Общая оценка симптомов и медикаментов TCS в группе лечения была значимо ниже с высокой достоверностью (p = 0,001): 12,7 [8,3; 18,1] vs 22,8 [17,0; 28,3] балла.

В пиковое цветение (21–27.04.2025) концентрация пыльцы достигала 14 500 зерен в м³. В группе «Антиполлин» ВАШ симптомов ринита была 5 [3; 6,5] против 7 [5; 8] в группе контроля, p < 0,01. TCS смогла показать недостаточную достоверность различий: 22,3 [11,6; 22,8] vs 23,0 [17,0; 28,4], (p = 0,12).

В период цветения ольхи, когда концентрация пыльцы была низкая, усредненная за неделю медиана TCS в исследуемой группе «Антиполлин» была ниже, чем в контрольной 10,6 [5,9; 14,1] vs 14,9 [14,7; 19,4] (p = 0,01). Назальные и конъюнктивальные симптомы 6 vs 9 баллов достоверно отличались (p < 0,05). Оценка медикаментов имела тренд к различиям 3,43 vs 9,71 (p = 0,07). Уровень симптомов, оцененный по ВАШ, был на 50% меньше, чем в группе контроля. Назальные жалобы показали разницу медиан в 30% (3 vs 6 баллов), конъюнктивальные — 33% (3,5 vs 5), достоверность не смогла достигнуть значимого уровня и колебалась 0,06–0,12.

Заключение. Таблетированный аллерген березы + аскорбиновая кислота имел достаточную аллергенность и был достаточно эффективен в условиях концентраций пыльцы близких к среднегодовым, когда уровень жалоб и количество потребляемых медикаментов был достаточным для анализа. После 1 курса терапии пиковые концентрации пыльцы вызывали симптомы в группе лечения, сходные с группой контроля. Вероятно, необходимы более длительные курсы поддерживающей терапии пылью березы.

Ключевые слова: АСИТ, аллерген-специфическая иммунотерапия, аллергический ринит, антиполлин

Для корреспонденции:

Масальский Сергей Сергеевич, кандидат медицинских наук, врач аллерголог-иммунолог ООО «НККЦ аллергологии и иммунологии», ответственный секретарь Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России.

Адрес: 117513, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, д. 6.

E-mail: masalskysergey@yandex.ru

For correspondence:

Sergey S. Masalskiy, candidate of science, Executive Secretary of Association Pediatric Allergist and Immunologist Russia (APAIR), allergist-immunologist of Scientific-Clinical Consultative Center of Allergology and Immunology.

Address: 6 Ostrovityanova st., 117513, Moscow, Russia.

E-mail: masalskysergey@yandex.ru

Конфликт интересов:

Смолкин Ю. С., Масальский С. С. — члены редакционной коллегии, авторы заверяют, что статья прошла все этапы рецензирования.

Для цитирования: Масальский С. С., Смолкин Ю. С., Молочкова А. Н., Попович А. М. Клиническая эффективность сублингвальных таблеток для аллерген-специфической иммунотерапии «Антиполлин» при аллергическом рините, вызванном пылью березы. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2025; 23 (3): 94–114. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-94-114>

Efficacy of the sublingual tablets for allergen-specific immunotherapy «Antypollin» in the treatment of allergic rhinitis caused by birch pollen

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-94-114>

Date of receipt: 15.07.2025

Date of acceptance: 06.09.2025

Date of publication: 18.09.2025

Sergey S. Masalskiy^{1,2}, Yuri S. Smolkin^{2,4}, Aleksandra N. Molochkova², Alexey M. Popovich³

¹ Moscow Medical University “Reaviz”, 29 Sokolovo-Meshcherskaya st., 125466, Moscow, Russia

² Scientific-Clinical Consultative Center of Allergology and Immunology, 6 Ostrovityanova st., 117513, Moscow, Russia

³ Clinic of Molecular Diagnostics MD, St. Petersburg, 45 Optikov st., bldg. 1, Russia

⁴ Academy of Postgraduate Education under FSBI FSCC of FMBA of Russia, 91 Volokolamskoe highway, 125371, Moscow, Russia

Sergey Sergeevich Masalskiy — Cand. Sci., Associate Professor of the Department of Clinical Medicine, Moscow Medical University “Reaviz”, ORCID ID: 0000-0002-2048-5709, e-mail: masalsky@live.com.

Yuri Solomonovich Smolkin — Doc. Sci., Professor of Department of Clinical Immunology and Allergology of Academy of Postgraduate Education under FSBI FSCC of FMBA of Russia, ORCID ID: 0000-0001-7876-6258, smolkin@alerg.ru.

Aleksandra Nicolaevna Molochkova — allergist of Scientific-Clinical Consultative Center of Allergology and Immunology, e-mail: molochkovaaleksandra674@gmail.com.

Alexey Mikhailovich Popovich — Cand. Sci., allergist of Molecular Diagnostics clinic MD, ORCID ID: 0009-0001-5541-1654, e-mail: dr.alexey-popovich@yandex.ru.

Introduction. Sublingual immunotherapy is administered using allergens that contain varying amounts of antigen. Different manufacturers employ distinct application regimens. The study investigates the efficacy of “Antypollin”, a low-dose sublingual tablet containing birch allergen 0.1–1000 PNU combined with ascorbic acid.

Materials and Methods. An open-label, comparative non-randomized trial was conducted involving 52 participants. We evaluated the effectiveness of sublingual tablets of birch pollen extract (1000 PNU) in relation to seasonal variations in pollen concentrations when used according to pre-seasonal–seasonal protocols for patients with seasonal allergic rhinitis. Additionally, the allergenic potency of these tablets was assessed by comparing them with solutions having known characteristics.

Results. Allergenicity testing was performed on 40 subjects using prick tests with a solution of 1000 PNU/mL, resulting in an average papule diameter of 4 [IQR: 3–5] mm. This corresponded to approximately 50,000 EAA (Russian Unit of allergen activity). Total cumulative dose over the course amounted to 24,667 PNU, with half being administered prior to peak season onset. Specifically, within the first 42 days, 667 PNU were delivered, followed by two phases from day 43 to 66 and again from day 67 to 90, each providing 12,000 PNU.

During the birch pollen period between April 28th and May 11th, 2025, annual mean pollen concentrations ranged from 1000 to 2500 grains per cubic meter. In the treatment group receiving Antypollin tablets, the Visual Analog Scale (VAS) score for rhinitis symptoms showed significantly lower values compared to controls (median VAS scores: 2 [IQR: 1–5] versus 7 [IQR: 4–8]; $p < 0.001$). Similarly, the total symptom-medication score (TCS) demonstrated significant improvement ($p = 0.001$), with median values of 12.7 [IQR: 8.3–18.1] versus 22.8 [IQR: 17.0–28.3].

At peak pollen period (April 21–27th, 2025), pollen levels reached up to 14,500 grains per cubic meter. During this phase, while VAS symptom scores remained statistically different (5 [IQR: 3–6.5] vs. 7 [IQR: 5–8]; $p < 0.01$), the TCS did not achieve statistical significance (88%; median difference: 22.3 [IQR: 11.6–22.8] vs. 23.0 [IQR: 17.0–28.4]; $p = 0.12$).

In contrast, during alder flowering periods characterized by lower pollen concentrations, weekly averaged median TCS scores in the Antypollin group were significantly reduced compared to control groups (10.6 [IQR: 5.9–14.1] vs. 14.9 [IQR: 14.7–19.4]; $p = 0.01$). Nasal and conjunctival symptoms differed markedly (6 vs. 9; $p < 0.05$), although medication usage only trended toward differences (3.43 vs. 9.71; $p = 0.07$). Symptom severity, measured via VAS, was halved relative to controls. Nasal complaints exhibited a 30% reduction in median values (3 vs. 6), whereas ocular symptoms decreased by 33% (3.5 vs. 5), though these results did not reach statistical significance (p ranging from 0.06 to 0.12).

Conclusion. The study demonstrated that birch pollen tablets combined with ascorbic acid exhibit sufficient allergenicity and serve as an effective therapeutic agent under conditions where pollen concentrations approximate annual average levels. Patient complaint rates and medication consumption should be adequate for analysis of efficacy. After completing the first course of therapy, it was observed that high pollen concentrations elicit similar clinical manifestations in both the treatment and control groups. This indicates insufficient therapeutic effect following a single course. It is likely that more prolonged courses of maintenance therapy will be required to achieve sustainable immunotherapeutic outcomes.

Keywords: ASIT, allergen-specific immunotherapy, allergic rhinitis, antypollin

Conflict of interest:

Smolkin Y. S., Masalsky S. S. — members of the editorial board, the authors assure that the article has passed all the stages of review.

For citation: Masalskiy S.S., Smolkin Yu. S., Molochkova A.N., Popovich A.M. Efficacy of the sublingual tablets for allergen-specific immunotherapy «Antypollin» in the treatment of allergic rhinitis caused by birch pollen. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2025; 23 (3): 94 -114. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-94-114>

Список сокращений/List of abbreviations:

АДАИР:	ассоциация детских аллергологов и иммунологов России
АР:	аллергический ринит
АСИТ:	аллерген-специфическая иммунотерапия
БА:	бронхиальная астма
ВАШ:	визуальная аналоговая шкала
ГП № 5:	Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская поликлиника № 5 Департамента здравоохранения города Москвы»
ЕАА:	единицы аллергенной активности
КР:	клинические рекомендации
НKKЦ аллергологии и иммунологии:	Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии, г. Москва
ПКИТ:	подкожная иммунотерапия
СЛИТ:	сублингвальная иммунотерапия
CSMS (combined symptom and medication scores):	комбинированная шкала оценки симптомов и медикаментов
dMS (daily medication score):	шкала ежедневная оценки приема лекарств
dSS (daily symptom score):	шкала ежедневной оценки симптомов
ЕААЦИ:	Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии
MAD:	среднее медианное отклонение.
Me:	медиана
PNU:	единица белкового азота
Q1; Q3:	первый и третий квартили, соответствующие 25 и 75%. iQR — межквартильный диапазон от 1 до 3 квартиля
RQLQ (Rhinoconjunctivitis Quality of life Questionnaire):	опросник качества жизни при риноконъюнктивите
sIgE (specific IgE):	специфические иммуноглобулины Е
TCS (total symptom score):	балльная шкала общих симптомов
tIgE (total IgE):	общий уровень иммуноглобулина Е в крови
VAS (ВАШ):	визуальная аналоговая шкала

ВВЕДЕНИЕ

С каждым годом во всем мире растет число заболеваний, вызванных пылью растений, таких как аллергический риноконъюнктивит, атопическая

бронхиальная астма [1]. В 2024 году авторами настоящей работы получены данные об омоложении проявлений аллергического ринита (АР) у детей до 3 лет в России. Симптомы АР встречаются у паци-

ентов с установленным диагнозом бронхиальной астмы и пищевой аллергией в 2–3 раза чаще, чем это фиксируется в медицинской документации [2, 3]. Гиперчувствительность к пыльце растений значительно ограничивает жизнь пациента в сезон пыления, вызывает потребность в приеме большого количества медикаментов. В пиковое цветение, когда выбрасывается максимальное количество пыльцы, эффективность лекарственной терапии снижается, и пациенты чаще госпитализируются и обращаются за экстренной помощью [4].

Изученным и эффективным способом лечения ринита и астмы является аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ). Международные общества и эксперты Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР) признают ее основным способом лечения IgE-опосредованных аллергических состояний [5]. Основная цель АСИТ заключается в индукции специфической гипосенсибилизации организма пациента к определенному набору аллергенов, что приводит к снижению тяжести клинических симптомов заболевания, уменьшению зависимости от медикаментозной терапии и улучшению общего состояния здоровья [6].

Применение терапевтических аллергенов способствует формированию толерантности через активацию клеточно-гуморальных механизмов, что в конечном счете приводит к образованию популяции Т- и В-клеток, подавляющих, но не уничтожающих IgE-продуцирующие клетки [7]. Ключевыми элементами АСИТ является активация толерантных дендритных клеток, а также индукция регуляторных Т- и В-клеток, вырабатывающих ИЛ-10, угнетающего аллергическое воспаление [8]. Концентрация аллергенного белка, необходимая ранее для инициации клинических симптомов, становится недостаточной при естественной экспозиции аллергена в большинство недель пыления. При сезонном АР (САР) важно, что концентрация пыльцы существенно меняется в течение нескольких недель одного сезона и вполне закономерно, что пациенты испытывают разное количество симптомов в течение палинации [9].

Оценка толерантного потенциала клеток является довольно нетривиальной задачей, но в практике принято использовать простые сывороточные маркеры. Индуцированные аллергенами клеточные популяции синтезируют доступные для определения медиаторы, способные модифицировать иммунную реакцию. Наиболее часто используют оценку про-

дукции блокирующих антител класса IgG4 и активационных рецепторов базофилов [10]. Определение маркеров рекомендовано для клинических исследований позиционной статьей Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии [11], но не является обязательным в рутинной практике, и большинство врачей его не назначают. Актуальные клинические рекомендации не настаивают на определении IgG4 в качестве маркера соблюдения режима лечения. Соотношения sIgE/tIgE и IgE-FAB рассматриваются как потенциальные суррогатные биомаркеры эффективности АСИТ в научной литературе [12]. Иммунологическая толерантность к аллергену должна проявляться повышением порога реакции и уменьшением клинических симптомов после контакта с аллергеном. Данная статья является первой из двух частей в публикации результатов нашей работы, и в ней мы сосредоточимся на клинических маркерах эффективности, а иммунологические показатели будут представлены в следующей статье.

Клинические критерии эффективности АСИТ и оценка симптомов

Основным критерием эффективности лечения признается изменение степени тяжести заболевания, уменьшение симптомов при контакте с аллергеном. Руководство Европейской ассоциации по АСИТ рекомендует считать эффективной 20%-ю разницу в изменении клинической симптоматики [6]. Уровни пыления в разных регионах могут быть различны, ежегодное пыление растений значительно отличается, а также показано, что от количества пыльцы зависит тяжесть симптоматики и уровень ежегодного прироста IgE [13]. С разной концентрацией пыльцы связана достаточно изменяющаяся эффективность АСИТ в течение длинного периода цветения, а также появление жалоб в местах максимальной концентрации пыльцы — парках, за городом. Для наиболее достоверной оценки влияния АСИТ в научных исследованиях используют провокационные тесты и экспозиционные камеры, в которых возможно проследить симптоматику на стабильные фиксированные концентрации аллергена [14]. В реальной практике ежегодно изменяющиеся условия пыления делают сложным прямые сравнения эффективности лечебных аллергенов, исследованных в неодинаковых клинических центрах или в разные сезоны.

Нам представляется целесообразным оценка эффективности АСИТ в зависимости от концен-

трации пыльцевых зерен в воздухе: в начале цветения, в пиковый период максимальной концентрации пыльцы в воздухе и в период времени, когда уровни цветения соответствуют среднегодовым. Для объективной оценки проявлений авторам рекомендовано использовать валидированные количественные методы оценки симптомов с помощью индексов и оценочных шкал, что поддерживается экспертным сообществом [15].

Для уменьшения субъективизации жалоб в исследовании изучено динамическое изменение результатов, измеренных с помощью специализированных стандартизованных опросников симптомов заболевания и медикаментозной терапии, а также посредством ВАШ (визуальная аналоговая шкала) и подсчета «плохих» дней. Шкала 10-балльной системы оценки признака (ВАШ) симптомов ринита рекомендована КР МЗ и руководством ARIA для оценки тяжести течения и выбора объема получаемой терапии до начала лечения и в ходе сезона [16]. Жалобы, соответствующие уровню ВАШ ≥ 5 признаются среднетяжелыми и тяжелыми, менее 5 — легкими. Для оценки состояния возможно использовать ВАШ «посимптомно», но это требует большого объема сравнений и возможна разнонаправленная динамика проявлений. Для решения используют комбинированные оценки — сумму результатов оценок всех симптомов пациента.

Важным способом оценки состояния пациентов является качество жизни. Экспертами ЕААСИ рекомендовано использование валидированного опросника RQLQ у пациентов с АСИТ [17,18]. В педиатрии используют адаптированную версию указанного опросника [19]. Качество жизни коррелирует с более доступными и простыми методами оценки с использованием 10-балльной ВАШ и комбинированными оценками симптомов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнить эффективность биологически активной добавки «Антиполлин береза повислая» содержащей пыльцу березы в сочетании с аскорбиновой кислотой и предназначенной для проведения сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии (СЛИТ) на течение аллергического ринита (АР) в сравнении с отсутствием лечения в сезон цветения, а также дополнительно оценить аллергенность, безопасность и переносимость препарата, принимаемого предсезонно и в сезон цветения с помощью клинических и иммунологических показателей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Характеристика исследования. Двухцентровое, сравнительное, открытое нерандомизированное продленное исследование с контрольной группой. Количество участников $n = 52$.

Исследование проводилось на базе 3 медицинских учреждений в Москве (2) и Санкт-Петербурге (1): НККЦ аллергологии и иммунологии «Городская поликлиника № 5 Департамента здравоохранения города Москвы» и Клинике молекулярной диагностики MD.

Критерии включения: аллергический ринит с проявлениями в период апрель-май ≥ 2 сезонов, подтвержденная лабораторно и клинически сенсibilизация к пыльце березы, возраст детей старше 5 лет, подписанное добровольное информированное согласие пациентов (или родителей пациентов, если пациенты — дети) на участие в исследовании. Критерии исключения: обострение хронического заболевания, ранняя проведенная аллерген-специфическая иммунотерапия. Пациенты с сопутствующей бронхиальной астмой и полисенсibilизацией к бытовым и эпителиальным аллергенам в исследование включались.

Контрольная группа — пациенты с аллергическим ринитом, обратившиеся в период палинации деревьев за медицинской помощью в НККЦ аллергологии и иммунологии и ГП № 5 г. Москвы.

Тяжесть ринита устанавливалась ретроспективно, исходя из максимальной медикаментозной терапии, которую пациенты принимали ранее. Для пациентов, которые контролировались антигистаминными или антилейкотриеновыми препаратами, устанавливалась легкая степень АР; если контроль достигался 2 препаратами или требовал ИГКС — средняя степень тяжести АР; при сохранении симптоматики на комбинированной терапии ринит оценивался как тяжелый.

Используемые опросники. Пациенты проходили анкетирование самостоятельно онлайн, еженедельно, предварительно пройдя инструктаж в клинике. В течение сезона были доступны информационные видеоматериалы с объяснением методики прохождения анкеты. С 10 марта по 20 мая 2025 года родители пациентов еженедельно заполняли онлайн-анкеты для оценки симптомов аллергического ринита и качества жизни. Визуальная аналоговая шкала была порядковой и состояла из 10 баллов, где 0 баллов — все хоро-

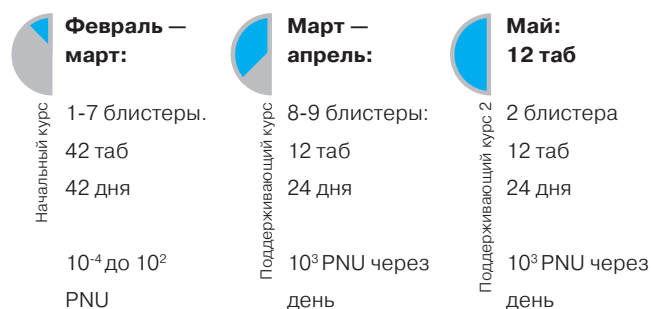


Рис. 1. Временной график приема препарата «Антиполлин береза повислая» в 2025 году (рис. авторов)

Fig. 1. The time schedule for taking the drug "Antipollin hanging birch" in 2025 (authors' ill.)

шо, аллергия не влияет на жизнь и здоровье; 10 баллов — ужасно, невыносимо, невозможно полностью осуществлять свои жизненные функции.

Для комбинированной оценки симптомов и медикаментозной терапии использовалась модифицированная шкала CSMS, рекомендованная EAACI [20]. TCS — общий суммарный балл при аллергическом риноконъюнктивите представляет собой сумму баллов за симптомы и прием лекарств (то есть общий суммарный балл за день = баллы за симптомы DSS + баллы за прием лекарств DMS) и может принимать значения от 0 до 38, и TCS хорошо валидирована в зависимости от уровня пыльцы и в отличие от CSMS обладает большей статистической мощностью [21] [22]. DSS ринита оценивает 6 симптомов риноконъюнктивита (18 баллов максимум / 6 симптомов). Возможен учет DSS астмы и, опционально, 4 симптома астмы (12 max / 4 симптома). Симптомы оценивались в среднем за неделю. Каждый признак принимал значения: 0 = отсутствие симптомов; 1 = легкие симптомы (признак/симптом явно присутствует, но минимально осознается; легко переносится); 2 = умеренные симптомы (определенное осознание признака/симптома, который беспокоит, но переносится); 3 = тяжелые симптомы (признак/симптом, который трудно переносить; вызывает помехи в повседневной жизни и/или во сне).

DMS — оценка медикаментов в расчете на сутки: пероральные антигистаминные — 6 баллов, антигистаминные в глаза — 6 баллов, интраназальные стероиды — 8 баллов. Собиралась информация о количестве дней в неделю, в которые использовались медикаменты, после вычислялся средний балл за неделю. Оценка ежедневного приема лекарств при аллергическом риноконъюнктивите (DMS) рассчитывается по системе, представленной в приложении, и принимает значения

от 0 до 20 (максимально допустимое количество лекарств для экстренной помощи в день).

В качестве пациент-ориентированного показателя использовали количество «плохих» дней в неделю. Определение и критерии таких дней пациенту не давали, пациенты указывали свои субъективные ощущения.

Сенсибилизация подтверждалась методом прик-тестирования. Пациентам проведены кожные prick-тесты со стандартизированными водно-солевыми экстрактами пыльцы березы, ольхи, тимopheвки, полыни, эпителием кошки, домашней пыли, производства компании «Микроген», Россия. Положительной пробой считалось кожная реакция в виде волдыря более 3 мм.

Аллергенность. Для оценки аллергенности препарата дополнительно были проведены prick-тесты с раствором препарата «Антиполлин», приготовленными ex tempore: использовались таблетка таблетированного аллергена дозировкой 1000 PNU на 1 мл разводящей жидкости производства «Микроген». Измерялось два диаметра папулы, образовавшейся в результате проведения кожной пробы, и высчитывалось среднее значение.

Данные о цветении в Москве получены с помощью интернет-сервиса «Аллерготоп» (<https://allergotop.com/>), план «эксперт», позволяющий с помощью пылевых ловушек и лабораторного анализа биологических образцов отслеживать суточные концентрации пыльцы (ед. зерен / м³) в составе аллергенов в воздухе.

Статистический анализ проведен с помощью свободного программного обеспечения JASP 0.95 [23]. Нормальность распределения проверялась с помощью Критерия Шапиро — Уилка, в случае неравномерного распределения для описания средних использовалась медиана с медианным абсолютным отклонением ($Me \pm MAD$), указывались границы 1-го и 3-го квартилей [Q1; Q3] или IQR, сравнение медиан — тест Манна — Уитни, размер эффекта оценен в процентах и с помощью ранговой (rank-biserial) корреляции с колебаниями от -1 до 1. Размер эффекта: 0,2 — маленький, 0,5 — средний, 0,8 — большой.

Порядок приема препарата «Антиполлин береза повислая» в рамках дизайна исследования представлен на рисунке 1.

Таблица 1. Суммарные дозы «Антиполлин береза повислая», получаемые в различные этапы терапии (табл. авторов)
Table 1. Total doses of Antypollin, received at the different stages of therapy (authors' table)

Период, дни Period, days	№, блистер No., blister	Дозировка, PNU Dosage, PNU	Доза за период, PNU Dose per period, PNU
30	1–5	10^{-4} — 1	6,7
12	6–7	10^0 — 10^2	660
24	8–9	10^3	12 000
24	10–11	10^3	12 000
всего — 90 дней total			всего 24 667 total

Вмешательство

Все пациенты получали препарат «Антиполлин береза повислая» согласно инструкции по применению. Инициация проходила в амбулаторных условиях в присутствии врача, далее пациенты получали письменные инструкции по регистрации нежелательных явлений, схему приема и были предупреждены о возможных побочных реакциях и ситуациях, при которых необходимо прервать прием препарата и немедленно связаться с врачом.

Пациенты получали пыльцу березы сублингвально: 54 таблетки (основной курс) и 12 таблеток (поддерживающий курс). Терапию начинали с таблеток, содержащих 0,0001 PNU (единиц белкового азота), каждые 6 дней увеличивая количество вводимого аллергена в 10 раз. Блистеры № 1–7 принимались ежедневно, блистеры № 8–9 — через день. Поддерживающий курс состоял из 12 таблеток с концентрацией 1000 PNU, которые надо было принимать через день. Суммарная доза за курс — 24,7 тыс. PNU. Схема приема представлена в таблице 1. Из таблицы видно, что основная лечебная доза принимается после 42-го дня от начала приема, что требует планирования назначения препарата. Последние 48 дней в нашем исследовании совпали с периодом цветения березы. Визиты и забор крови осуществлялись на 0, 66 и 90-й дни терапии. Анкеты симптомов заполнялись еженедельно.

Методика приема: таблетка закладывается под язык и держится во рту до полного растворения, но не запивается водой. Время растворения под языком составляло около 4–6 минут. Терапия начиналась за 5–8 недель до цветения и продолжалась в сезон цветения.

Отличия от схемы, предложенной производителем

Лист-вкладыш содержит информацию о возможности приема препарата в дозе 1000 PNU из основной коробки через 1–2 дня. Для унификации пациенты принимали 1000 PNU строго через день. Поддерживающие таблетки производитель рекомендует ис-

пользовать 1 раз в неделю, в исследовании препарат использовался через день, т.е. 3 раза в неделю.

Цветение

Палинация растений является непостоянной величиной и неодинаковой в разные сезоны. Внутри одного сезона уровень пыльцы зависит от погоды, температуры воздуха, силы ветра и количества растений, произрастающих рядом с пациентом. В Москве измерение концентрации пыльцы проводится на Воробьевых горах в здании Московского государственного университета, что не может полностью отражать уровни пыления на территории всей московской агломерации, но дает примерное представление о том, когда в воздухе определяется максимальная концентрация пыльцы.

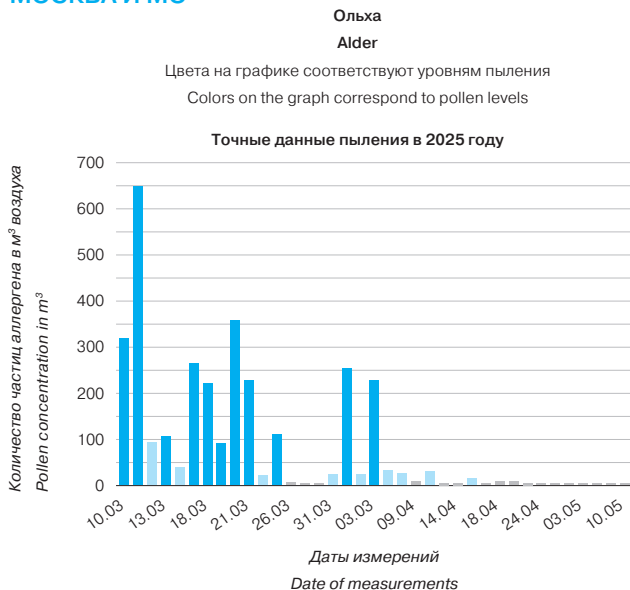
В 2025 году отмечались сложные климатические условия, что повлекло изменения в характере цветения: отмечалось раннее начало пыления позднцветущих деревьев — в период 8–21 марта дебютировала палинация ольхи с максимумом 750 ед./м³.

В период 9–19 апреля наблюдались минимальные значения (приближающиеся к нулю) концентрации пыльцы, связанные с дождливой и снежной погодой. В этот период жалобы и симптомы у пациентов практически отсутствовали.

20 апреля 2025 года на фоне повышения температуры воздуха произошел выброс пыльцы березы — до 15 000 зерен в м³, и в течение недели отмечались аномально высокие ее концентрации до значений >2500 зерен в м³. Данные значения концентрации пыльцы оценены как пиковые, значительно превышающие средние сезонные значения. В период 20–28 апреля наблюдалась максимальная клиническая симптоматика и пациенты получали большой объем медикаментозной терапии, которая не могла быть прекращена.

В период между датами 1 мая и 15–20 мая отмечалась средняя концентрация пыльцы березы в воздухе, составляющая 1000–2500 зерен на м³, что характерно для обычного цветения.

МОСКВА И МО



МОСКВА И МО

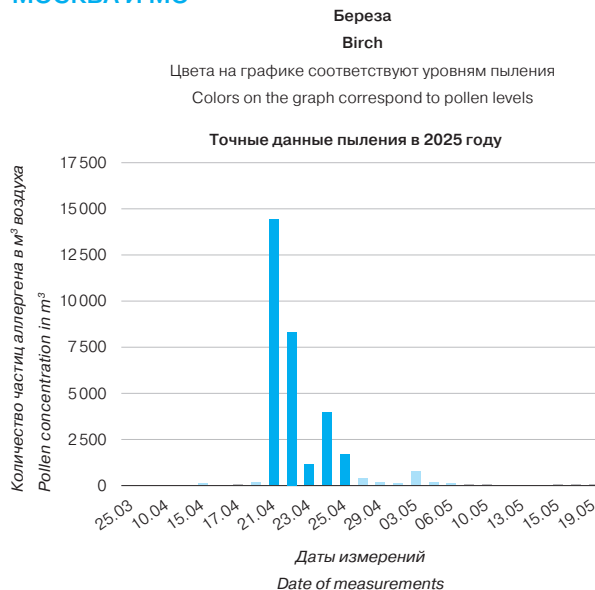


Рис. 2. Уровни содержания пыльцы ольхи и березы в воздухе в 2025 году в Москве (рис. авторов)

Fig. 2. Alder and birch pollen levels in the air in 2025 in Moscow (authors' ill.)

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$ **Характеристика участников**

В исследовании приняли участие 52 пациента с клинически значимой сенсibilизацией к пыльце березы. Группу составили 40 детей от 5 до 18 лет (76,9%) и 12 взрослых пациентов не старше 56 лет (23,1%). Сенсibilизация к пыльце березы была установлена на основании сбора анамнеза (обострение ринита, конъюнктивита, бронхиальной астмы в период с конца марта по конец мая (более 2 сезонов подряд) и подтверждена при проведении аллергологического обследования. У большинства пациентов аллергия на пыльцу березы проявлялась сезонным обострением риноконъюнктивита, у 14 пациентов (27,4%) установлен диагноз бронхиальная астма, в том числе сезонной, у 9 пациентов (17,6%) были проявления атопического дерматита. Обращаем внимание на то, что 94% пациентов имели проявления, соответствующие среднетяжелому и тяжелому АР, и ранее требовали 2 и более препарата для купирования симптомов. Эти данные представлены в таблице 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ**Исследование аллергенности**

Согласно Государственной фармакопее (статья «Определение специфической (аллергенной) активности аллергенов и алергоидов методом кожных проб ОФС.1.7.2.0040.18.»), понятие аллергенность — это способность вызывать аллергическую реакцию (косвенно подтверждает наличие эпитопов, способ-

ных вызвать образование IgE). Аллерген должен вызывать специфическую кожную реакцию в виде волдыря, гиперемии не менее чем у 3 из 5 лиц, имеющих в анамнезе повышенную чувствительность к аллергену, и не вызывать ее у лиц контрольной группы. В качестве активности за 100 000 ЕАА принимается значение разведения аллергена, которое вызывает развитие кожной реакции у сенсibilизированных лиц (основная группа) в виде волдыря размером 8 мм.

Проведено прик-тестирование пациентов раствором, полученным из таблетированного препарата. 1 таблетка из блистера № 8 или № 9 измельчена и растворена в 1 мл разводящей жидкости производства компании «Микроген». Суспензия была перемешана и оставлена на 1 сутки для полного растворения, далее еще раз перемешана и отфильтрована от твердых частиц талька. Надосадочный раствор, таким образом, имеет концентрацию 1000 PNU/мл.

Для определения аллергенности мы использовали сравнение исследуемого раствора с контрольным. В качестве положительного контроля использован аллерген для накожного тестирования «Микроген пыльца березы», который имеет активность по паспорту 150 000 ЕАА.

Проведено кожное прик-тестирование пациентов, включенных в исследование. Средний диаметр волдыря при нанесении препарата «Антиполлин» составил $4,0 \pm 1$ [3; 5] мм, контроль — аллерген березы «Микроген» $10000 \text{ PNU } 10 \pm 2$ [8; 10] мм, разли-

Таблица 2. **Характеристика участников исследования (табл. авторов)**
Table 2. **Characteristics of study participants (authors' table)**

Характеристика Characteristic	Значение Value
Количество, чел. n	52
Возраст, годы Age, years Me ± MAD [Q1; Q3]	11 ± 4 [6;8]
Пол м\ж, чел. Sex, m/f	28/24
Из них пациентов Of these, patients < 12 лет (years) ≥ 12 лет (years)	29 (55,8%) 23 (44,2%)
Стаж ринита, годы Rhinitis experience, years Me ± MAD [Q1; Q3]	6 ± 3 [3;8]
Тяжесть ринита Severity of rhinitis	Легкая (mild) — 3 чел. (6,0%) Средняя (moderate) — 32 чел. (64,0%) Тяжелая (hard) — 15 чел. (30,0%)
Аллергический ринит, чел. Allergic rhinitis	52 (100%)
Астма*, чел. asthma	18 (34,6%)
Дерматит*, чел. dermatitis	12 (23,1%)
Моносенсibilизация к березе, чел. (%) Monosensitization to birch, (%)	7 (13,4%)

* — наличие эпизода астмы и (или) дерматита в течение последних 12 мес.

* — the presence of an episode of asthma and/or dermatitis during the last 12 months.

чия в диаметре значимые, $p < 0,01$. Зная, что размер волдыря связан с активностью линейно логарифмически ($\log(\text{диаметра}) = k \cdot N$, где $N = 100\,000$ ЕАА, что соответствует 8 мм (ОФС.1.7.1.0001.15 Аллергены | фармакоп.рф), используя кривую и формулу, алгебраически вычислено следующее значение: аллергенность «Антиполлина» составляет около 50 000 ЕАА.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Визуальная аналоговая шкала

Влияние на симптомы оценивалось с помощью ВАШ — визуальной аналоговой шкалы. Плюсами использования ВАШ является простота использования и доступность для клинической практики. Измерение ВАШ до начала терапии и применение ВАШ в ходе

Таблица 3. **Исследование аллергенности растворов пыльцы березы производителей «Бурли» и «Микроген» (табл. авторов)**

Table 3. **Allergenicity study of birch pollen solutions produced by Burly and Microgen (authors' table)**

Исследуемый раствор, характеристика	Аллерген «Антиполлин береза повислая» Allergen «Antipollin birch hanging»	Аллерген березы «Микроген» Allergen of Birch «Microgen»
концентрация, concentration PNU	1000	10 000
медиана, квартили, мм median, quartile	4,0 [3; 5]	10,0 [8; 10]
Медианное отклонение, мм Median Deviation	1,0	2,0
максимум, мм maximum	0	5
минимум, мм minimum	6	15
Аллергенность, ЕАА Allergenicity	50 000	150 000

Таблица 4. Оценка симптомов пациентами по визуальной аналоговой шкале (табл. авторов)
Table 4. Patient assessment of symptoms using Visual Analogue Scale score (authors' table)

	Оценка по визуальной аналоговой шкале Visual Analogue Scale Score, Me ± MAD [Q1; Q3]			
группы	общая ВАШ Total VAS	Назальные с-мы Nasal symptoms VAS	Глазные с-мы Ocular symptoms VAS	Влияние на сон Effects on sleep VAS
Общая оценка за сезон (10 марта — 20 мая) Overall rating for the season (March 10 — May 20)				
Антиполлин antypollin	3±2 [1; 5]	3±2 [2; 5]	2±2 [0; 5]	0±0 [0; 2]
Контроль, control	7±2 [5; 8]	7±2 [5; 9]	6±2 [2; 8]	4±3 [1; 6]
размер эффекта Effect size	0,49*	0,60*	0,43*	0,53*
Период 21–27 апреля (пик цветения березы) (~ до 14 500 зерен в м³) Period April 21–27 (peak birch pollination) (~ up to 14 500 grains per m³)				
Антиполлин, antypollin	5±2 [3; 6,5]	5±2 [3; 6,5]	4±2 [3; 7,5]	2±0 [0; 4,5]
Контроль, control	7±2 [5; 8]	8±2 [6; 9]	6±2 [3,5; 8]	4±3 [1; 6]
размер эффекта, достоверность различий Effect size	0,45*	0,48*	0,21, p = 0,11	0,21, p = 0,11
Период 10–30 марта (пик ольхи) (300–600 зерен в м³) Period: March 10–30 (alder peak) (300–600 grains per m³)				
Антиполлин, antypollin	3±2 [1; 5]	3,5±1,5 [2; 5]	2±2 [0; 5]	0±0 [0; 1]
контроль, control	6±1 [3,5; 7,0]	5,0±1 [4,5; 7,5]	5±2 [3; 6]	1±1 [0; 4]
Достоверность различий Reliability of differences	p = 0,12	p = 0,06	p = 0,08	p = 0,15
Средняя концентрация, цветение березы 28.04 — 11.05 (~1000 зерен в м³) Medium concentration, birch pollination 28.04 — 11.05 (~1000 grains per m³)				
Антиполлин, antypollin	2±2 [1; 5]	3±2 [1; 5,5]	2±2 [1; 5]	0±0 [0; 2,8]
Контроль, control	7±1 [4; 8]	7±1 [6; 8,5]	6±2 [2; 8]	4±2 [2; 6]
размер эффекта, effect size	0,53*	0,58*	0,43*	0,52*

Примечания: все значения порядковые (целые) 1 = 1,0; размер эффекта — значение rank-biserial корреляции; p — уровень достоверности различий, * p < 0,01.

лечения является одним из принципов коррекции лечения и использования ступенчатой терапии. Для АР общая оценка состояния ВАШ ≥ 5 позволяет отнести заболевание к среднетяжелой и тяжелой форме. Ограничением ВАШ является невозможность оценки влияния медикаментозной терапии на симптомы. Пациенты, получающие фармакотерапию, будут показывать меньшие результаты ВАШ.

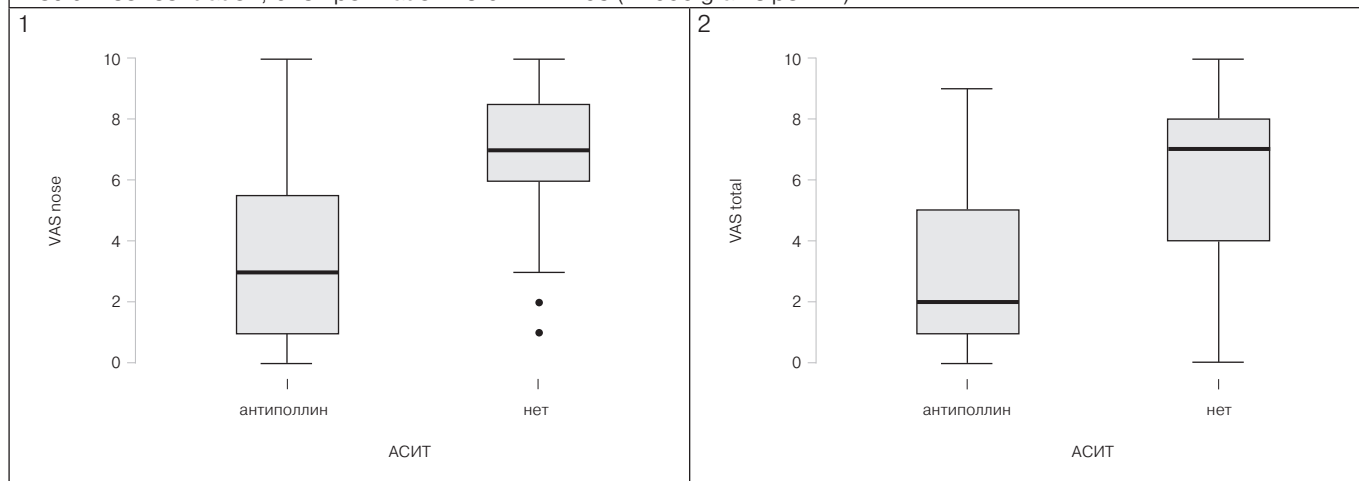
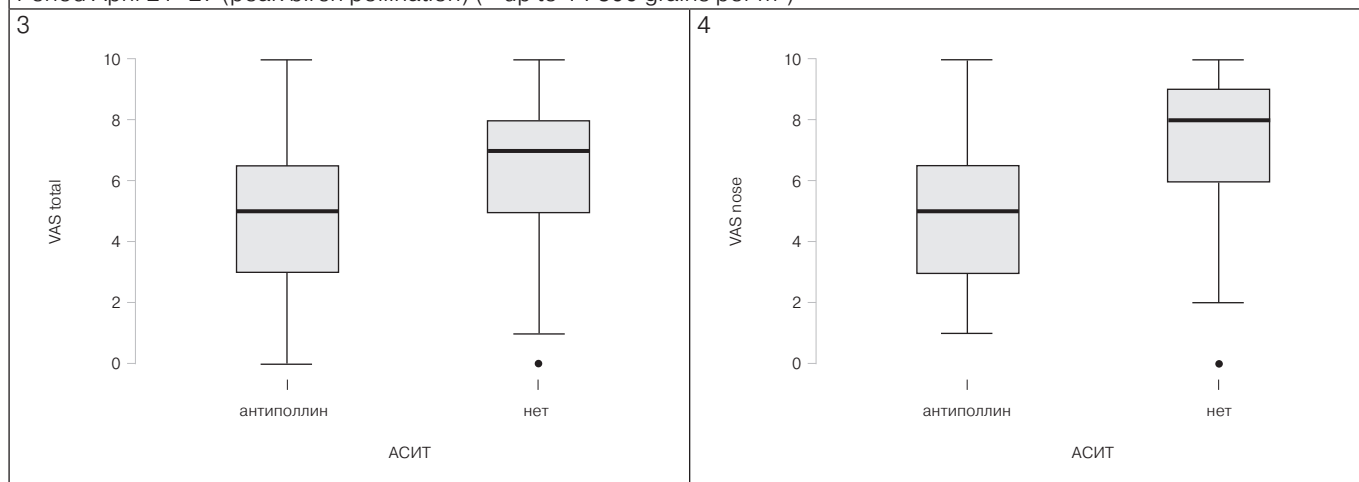
Рассмотрим результаты оценки пациентами общего состояния и отдельных симптомов по ВАШ за весь сезон, в пик цветения ольхи и березы.

В среднем за сезон показатели ВАШ в группе «Антиполлин» были достоверно ниже по исследуемым показателям ($p < 0,01$). Ранговая корреляция принимала значения от 0,49 до 0,53, что соответствует средней силе эффекта. Авторы считают, что средняя оценка за сезон является достаточно грубой и подверженной изменениям, поскольку в реальной практике пациенты с легкими жалобами не обращаются за помощью.

Более адекватно можно оценить ВАШ в различные периоды цветения, принимая во внимание то, что субъективная оценка не учитывает влияние медикаментов.

В период цветения ольхи в начале сезона пациенты показали общий уровень симптомов, оцененный по ВАШ на 50% меньше, чем в группе контроля. Назальные жалобы имели разницу медиан в 30% (3 vs 6), конъюнктивальные — 33% (3,5 vs 5), достоверность различий не смогла достигнуть значимого уровня и колебалась 0,06–0,12 из-за небольшой группы контроля.

Достоверные различия были получены в период 28.04 — 11.05 (~1000 зерен в м³) во всех случаях $p < 0,01$. Общая оценка ВАШ в группе «Антиполлин» была достоверно ниже (2 vs 7 баллов). Насальные и глазные симптомы имели меньшую интенсивность в группе лечения: ВАШ нос — 3 vs 7; ВАШ глаза — 2 vs 6. Аллергический ринит протекал в группе терапии легко, и влияния на сон практически не от-

Средняя концентрация, цветение березы 28.04 — 11.05 (~1000 зерен в м³)Medium concentration, birch pollination 28.04 — 11.05 (~1000 grains per m³)**Период 21–27 апреля (пик цветения березы) (~ до 14 500 зерен в м³)**Period April 21–27 (peak birch pollination) (~ up to 14 500 grains per m³)

Примечания: 1 — ВАШ назальные симптомы в период среднего цветения; 2 — ВАШ общая оценка в период среднего цветения; 3 — ВАШ назальные симптомы в период пикового цветения; 4 — ВАШ общая оценка в период пикового цветения.

Notes:

- 1 — VAS nasal symptoms during moderate pollen period;
- 2 — VAS overall assessment during moderate pollen period;
- 3 — VAS nasal symptoms during peak pollen period;
- 4 — VAS overall assessment during peak pollen period.

Рис. 2. Сравнение назальных и общих симптомов по ВАШ на неделе со средними и пиковыми значениями пыльцы в воздухе (рис. авторов)

Fig. 2. Comparison of nasal and general symptoms on a VAS during the week with average and peak air pollen counts (authors' ill)

мечалось в отличие от группы без лечения — ВАШ сон 0 vs 4. Сила эффекта вмешательства оценивается как положительная средняя $> +0,5$ — общий ВАШ, назальные симптомы и влияние на сон.

Пиковые концентрации пыльцы в период 21–27 апреля (пик цветения березы) достигали значений до 14 500 зерен в м³ в первые дни «взрывного» цветения. В предшествующие сезоны более 90% пациентов в группе лечения «Антиполлином» имели жалобы, соответствующие среднетяжелому риниту. В исследуемый период показатели ВАШ были ≤ 5 .

Общее влияние ринита на пациента и назальные симптомы достоверно отличались от группы без терапии ($p < 0,01$): ВАШ общий был меньше на 29% (5 vs 7 баллов) размер эффекта составил 0,45, ВАШ нос — 38% (5 vs 8 баллов), размер эффекта 0,48. Глазные симптомы имели похожий тренд — 4 vs 6, $p = 0,1$, и влияние на сон 0 vs 4, $p = 0,1$. Отмечается, что пациенты смогли сохранить удовлетворительное самочувствие в период активного цветения. Лечебный аллерген березы показал статистическую разницу между средними ($>20\%$) по сравнению с группой,

Таблица 5. Комбинированная шкала оценки симптомов пациентами (табл. авторов)
Table 5. Combined Patient Symptom Rating Scale (authors' table)

	Оценки симптомов и медикаментов, Symptom and medication Score Me ± MAD [Q1; Q3]				
Группы	TCS	dSS ринит rhinitis	dSS астма asthma	dSS ринит+астма rhinitis+asthma	dMS ринит rhinitis
Общая оценка за сезон Overall score for the season					
Антиполлин	13,7±6,7 [8; 21,3]	6,0±4,3 [4; 10,0]	0,0±0,0 [0,0; 1,5]	7,0±3,0 [4; 10,5]	4,3±4,3 [0,9; 9,7]
Контроль	21,4±5,9 [15,0; 27,0]	11,0±3,0 [7,0; 14,0]	2,5±2,5 [0,8; 5,0]	14,0±4 [9,0; 18,0]	10,3±4,3 [6,0; 15,4]
Размер эффекта, p < 0,01	0,54	0,46	0,45	0,54	0,43
Период 21–27 апреля (пик цветения березы) (~ до 14 500 зерен в м³) Period April 21–27 (peak birch pollination) (~ up to 14 500 grains per m³)					
Антиполлин	22,3±7,0 [11,6; 22,8]	10,0±2,0 [7,5; 12,0]	2±2,0 [0,0; 4,0]	12±4,0 [8,5; 16,0]	11,4±2,6 [12,0; 14,0]
Контроль	23,0±6,0 [17,0; 28,4]	12,0±3,0 [9,0; 14,0]	2±2,0 [0,0; 5,0]	14±4,0 [12,0; 18,0]	10,3±4,3 [6,0; 16,9]
Размер эффекта, достоверность различий Effect size, validity of differences	p = 0,12	p = 0,22	p = 0,5	p = 0,13	p = 0,84
Период 10–30 марта (пик ольхи) (300–600 зерен в м³) Period: March 10–30 (alder peak) (300–600 grains per m³)					
Антиполлин	10,6±4,5 [5,9; 14,1]	6,0±3,0 [4,0; 9,0]	0,0±0,0 [0,0; 1,0]	7,0±3,0 [4,0; 10,0]	3,43±3,43 [0,86; 8,34]
Контроль	14,9±0,86 [14,7; 19,4]	9,0±4,0 [5,5; 12,5]	2,0±1,0 [1,5; 3,0]	13,0±3,0 [7,5; 16,0]	9,71±2,29 [5,86; 10,29]
Ранговая биссерияльная корреляция Rank Biserial Correlation	d = 0,58 p = 0,01	d = 0,4; p = 0,08	d = 0,62; p = 0,002	d = 0,54; p = 0,02	d = 0,41; p = 0,07
Средняя концентрация, цветение березы 28.04 — 11.05 (~ 1000 зерен в м³) Medium concentration, birch pollination 28.04 — 11.05 (~ 1000 grains per m³)					
Антиполлин	12,7±5,1 [8,3; 18,1]	6,0±3,0 [4,0; 9,5]	0,0±0,0 [0,0; 2,0]	8,0±4,0 [4,0; 10,5]	6,6±4,9 [1,3; 10,7]
Контроль	22,8±5,9 [17,0; 28,3]	10±3,5 [7,0; 14,3]	5,0±2,5 [1,8; 7,0]	16,0±3,5 [11,5; 19,0]	10,7±4,1 [6,6; 14,6]
Ранговая биссерияльная корреляция Rank Biserial Correlation	d = 0,45; p < 0,001	d = 0,41; p < 0,002	d = 0,51; p < 0,001	d = 0,52, p < 0,001	d = 0,3; p < 0,02

Примечания: все значения порядковые (целые) 1 = 1,0; p — уровень достоверности различий.

Notes: all values are ordinal (integer) 1 = 1.0; p is the level of confidence in the differences.

где АСИТ не проводилась достаточно, чтобы говорить о достоверной клинической эффективности.

Комбинированная оценка симптомов и медикаментозной терапии

Комбинированные оценки являются предпочтительными, поскольку на выраженность симптома влияют принимаемые медикаменты. Валидизированы коэффициенты для используемых медикаментов. Принятая доза добавляет баллы к итоговой оценке, даже если жалобы пациента скудные. Максимально возможная TCS — 38, DSS — 18, DMS — 20 баллов.

Числовые значения оценки представлены в таблице 5. Средние оценки TCS за весь сезон в груп-

пе, принимающей «Антиполлин», были достоверно ниже с высокой вероятностью ($p < 0,01$). Отдельные оценки симптомов ринита DSS, астмоподобных симптомов DSS астма и препаратов для купирования обострений АР достоверно отличались.

В период цветения ольхи, когда концентрация пыльцы была низкая, усредненная за неделю медиана TCS в исследуемой группе «Антиполлин» была ниже, чем в контрольной 10,6 vs 14,9 ($p = 0,01$), назальные и конъюнктивальные симптомы 6 vs 9 достоверно отличались ($p < 0,05$); оценка медикаментов имела тренд к различиям 3,43 vs 9,71 ($p = 0,07$).

В период среднего цветения березы 28.04 — 11.05 TCS в группе «Антиполлин» была значимо ниже

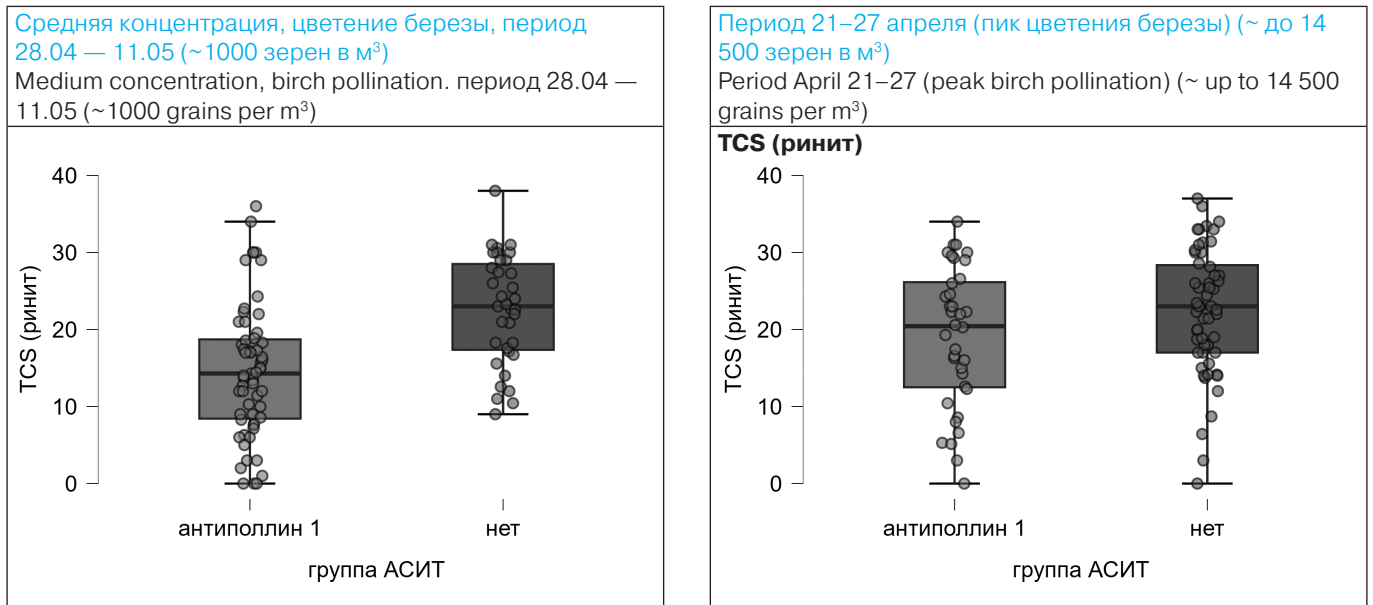


Рис. 4. Сравнение TCS (комплексных оценок симптомов ринита и медикаментозной терапии) в периоды с различной концентрацией пыльцы березы (рис. авторов)

Fig. 4. Comparison of TCS (total symptom ratings for rhinitis and medication therapy) at different periods of birch pollen concentrations (authors' ill.)

с высокой достоверностью ($p = 0,001$): 12,7 vs 22,8. Симптомы ринита и астмы в группе лечения достоверно отличались — 6 vs 10 баллов, так же как и количество потребляемых медикаментов — 6,6 vs 10,7.

В пиковое цветение 21–27 апреля препарат не смог показать достоверных различий с группой контроля. Несмотря на то что медианна TCS и квартильный диапазон были ниже в группе «Антиполлин», статистическая мощность и небольшая группа позволила показать недостаточную достоверность различий 88%: 22,3 [11,6; 22,8] vs 23,0 [17,0; 28,4] ($p = 0,12$).

Размеры эффекта, диапазоны и отклонения представлены в таблице 5.

Количество «плохих дней»

Все оценки ринита являются в определенной степени субъективными и основаны на восприятии симптомов пациентом. Упрощенным вариантом определения качества жизни и социальной адаптации является оценка дней, когда, по мнению респондента (родителей респондента), ему было «плохо».

В период 28.04 — 05.05, когда концентрация пыльцы березы была примерно среднегодовой, пациенты в группе контроля отметили 4 дня в неделю с неудовлетворительным самочувствием, в то время как в группе «Антиполлин» этот период составлял 2 дня, что достоверно ниже ($p = 0,02$). Это является хорошим результатом, поскольку коррелирует

с ВАШ и TCS и повторяет утверждение о легком течении ринита на фоне лечения аллергенами.

В пиковую неделю цветения в группе лечения удалось показать преимущество на 1 день в неделю: 4 vs 5 ($p = 0,03$). В начале сезона и в пик цветения ольхи 2 vs 3 дней с недостоверным преимуществом в один день в группе «Антиполлин» ($p = 0,1$).

Ограничения исследования

Все опросники сосредоточены на оценке пациентами своего симптома по шкалам. Объективных измерений проходимости дыхательных путей (назальная манометрия и прочее) не проводилось. Для пациентов детского возраста опросники заполнялись родителями. Пациенты могли в течение сезона сходные симптомы оценивать по-разному. ВАШ не учитывает применяемые медикаменты, но фиксирует пациент-ориентированную оценку состояния. Оценка медикаментозной контролирующей терапии может быть произведена только в случае динамического изменения потребляемых медикаментов и требует постоянных принятий решений. Комбинированные оценки симптомов ринита: если пациент принимает препарат постоянно в течение пыления и не изменяет дозу в зависимости от жалоб, шкала медикаментов может быть не применима. В отличие от ВАШ (0–10 баллов), комбинированные оценки с диапазоном 0–4 балла менее чувствительные.

Таблица 6. Количество «плохих» дней по мнению пациента (табл. авторов)
Table 6. Number of “bad” days according to the patient (authors’ table)

Группы	Периоды цветения Pollination periods			
	Весь сезон All season	Пик березы Birch Peak	Пик ольхи Alder peak	Средний период цветения березы Middle period birch blossoms
Антиполлин Antypollin	2,0 [0,0; 3,0]	4,0 [3,0; 6,0]	2,0 [0,0; 3,0]	2,0 [1,0; 5,0]
Контроль Control	5,0 [3,0; 6,0]	5,0 [4,0; 7,0]	3,0 [1,0; 5,0]	4,0 [3,0; 6,0]
Сила эффекта, р Effect size	0,52; p < 0,001	0,29; p = 0,03	0,24; p = 0,1	0,29; p = 0,02

Примечания: все значения порядковые (целые) 1 = 1,0; сила эффекта; p — уровень достоверности различий.

Notes: all values are ordinal (integer) 1 = 1.0; the strength of the effect; p is the level of confidence in the differences.

Обсуждение

Препараты для ПКИТ в РФ представлены, но доступность подкожной терапии для населения невысокая. Сложилась ситуация, когда одновременно используются лекарственные препараты аллергенов, прошедшие клинические исследования и стандартизацию, но перечень доступных аллергенов для СЛИТ ограничивается лечебными аллергенами, клещей домашней пыли, пыльцы березы и злаковых трав [24]. Одновременно существует широкий перечень таблетированных форм аллергенов, зарегистрированные как БАД, и содержащих до 1000 PNU аллергена в одной дозе. Список доступных аллергенов в этой форме гораздо шире, — она содержит такие варианты, как смеси и моноаллергены пыли, злаков, разных сорных трав. Для всех коммерчески доступных препаратов и добавок используются экстракты из естественного сырья, и они производятся по сходной технологии. Представляется интересным изучение эффективности подобных препаратов для расширения возможностей иммунотерапии у пациентов.

Сравнительная аллергенность

Новизной исследования является установление опытным путем аллергенной активности препарата. Биологическая стандартизация стандартного эталона производителя на момент написания работы не проводится, и она ранее была неизвестна. Установление биологической активности является одним из способов подтверждения применимости препарата для практики и проводится на группе сенсibilизированных лиц [25]. Согласно актуальной версии Фармакопеи, для выводов о специфической активности препарат должен вызывать реакцию у 3 из 5 испытуемых (<https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia-projects/>

izdanie-14/1/1-6/1-6-2/?vers = 2455). В нашем исследовании эти критерии выполнены, аллерген вызывал специфическую кожную реакцию у большинства пациентов. Исходя из медианы папулы 4 мм определена активность раствора 1000 PNU/мл около 50 000 ЕАА. Можно констатировать, что таблетированный аллерген является низкодозовым и имеет аллергенность меньше, чем аналоги. Известно, для сублингвального препарата лечебного аллергена березы производства Франции, за реактивность 100 ИР принята папула 7 мм [26]. В работах Назаровой Е. В. для разведения препарата клещевого аллергена 12 SQ-HDM / 5 мл определена медиана папулы 5 мм [27]. Можно сделать вывод, что дозирование препарата будет неодинаковым, но выводы о количестве препарата в одной дозе сделать затруднительно. PNU отражают общее содержание белка и не могут быть адекватной заменой биологической стандартизации, но очевидно, что в будущем дозировка натуральных лечебных аллергенов должна основываться на концентрации мажорных белков в препарате.

Дозы, необходимые для клинической эффективности, устанавливаются в ходе клинических исследований. Вероятно, у разных производителей концентрации мажорных аллергенов в одной дозе могут значительно отличаться, например что касается березы, в препарате для депонированного ПКИТ Alutard (SQ products) содержалось 12 мкг/мл Bet v 1, а в Pangramin Depot — 22 мкг/мл, сублингвальный препарат Allergy Therapeutics — 35 мкг/мл, для Staloral 100 IR компания приводит концентрацию 50 мкг/мл, устаревший препарат для SLIT производства ALK 10 BU содержал Bet v 1 6,6 мкг/мл [28]. Доза, полученная пациентом за сезон, также значительно варьируется.

При сравнении с ПКИТ в нашем исследовании «Антиполлин, таблетки для СЛИТ» набрал большую дозу за курс лечения по сравнению натуральными субкутантными аллергенами — около 24 000 PNU. В исследовании Матвеевой Л. П. (2006) суммарная доза за сезон составляла 5700 PNU для ПКИТ, дополнительно при ПКИТ аллергоидами набирается доза 34 600 PNU/курс [29]. В детской практике в работе Гайдук И. М. (2009) за курс п/к аллергены показывают дозу около 3500 PNU, аллергоиды — 13 000 PNU.

Влияние дозы на эффективность

В настоящее время доминирует концепция высокодозовой сублингвальной иммунотерапии и большим количеством исследований показана зависимость эффекта от концентрации аллергена в препарате, причем преимущество реализовывалось в области средних доз, не вызывающих значительного количества побочных эффектов [30]. В исследовании Nelson S. H. (2018) показано, что для препарата пыльцы амброзии низкие дозы при СЛИТ были малоэффективны при высоких концентрациях пыльцы, а высокие дозы вызывали побочные аллергические реакции. Низкодозовая АСИТ используется при эпикутанном пути введения аллергена, где она показала достаточную эффективность [31, 32]. При упомянутом методе вся доза аллергена вводится пролонгированно на кожу в виде пластырной повязки, которая меняется раз в несколько дней, что обеспечивает длительную экспозицию аллергена.

Неясно, как влияет время контакта аллергена и иммунных клеток во рту при СЛИТ на ее эффективность. При сублингвальном применении, когда используются препараты с различной аллергенностью и концентрацией, вносит дополнительную неопределенность «доставленная доза» аллергена. Последнее особенно актуально для березы, поскольку аллергены семейства PR10 являются нестойкими и гидролизуются в ЖКТ. Не измерено, какая доза успевает всосаться в полости рта, учитывая, что скорость растворения и длительность сублингвального рассасывания препаратов отличаются по рекомендациям производителей: диспергируемая таблетка аллергена березы 12 SQ помещается в полость рта на 1 мин., капли аллергена березы 300 ИР на 2 мин. Таблетка аллергена березы «Антиполлин» должна находиться во рту до полного растворения, по опыту авторов время составляет 5–9 мин. Мы предполагаем, что увеличение времени экспозиции сублингвально

может дать дополнительный лечебный эффект при низкодозовой АСИТ. Добавление к носителю модификаторов (аскорбиновой кислоты) может влиять на вторичный иммунный ответ [33,34].

Сравнительная эффективность

Сравнительных исследований аллергенности препаратов до сих пор недостаточно. Прямых сравнений препаратов в течение одного сезона и с использованием сходных шкал оценок симптомов также крайне мало. Используют не прямые сравнения с плацебо и производят подсчет относительной разницы средних оценок симптомов и медикаментозной нагрузки. Всемирная организация аллергии (WAO) рекомендует минимальную разницу с плацебо — 20% после курса АСИТ [35].

Препарат пыльцы березы, зарегистрированный как БАД, в нашем исследовании показал свою эффективность в отношении снижения уровня симптомов, что не противоречит данным более ранних исследований «Антиполлина» при бытовой [36] и пыльцевой сенсibilизациях [37].

Средний эффект влияния на оценки симптомов таблетированного аллергена «Антиполлин» представлен ниже. В нашем исследовании прослеживается влияние длительности приема препарата и концентрации пыльцы на эффективность.

Максимальный эффект наблюдался в конце курса, когда пациенты уже получили более 12 000 PNU, при концентрации пыльцы, соответствующей среднегодовым. В период умеренного цветения березы (28.04.2025 — 11.05.2025) при стабильных концентрациях пыльцы разница медиан оценок симптомов по сравнению с отсутствием лечения составляла более 20%: общая оценка TCS — 44%; оценка симптомов ринита DSS — 40%, снижение принимаемых медикаментов до 38%, что свидетельствует о высокой эффективности.

В пиковое цветение при крайне высоких концентрациях пыльцы пациенты только начали принимать основную дозу 1000 PNU — через день разница в медиане симптомов была недостоверно ниже: TCS — 4%, DSS назальных симптомов — 16%, оценка потребляемых медикаментов была одинаковой. Обращает на себя внимание то, что по визуальной аналоговой шкале пациенты из группы лечения показали достоверно более низкие значения показателей выраженности симптомов при одинаковом количестве потребляемых медикаментов, общий ВАШ — на 29%, назальные симптомы ВАШ — на

37%, глазные симптомы ВАШ — на 33%. Возможно, это связано с тем, что в DSS используется 3-балльная система, а ВАШ — 10-балльная оценка, и она показывает большую чувствительность к изменениям.

По данным литературы, короткие курсы АСИТ менее эффективны, позднее начало АСИТ было всегда ассоциировано с более слабым эффектом. Клинически важная разница по WAO в 20% может быть не достигнута, даже при достоверной статистической разнице. R. Mösges (2018) показал, что при коротких курсах ПКИТ плевелом в течение 3 недель, снижение оценок симптомов в группе, принимавшей АСИТ было достоверно ниже по сравнению с группой плацебо, а в течение пикового периода — 15,5% ($p = 0,041$) и в течение всего пылевого сезона — 17,9% ($p = 0,029$) [38]. Применительно к нашему исследованию позднее начало в феврале и раннее цветение ольхи в середине марта объясняет недостаточный эффект от терапии в начале цветения.

Влияние дозы и зависимость от концентрации пыльцы рассматривалась в работах Creticos P. S. (2013). Во время пикового сезона полыннолистной амброзии прием сублингвальной таблетки аллергена амброзии в разных дозах неоднозначно снижал TCS: 1,5 SQ на 9% (недостоверно), 6 SQ — 19% ($p = 0,01$) и 12 SQ — на 24% ($p = 0,002$) по сравнению с плацебо. В течение всего сезона прием амброзии в дозах 1, 5, 6 и 12 SQ в суточной дозе снижал TSC на 12, 18 и 27% соответственно [39]. Видно, что необходимо стремиться увеличить экспозицию пыльцы в организме путем повышения доз (исследование Creticos P. S.), или, возможно, в случае применения «Антиполлина», повышая длительность сублингвального приема.

Интересно сравнить динамику изменения TCS с диспергируемой таблеткой аллергена березы 12 SQ,

проведенной Biedermann T. в 2019 году. Эффективность таблеток березы 12 SQ показала относительные различия по сравнению с плацебо, которые составили 40% для TCS, 37% для DSS и 49% для DMS за сезон цветения березы [40]. В детской практике в III фазе исследования аллергена березы 12 SQ снижение TCS составило 21,9% за сезон [41]. Указанные значения очень близки к полученным нами результатам в данном исследовании таблеток аллергена березы повислой + аскорбиновая кислота 1000 PNU.

Использование оценки «плохих» дней является упрощенной версией изучения качества жизни пациента. По данным нашего опроса, пациенты, получающие АСИТ, обнаруживали меньшее количество дней с недостаточной эффективностью терапии за весь сезон, в пик цветения березы, при средних концентрациях пыльцы березы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аллерген специфическая иммунотерапия демонстрирует доказанный терапевтический эффект в отношении симптомов текущего заболевания и модификации аллергической патологии. Несмотря на это, небольшой процент пациентов, страдающих аллергическим ринитом и (или) астмой, получает АСИТ [42]. Одним из факторов маленького охвата пациентов, кроме необходимости длительного курса лечения и стоимости, является низкая доступность ПКИТ и ограниченный список лекарственных препаратов в РФ. В работе показано, что использование аллергена березы сублингвально в сочетании с аскорбиновой кислотой может показывать результаты, сопоставимые с лекарственными препаратами в условиях умеренного цветения.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Оценка симптомов dSS

Симптомы со стороны носа:	Варианты оценки:
Зуд в носу	0 = нет симптомов
Чихание	1 = легкие симптомы (признак/симптом явно присутствует, но минимально осознается; легко переносится)
Насморк	2 = умеренные симптомы (определенно осознается признак/симптом, который беспокоит, но переносится)
Заложенность носа	3 = тяжелые симптомы (признак/симптом, который трудно переносить; вызывает помехи в повседневной жизни и/или во сне)
Конъюнктивальные симптомы:	
Зуд / красные глаза	
Водянистые глаза (слезотечение)	
Симптомы астмы:	
Кашель	
Хрипы или свист в груди	
Удушье, стеснение в груди	
Одышка	

Оценка медикаментов dMS (в день)

Препарат	Дозы	Баллы в сутки
Антигистаминное в возрастных дозировках (дезлоратадин)	До 12 лет — 2,5 мг >12 лет — 5 мг (или эквивалент)	6
Опатазол	1 кап 2 р./сут.	6
Мометазон	До 12 лет — 2,5 мг >12 лет — 5 мг (или эквивалент)	8
Всего		20

ЛИТЕРАТУРА

- Licari A., Magri P., De Silvestri A., et al. Epidemiology of Allergic Rhinitis in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023; 11 (8): 2547–2556. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.05.016>.
- Масальский С.С., Смолкин Ю.С., Чурюкина Э.В., Шахова Н.В. Распространенность симптомов аллергического ринита у детей из групп риска по данным анкетирования. *Эффективная фармакотерапия.* 2024; 20 (38): 18–24. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2024-20-38-18-24>.
- Шахова Н.В., Кашинская Т.С., Камалтынова Е.М. Распространенность бронхиальной астмы и аллергических заболеваний среди детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2022; 2: 5–12. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-2-5-12>.
- Слабкая Е.В., Аксенова С.А., Мешкова Р.Я. Поллиноз: аэропаллинологический контроль окружающей среды и фармакотерапия. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2012; 3 (30): 26–31.
- Смолкин Ю.С., Трусова О.В., Алискандиева З.А., Барычева Л.Ю., Богомазов А.Д., Бочарова К.А., Емелина Ю.Н., Камаев А.В., Ларькова И.А., Мархайчук А.З., Масальский С.С., Мигачева Н.Б., Прилуцкий А.С., Стежкина Е.В., Файзуллина Р.М., Хакимова Р.Ф., Чурюкина Э.В., Шахова Н.В., Шилова Т.В. Аллерген-специфическая иммунотерапия у детей. Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (позиционная статья). *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2023; (4): 5–30. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-4-5-30>.
- Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, Alviani C, Angier E et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31 Suppl 25(Suppl 25):1-101. doi:10.1111/pai.1318
- Павлова К.С., Курбачёва О.М., Галицкая М.А., Смирнов Д.С. Актуальные представления о механизмах аллерген-специфической иммунотерапии, потенциальных маркерах эффективности и путях совершенствования. *Российский Аллергологический Журнал.* 2017; 14 (4–5): 5–17. <https://doi.org/10.36691/RJA290>.
- Durham S.R., Shamji M.H. Allergen immunotherapy: past, present and future. *Nat Rev Immunol.* 2023; 23 (5): 317–328. doi:10.1038/s41577-022-00786-1.
- Минаева Н.В., Ширяева Д.М. Поллиноз и вспомогательные информационные ресурсы. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение.* 2021; 5 (1): 38–42. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-1-38-42>.
- Qin L., Tang L.F., Cheng L., Wang H.Y. The clinical significance of allergen-specific IgG4 in allergic diseases. *Front Immunol.* 2022; 13: 1032909. Published 2022 Oct 25. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1032909>.
- Shamji M.H., Kappen J.H., Akdis M., et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper. *Allergy.* 2017; 72 (8): 1156–1173. <https://doi.org/10.1111/all.13138>.
- Пампура А.Н., Есакова Н.В., Жукалина Е.Ф., Филиппова Е.А. Инсектная анафилаксия. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2024; 69 (4): 102–108. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2024-69-4-102-108>.
- Микелов И. и др. Согласованная динамика сывороточного IgE и численности IgE⁺-клонотипов с уровнем пыльцы в воздухе при поллинозе. *Вестник Российского государственного медицинского университета.* 2019; 5: 14–24. <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2019.072>.
- Kappen J., Diamant Z., Agache I., et al. Standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy in allergic asthma: An EAACI position paper. *Allergy.* 2023; 78 (11): 2835–2850. doi:10.1111/all.15817.
- Ненашева Н.М., Терехова Е.П., Бодня О.С., Себекина О.В. Визуальная аналоговая шкала — инструмент для оценки контроля аллергического ринита. *Российский Аллергологический Журнал.* 2018; 15 (6): 79–88. doi: 10.36691/RJA114.
- Bousquet J., Schünemann H.J., Togias A., et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence [published correction appears in *J Allergy Clin Immunol.* 2022 Jun; 149 (6): 2180. doi: 10.1016/j.jaci.2022.04.016.]. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 145 (1): 70–80.e3. doi:10.1016/j.jaci.2019.06.049.

17. Juniper E.F., Guyatt G.H. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. *Clin Exper Allergy* 1991; 21: 77–83.
18. Juniper E.F., Guyatt G.H., Griffith L.E., Ferrie P.J. Interpretation of rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire data. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 843–845.
19. Juniper E.F., Howland W.C., Roberts N.B., Thompson A.K., King D.R. Measuring quality of life in children with rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* February. 1998; 101 (2): 163–170.
20. Bousquet J., Shamji M.H., Anto J.M., et al. Patient-centered digital biomarkers for allergic respiratory diseases and asthma: The ARIA-EAACI approach — ARIA-EAACI Task Force Report. *Allergy*. 2023; 78 (7): 1758–1776. doi:10.1111/all.15740.
21. Durham S.R., Nelson H.S., Nolte H., et al. Magnitude of efficacy measurements in grass allergy immunotherapy trials is highly dependent on pollen exposure. *Allergy*. 2014; 69 (5): 617–623. doi:10.1111/all.12373.
22. Pfaar O., Demoly P., Gerth van Wijk R., Bonini S., Bousquet J., Canonica G.W., Durham S.R., Jacobsen L., Malling H.J., Mosges R., Papadopoulos N.G., Rak S., Rodriguez del Rio P., Valovirta E., Wahn U., Calderon M.A. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy*. 2014; 69: 854–867.
23. JASP Team (2024). JASP (Version 0.95.0) [Computer software].
24. Смолкин Ю.С. О состоянии аллерген-специфической иммунотерапии в России. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2024; (2): 5–8. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-2-5-8>.
25. Масальский С.С., Саканян Е.И., Ясная М.А. Эволюция стандартизации лечебно-диагностических аллергенов, произведенных в России. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2024; (2): 26–37. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-2-26-37>.
26. Смолкин Ю.С., Трусова О.В., Алискандиева З.А., Барычева Л.Ю., Богомазов А.Д., Бочарова К.А., Емелина Ю.Н., Камаев А.В., Ларькова И.А., Мархайчук А.З., Масальский С.С., Мигачева Н.Б., Прилуцкий А.С., Стежкина Е.В., Файзуллина Р.М., Хакимова Р.Ф., Чурюкина Э.В., Шахова Н.В., Шилова Т.В. Аллерген-специфическая иммунотерапия у детей. Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (позиционная статья). *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2023; 4: 5–30. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-4-5-30>.
27. Назарова Е.В., Примак А.С. Использование раствора таблетки-лиофилизата смеси клещей домашней пыли с целью проведения кожных прик-тестов для подтверждения сенсибилизации пациентов к клещам домашней пыли. *Российский аллергологический журнал*. 2023; 20 (1): 9–18. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA3911>.
28. Larenas-Linnemann D., Cox L.S. European allergen extract units and potency: Review of available information. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2008; 100 (2): 137–145. doi:10.1016/S1081-1206(10)60422-X.
29. Матвеева Л.П., Ермакова М.К. Экспертиза лечения поллиноза у детей аллергоидами и аллергенами. *Проблемы экспертизы в медицине*. 2006; 3: 42–44.
30. Nelson S.H. Ragweed allergy immunotherapy tablet MK-3641 (Ragwitek®) for the treatment of allergic rhinitis. *Expert Review of Clinical Immunology*, 2018; 14 (12): 1003–1011. DOI: 10.1080/1744666X.2018.1538788.
31. Rotiroti G., Shamji M., Durham S.R., Till S.J. Repeated low-dose intradermal allergen injection suppresses allergen-induced cutaneous late responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Oct; 130 (4): 918–24.e1. doi:10.1016/j.jaci.2012.06.052. Epub 2012 Sep 9. PMID: 22971521.
32. Marcucci F., Sensi L.G., Caffarelli C., Cavagni G., Bernardini R., Tiri A., Riva G., Novembre E. Low-dose local nasal immunotherapy in children with perennial allergic rhinitis due to *Dermatophagoides*. *Allergy*. 2002 Jan; 57 (1): 23–28. PMID: 11991284.
33. Naidu K.A. Vitamin C in human health and disease is still a mystery? An overview. *Nutr J*. 2003; 2: 7. Published 2003 Aug 21. doi:10.1186/1475-2891-2-7.
34. Зарубаев В.В., Слита А.В., Лаврентьева И.Н., Смирнов В.С. Протективная активность аскорбиновой кислоты при гриппозной инфекции. *Инфекция и иммунитет*. 2017; 7 (4): 319–326.
35. Canonica G.W., Baena-Cagnani C.E., Bousquet J., et al. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy*. 2007; 62 (3): 317–324. doi:10.1111/j.1398-9995.2006.01312.x.
36. Фирсова Ю.В. Клиническая эффективность сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии препаратом «Антиполлин микст клещей» у взрослых с аллергическим ринитом. *Российский Аллергологический Журнал*. 2018; 15 (1S): 107–109. doi: 10.36691/RJA107
37. Глушкова Е.Ф., Сидорович О.И. Клиническая эффективность сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии препаратом Антиполлин микст полыней у взрослых. *Российский Аллергологический Журнал*. 2016; 13 (4–5): 68–71. doi: 10.36691/RJA383.
38. Mösges R., Bachert C., Panzner P., et al. Short course of grass allergen peptides immunotherapy over 3 weeks reduces seasonal symptoms in allergic rhinoconjunctivitis with/without asthma: A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Allergy*. 2018; 73 (9): 1842–1850. doi:10.1111/all.13433.

39. Creticos P.S., Maloney J., Bernstein D.I., et al. Randomized controlled trial of a ragweed allergy immunotherapy tablet in North American and European adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131 (5): 1342–1349.e6. doi:10.1016/j.jaci.2013.03.019.
40. Biedermann T., Kuna P., Panzner P., et al. The SQ tree SLIT-tablet is highly effective and well tolerated: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143 (3): 1058–1066.e6. doi:10.1016/j.jaci.2018.12.1001.
41. Gappa M., Gagnon R., Horak F., et al. The SQ tree sublingual immunotherapy tablet is effective and well tolerated in children-A pivotal phase III trial. *Allergy.* 2025; 80 (3): 795–806. doi:10.1111/all.16363.
42. Sahin E., Bafageeh S.A., Guven S.G., Cetinkaya E.A., Muluk N.B., Coskun Z.O. et al. Mechanism of action of allergen immunotherapy. *Am J Rhinol Allergy.* 2016; 30: 1–3.

REFERENCES

1. Licari A., Magri P., De Silvestri A., et al. Epidemiology of Allergic Rhinitis in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023; 11 (8): 2547–2556. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.05.016>.
2. Masalskiy S.S., Smolkin Yu.S., Churykina E.V., Shakhova N.V. Prevalence of Symptoms of Allergic Rhinitis in Children at Risk According to Survey Data. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2024; 20 (38): 18–24. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2024-20-38-18-24>.
3. Shakhova NV, Kashinskaya TS, Kamaltynova EM. Prevalence of bronchial asthma and allergic diseases among children. *Allergology and Immunology in Pediatrics.* 2022; 2: 5–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-2-5-12>.
4. Slabkaya E.V., Aksyonova S.A., Meshkova R.Ya. Pollinoz: aeropalinologicheskij kontrol okruzhayushchej sredy i farmakoterapija Allergologiya i immunologiya v pediatrii. 2012; 3 (30): 26–31.
5. Smolkin Yu.S., Trusova O.V., Aliskandieva Z.A., Barycheva L.Y., Bogomazov A.D., Bocharova K.A., Emelina Yu.N., Kamaev A.V., Larkova I.A., Markhaichuk A.Z., Masalskiy S.S., Migacheva N.B., Prilutskiy A.S., Stezhkina E.V., Fayzullina R.M., Khakimova R.F., Churyukina E.V., Shakhova N.V., Shilova T.V. Allergen-specific immunotherapy in children. Consensus document of the Association of Pediatric Allergologists and Immunologists of Russia (positional paper). *Allergology and Immunology in Paediatrics.* 2023; (4): 5–30. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-4-5-30>.
6. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, Alviani C, Angier E et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020; 31 Suppl 25(Suppl 25): 1–101. doi:10.1111/pai.1318.
7. Pavlova K.S., Kurbacheva O.M., Galitskaya M.A., Smirnov D.S. Actual conception of allergen-specific immunotherapy mechanisms, potential biomarkers of efficacy and ways of enhancement. *Russian Journal of Allergy.* 2017; 14 (4–5): 5–17. <https://doi.org/10.36691/RJA290>.
8. Durham S.R., Shamji M.H. Allergen immunotherapy: past, present and future. *Nat Rev Immunol.* 2023; 23 (5): 317–328. doi:10.1038/s41577-022-00786-1.
9. Minayeva N.V., Shiryaeva D.M. Pollinoz i vosmozhnosti pomoshchnyh informatsionnyh resursov RMZh. *Medicinskoe obozrenie.* 2021; 5 (1): 38–42. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-1-38-42>.
10. Qin L., Tang L.F., Cheng L., Wang H.Y. The clinical significance of allergen-specific IgG4 in allergic diseases. *Front Immunol.* 2022; 13: 1032909. Published 2022 Oct 25. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1032909>.
11. Shamji M.H., Kappen J.H., Akdis M., et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper. *Allergy.* 2017; 72 (8): 1156–1173. <https://doi.org/10.1111/all.13138>.
12. Pampura A.N., Esakova N.V., Zhukalina E.F., Filippova E.A. Insect anaphylaxis. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2024; 69 (4): 102–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2024-69-4-102-108>.
13. Mikelov A.I., Staroverov D.B., Komech E.A., Lebedev Y.B., Chudakov D.M., Zvyagin I.V. Correlated dynamics of serum ige and IgE+ clonotype countwith allergen air level in seasonal allergic rhinitis. *Bulletin of RSMU.* 2019; 5: 14–24. <https://doi.org/10.24075/vrg-mu.2019.072>.
14. Kappen J, Diamant Z., Agache I., et al. Standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy in allergic asthma: An EAACI position paper. *Allergy.* 2023; 78 (11): 2835–2850. doi:10.1111/all.15817.
15. Nenasheva N.M., Terekhova E.P., Bodnya O.S., Sebekina O.V. Visual analogue scale - a tool for assessing the control of allergic rhinitis. *Russian Journal of Allergy.* 2018; 15 (6): 79–88. doi: 10.36691/RJA114.
16. Bousquet J., Schünemann H.J., Togias A., et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence [published correction appears in *J Allergy Clin Immunol.* 2022 Jun; 149 (6): 2180. doi: 10.1016/j.jaci.2022.04.016.]. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 145 (1): 70–80.e3. doi:10.1016/j.jaci.2019.06.049.
17. Juniper E.F., Guyatt G.H. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. *Clin Exper Allergy* 1991; 21: 77–83.

18. Juniper E.F., Guyatt G.H., Griffith L.E., Ferrie P.J. Interpretation of rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire data. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 843–845.
19. Juniper E.F., Howland W.C., Roberts N.B., Thompson A.K., King D.R. Measuring quality of life in children with rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* February 1998; 101 (2): 163–170.
20. Bousquet J., Shamji M.H., Anto J.M., et al. Patient-centered digital biomarkers for allergic respiratory diseases and asthma: The ARIA-EAACI approach - ARIA-EAACI Task Force Report. *Allergy*. 2023; 78 (7): 1758–1776. doi:10.1111/all.15740.
21. Durham S.R., Nelson H.S., Nolte H., et al. Magnitude of efficacy measurements in grass allergy immunotherapy trials is highly dependent on pollen exposure. *Allergy*. 2014; 69 (5): 617–623. doi:10.1111/all.12373.
22. Pfaar O., Demoly P., Gerth van Wijk R., Bonini S., Bousquet J., Canonica G.W., Durham S.R., Jacobsen L., Malling H.J., Mosges R., Papadopoulos N.G., Rak S., Rodriguez del Rio P., Valovirta E., Wahn U., Calderon M.A. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy* 2014; 69: 854–867.
23. JASP Team (2024). JASP (Version 0.95.0) [Computer software].
24. Smolkin Yu.S. The state of allergen-specific immunotherapy in Russia. *Allergology and Immunology in Paediatrics*. 2024; (2): 5–8. (In Russ.) <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-2-5-8>.
25. Masalskiy S.S., Sakanyan E.I., Yasnaya M.A. Evolution of standardization of therapeutic and diagnostic allergens produced in Russia. *Allergology and Immunology in Paediatrics*. 2024; (2): 26–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-2-26-37>.
26. Smolkin Y.S., Trusova O.V., Aliskandieva Z.A., Barycheva L.Y., Bogomazov A.D., Bocharova K.A., Emelina Y.N., Kamaev A.V., Larkova I.A., Markhaichuk A.Z., Masalskiy S.S., Migacheva N.B., Prilutskiy A.S., Stezhkina E.V., Fayzullina R.M., Khakimova R.F., Churyukina E.V., Shakhova N.V., Shilova T.V. Allergen-specific immunotherapy in children. Consensus document of the Association of Pediatric Allergologists and Immunologists of Russia (positional paper). *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2023; 3: 5–30. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-4-5-30>.
27. Nazarova E.V., Primak A.S. Tablet-lyophilizate containing a mixture of house dust mites usage for skin prick testing to confirm house dust mites sensitization. *Russian Journal of Allergy*. 2023; 20 (1): 9–18. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA3911>.
28. Larenas-Linnemann D., Cox L.S. European allergen extract units and potency: Review of available information. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2008; 100 (2): 137–145. doi:10.1016/S1081-1206(10)60422-X.
29. Matveyeva L.P., Ermakova M.K. Ekspertiza lecheniya pollinoza u detey allergoidami i allergenami. *Problemy ekspertizy v medicine*. 2006; 3: 42–44.
30. Nelson S.H. Ragweed allergy immunotherapy tablet MK-3641 (Ragwitek®) for the treatment of allergic rhinitis. *Expert Review of Clinical Immunology*, 2018; 14 (12): 1003–1011. DOI: 10.1080/1744666X.2018.1538788.
31. Rotiroti G., Shamji M., Durham S.R., Till S.J. Repeated low-dose intradermal allergen injection suppresses allergen-induced cutaneous late responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Oct; 130 (4): 918–924.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2012.06.052. Epub 2012 Sep 9. PMID: 22971521.
32. Marcucci F., Sensi L.G., Caffarelli C., Cavagni G., Bernardini R., Tiri A., Riva G., Novembre E. Low-dose local nasal immunotherapy in children with perennial allergic rhinitis due to *Dermatophagoides*. *Allergy*. 2002 Jan; 57 (1): 23–28. PMID: 11991284.
33. Naidu K.A. Vitamin C in human health and disease is still a mystery? An overview. *Nutr J*. 2003; 2: 7. Published 2003 Aug 21. doi:10.1186/1475-2891-2-7.
34. Zarubaev V.V., Slita A.V., Lavrentyeva I.N., Smirnov V.S. Protective activity of ascorbic acid at influenza infection. *Russian Journal of Infection and Immunity. Infektsiya i immunitet*. 2017; 7 (4): 319–326. doi: 10.15789/2220-7619-2017-4-319-326.
35. Canonica G.W., Baena-Cagnani C.E., Bousquet J., et al. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy*. 2007; 62 (3): 317–324. doi:10.1111/j.1398-9995.2006.01312.x.
36. Firsova Y.V. Klinicheskaya effektivnost' sublingval'noy allergen-spetsificheskoy immunoterapii preparatom «Antypollin mikst kleshchey» u vzroslykh s allergicheskim rinitom. *Russian Journal of Allergy*. 2018; 15 (1S): 107–109. doi: 10.36691/RJA107.
37. Glushkova E.F., Sidorovich O.I. Clinical efficacy of sublingual allergen immunotherapy with Antypollin mixed weeds in adults. *Russian Journal of Allergy*. 2016; 13 (4–5): 68–71. doi: 10.36691/RJA383.
38. Mösges R., Bachert C., Panzner P., et al. Short course of grass allergen peptides immunotherapy over 3 weeks reduces seasonal symptoms in allergic rhinoconjunctivitis with/without asthma: A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Allergy*. 2018; 73 (9): 1842–1850. doi:10.1111/all.13433.
39. Creticos P.S., Maloney J., Bernstein D.I., et al. Randomized controlled trial of a ragweed allergy immunotherapy tablet in North American and European adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131 (5): 1342–1349.e6. doi:10.1016/j.jaci.2013.03.019.

40. Biedermann T., Kuna P., Panzner P., et al. The SQ tree SLIT-tablet is highly effective and well tolerated: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143 (3): 1058–1066.e6. doi:10.1016/j.jaci.2018.12.1001.
41. Gappa M., Gagnon R., Horak F., et al. The SQ tree sublingual immunotherapy tablet is effective and well tolerated in children-A pivotal phase III trial. *Allergy.* 2025; 80 (3): 795–806. doi:10.1111/all.16363.
42. Sahin E., Bafageeh S.A., Guven S.G., Cetinkaya E.A., Muluk N.B., Coskun Z.O. et al. Mechanism of action of allergen immunotherapy. *Am J Rhinol Allergy.* 2016; 30: 1–3.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья и исследование финансируется компанией производителем «Burly».

FUNDING SOURCE

Source of funding The article and research is funded by the producing company Burly.

БЛАГОДАРНОСТИ

Коллектив авторов выражает благодарность генеральному директору НККЦ «Аллергологии и иммунологии» Смолкиной О. Ю. за помощь в организации, а также врачам-аллергологам Ларионовой М. А., Никоновой Е. С., Бондаренко А. И. за активное участие в исследовании.

GRATITUDE

The team of authors expresses its gratitude to the General Director of the National Center for Allergology and Immunology Smolkina O. Y. for her help in the organization, as well as to allergists Larionova M. A., Nikonova E. S., Bondarenko A. I. for their active participation in the study.

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Масальский С. С. — разработка дизайна исследования, участие в проведении исследования, анализ результатов, статистическая обработка данных, написание и редактирование текста статьи.

Смолкин Ю. С. — разработка дизайна исследования, редактирование и проверка критически важного содержания статьи.

Молочкова А. Н. — участие в проведении исследования, анализ данных, подготовка черновика рукописи, подготовка статьи к публикации.

Попович А. М. — участие в проведении исследования, обследование и лечение пациентов, анализ данных.

THE AUTHORS' CONTRIBUTION TO THE WORK

Sergey S. Masalskiy — development of research design, participation in research, analysis of results, statistical data processing, writing and editing the text of the article.

Yuri S. Smolkin — development of research design, editing and verification of the critical content of the article.

Aleksandra N. Molochkova — participation in research, analysis of results, preparation of a draft manuscript, preparation of the article for publication.

Alexey M. Popovich — participation in research, examination and treatment of patients, analysis of results.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ И СОГЛАСИЕ НА УЧАСТИЕ

Исследование прошло одобрение в локальном этическом комитете НККЦ Аллергологии и иммунологии. Протокол 15 от 03.02.2025

ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE

The study was approved by the Local Ethics committee of the SCCC of Allergology and Immunology. Protocol 15 of 03.02.2025

По следам XI Всероссийского Конгресса Ассоциации ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ И ИММУНОЛОГОВ РОССИИ (АДАИР)

FOLLOWING THE XI ALL-RUSSIAN CONGRESS OF THE ASSOCIATION OF PEDIATRIC ALLERGOLOGISTS AND IMMUNOLOGISTS OF RUSSIA (APAIR)

Выявление аутоантител у детей с болезнью Крона в зависимости от клинических особенностей заболевания

SCO — краткое сообщение



<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-115-119>

Жужула А. А.¹, Курбатова О. В.¹, Петричук С. В.¹, Сновская М. А.¹, Мокрецова К. А.¹, Анушенко А. О.¹, Семикина Е. Л.^{1,2}, Потапов А. С.^{1,2}, Фисенко А. П.¹

¹ Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119991, г. Москва, Ломоносовский пр., д. 2, стр. 1, Россия

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Россия

Ключевые слова: дети, болезнь Крона, аутоантитела, ASCA, воспалительные заболевания кишечника, антинуклеарные антитела, Нер-2, аутоиммунитет

Для цитирования: Жужула А. А., Курбатова О. В., Петричук С. В., Сновская М. А., Мокрецова К. А., Анушенко А. О., Семикина Е. Л., Потапов А. С., Фисенко А. П. Выявление аутоантител у детей с болезнью Крона в зависимости от клинических особенностей заболевания. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2025; 23 (3): 115–119. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-115-119>

Detection of autoantibodies in children with Crohn's disease depending on the clinical features of the disease

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-115-119>

Anastasia A. Zhuzhula¹, Olga V. Kurbatova¹, Svetlana V. Petrichuk¹, Marina A. Snovskaya¹, Kadria A. Mokretsova¹, Anton O. Anushenko¹, Elena L. Semikina^{1,2}, Alexander S. Potapov^{1,2}, Andrey P. Fisenko¹

¹ Federal State Autonomous Institution "National Medical Research Center for Children's Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 119991, Moscow, Lomonosovsky prospect, 2, building 1, Russia

² The State Education Institution of Higher Professional Training The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation, 119991, Moscow, st. Trubetskaya, d. 8, building 2, Russia

Keywords: children, Crohn's disease, autoantibodies, ASCA, inflammatory bowel diseases, antinuclear antibodies, Нер-2, autoimmunity

For citation: Zhuzhula A. A., Kurbatova O. V., Petrichuk S. V., Snovskaya M. A., Mokretsova K. A., Anushenko A. O., Semikina E. L., Potapov A. S., Fisenko A. P. Detection of autoantibodies in children with Crohn's disease depending on the clinical features of the disease. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2025; 23 (3): 115–119. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-115-119>

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Крона (БК) — это хроническое, рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) неуточненной этиологии, характеризующееся воспалением с развитием сопутствующих осложнений [1, 2, 3]. Распространенность БК растет с каждым годом среди детей, по мировой статистике составляет 58 на 100 000 детей [1, 2]. 25 % больных БК впервые манифестирует в возрасте до

18 лет, что подтверждает актуальность исследования и необходимость ранней диагностики и назначения своевременной терапии [2, 3].

Для классификации БК у детей рекомендуется применять международную классификацию БК, принятую в 2010 году в Париже [2]. По возрасту начала болезни: A1a — 0 — <10 лет, A1b — 10 — <17 лет, A2 — 17–40 лет, A3 — >40 лет. По локализации воспалительного процесса: L1 — тер-

минальный илеит, L2 — изолированный колит, L3 — илеит и колит, L4a — верхние отделы с поражением до связки Трейца, L4b — верхние отделы с поражением ниже связки Трейца, но выше дистальной 1/3 подвздошной кишки. По характеру течения (фенотип заболевания): B1 — нестриктурирующая и непенетрирующая (воспалительная), B2 — стриктурирующая, B3 — пенетрирующая, B2B3 — стриктурирующая и пенетрирующая, p — перианальные проявления. В зависимости от задержки роста ребенка выделяют: G0 — нет задержки роста, G1 — задержка роста [2]. Активность заболевания БК оценивают по Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI): <10 баллов — соответствует ремиссии БК, 11–30 баллов — низкой или умеренной активности, 31–100 баллов — высокой активности. На основании значения PCDAI у пациентов диагностируется: клиническая ремиссия болезни Крона (PCDAI <10) или клиническое обострение болезни Крона (PCDAI >10) [2].

Наиболее часто при БК выявляются аутоантитела к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) классов IgA и IgG, к антигенам цитоплазмы нейтрофилов (ANCA): к протеиназе-3 (PR3) и миелопероксидазе (MPO), панкреатические аутоантитела (PAB) классов IgA и IgG, антитела к бокаловидным клеткам кишечника [3, 4]. Диагностическая значимость определения разных аутоантител варьируется [3, 4].

ASCA и ANCA являются наиболее информативными серологическими маркерами для дифференциальной диагностики БК и ЯК. Высокие уровни ASCA, ANCA PAB, aGP2, ассоциируются с риском ускоренного прогрессирования ВЗК, развитием осложнений и необходимостью хирургического лечения [5]. Наличие аутоантител ASCA при БК является прогностически неблагоприятным признаком [3].

Определение антител к ASCA классов IgA и IgG является малоинвазивным тестом для лабораторной диагностики БК. Частота выявления ASCA классов IgA и (или) IgG у взрослых больных с БК составляет 29–71% [4, 5]. ASCA относятся к семейству антигликановых антител, эти антитела направлены против маннана клеточной мембраны пекарских дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* [4, 5]. Механизм образования ASCA до сих пор неизвестен, однако маннозоиндуцированный иммунологический ответ может быть связан с перекрестной реакцией с дрожжевым грибом *Candida albicans* [4, 6].

Одним из значимых иммунологических маркеров активности воспалительного процесса при БК и ЯК у детей может служить концентрация фекального кальпротектина, которая повышается в обострении, коррелируя с клинической и эндоскопической активностью болезни [7, 8].

Уровни специфических аутоантител к антигенам тонкого и толстого кишечника при БК коррелируют между собой, что указывает на значимую роль в формировании аутоиммунного воспаления при данной патологии [3]. В педиатрической практике остро стоит задача по поиску информативных маркеров для прогнозирования осложнений заболевания и назначения своевременной терапии [3, 5].

ЦЕЛЬ НАШЕГО ИССЛЕДОВАНИЯ — оценить уровень аутоантител у детей с болезнью Крона в зависимости от дебюта болезни, наличия или отсутствия задержки роста, локализации воспалительного процесса, фенотипа заболевания, активности заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании было включено 93 ребенка с БК, которые находились в лечении в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Возраст пациентов изменялся от 2,2 до 17,97 года. Все дети были обследованы по стандартному протоколу, включая общий анализ крови (гематологический автоматический анализатор Sysmex XN 550, Япония), биохимический анализ крови (AU680, США), определение ASCA классов IgA и IgG (Orgentec, Германия), фекального кальпротектина (ФК) (Buhlmann Laboratories AG, Швейцария), антинуклеарного фактора на клеточной линии HEp-2 (АНФ) с помощью реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) (AESKU GROUP, Германия).

Положительными значениями сывороточных ASCA IgG и IgA считали ≥ 10 Ед/мл, ФК > 80 мкг/г. Референсные значения С-реактивного белка (С-РП): < 5 мг/л, PLT: $150\text{--}450 \cdot 10^9$ /л, СОЭ: 2–20 мм/час. Отрицательными значениями считали титры АНА $< 1/160$, при титре 1/160 ответ считали низкопозитивным, 1/320–1/640 — умеренно-позитивным, 1/1280 и выше — высокопозитивным [9]. Любой из выявленных типов свечений АНФ принимали за положительный результат.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программ Statistica 10.0

(StatSoft, США), Excel (Microsoft, США), IBM SPSS Statistics 25 (США). Описательная статистика количественных признаков представлена в формате: медиана [нижний и верхний квартили] — Me [$Q_{0,25}$ — $Q_{0,75}$].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выявлено, что у детей с БК в состоянии ремиссии (PCDAI <10) концентрация сывороточных антител ASCA IgG составляла Me = 8,9 [6,6; 24,6] Ед/мл, ASCA IgA — Me = 5,5 [2,5; 9,2] Ед/мл, при низкой или умеренной активности заболевания (PCDAI 11–30) ASCA IgG — Me = 10,3 [4; 38,1] Ед/мл, ASCA IgA — Me = 5,6 [3,4; 16,4] Ед/мл, при высокой степени активности болезни (PCDAI 31–100) ASCA IgG — Me = 42,3 [6,5; 60,8] Ед/мл, ASCA IgA — Me = 16,7 [6,8; 52,3] Ед/мл. Отмечается тенденция к увеличению концентрации антител, однако достоверных отличий не выявлено из-за большого разброса показателей, в отличие от данных Александровой Е.Н. и соавторов, которые показали, что высокие уровни ASCA ассоциируются с более тяжелым течением БК у взрослых [5].

Концентрация сывороточных антител ASCA IgG и IgA у детей без задержки в росте составила ASCA IgA — Me = 5,5 [2,5; 15,3] Ед/мл, ASCA IgG — Me = 8,9 [4,8; 31,9] Ед/мл, у детей с задержкой в росте ASCA IgA — Me = 17,4 [5,5; 86,7] Ед/мл, ASCA IgG — Me = 32,9 [4,4; 60,3] Ед/мл. Концентрация ASCA IgA достоверно выше в группе с задержкой в росте ($p < 0,05$), ASCA IgG не имеет такой зависимости.

При дебюте заболевания в возрасте до 10 лет концентрация сывороточных антител ASCA IgG Me = 8,9 [4,4; 21,2] Ед/мл, ASCA IgA — Me = 5,2 [2,3; 17,3] Ед/мл, при начале болезни в возрасте старше 10 лет ASCA IgG Me = 12,6 [5,3; 43,1] Ед/мл, ASCA IgA — Me = 6,4 [3,4; 15,9] Ед/мл. По возрасту дебюта заболевания достоверных отличий не выявлено.

При анализе концентрации ASCA в зависимости от фенотипа заболевания выявлено, что при B1 ASCA IgG — Me = 7,3 [4; 20,6] Ед/мл, ASCA IgA — Me = 4,8 [2,6; 9,2] Ед/мл, при B2 ASCA IgG — Me = 17,7 [8,4; 68,8] Ед/мл, ASCA IgA — Me = 10,3 [5,7; 74,5] Ед/мл, при B3 ASCA IgG — Me = 19,2 [5,89; 76,4] Ед/мл, ASCA IgA — Me = 7,45 [2,3; 27,1] Ед/мл, при сочетаниях ASCA IgG — Me = 16,2 [8,9; 28,3] Ед/мл, ASCA IgA — Me = 5,2 [2,5; 6,7] Ед/мл. Концентрация ASCA IgG и IgA в группе B1 достоверно ниже, чем в группе B2 ($p < 0,01$).

В зависимости от локализаций воспалительного процесса при L1 ASCA IgG — Me = 11,5 [7,1; 61,2] Ед/мл, ASCA IgA — Me = 6,9 [5,3; 17,8] Ед/мл, при L2 ASCA IgG — Me = 6,2 [3,6; 8,6] Ед/мл, ASCA IgA — Me = 4,6 [2,6; 15,5] Ед/мл, при L3 ASCA IgG — Me = 17,6 [7,7; 33,9] Ед/мл, ASCA IgA — Me = 5,7 [2,9; 18,86] Ед/мл, при L4 ASCA IgG — Me = 13,7 [1,8; 23,9] Ед/мл, ASCA IgA — Me = 3,6 [2; 6,4] Ед/мл, при сочетании разных локализаций воспалительного процесса ASCA IgG — Me = 6,5 [4; 28,3] Ед/мл, ASCA IgA — Me = 3,5 [1,3; 6,3] Ед/мл. В зависимости от локализации воспалительного процесса концентрация ASCA IgG в группе L1 достоверно выше, чем в группе L2 ($p < 0,01$), в группе L2 достоверно ниже, чем в группе L3 ($p < 0,02$), а также по ASCA IgA в группе L1 достоверно выше, чем при сочетании разных отделов ЖКТ ($p < 0,05$).

Концентрация ФК у детей с БК в ремиссии заболевания составила Me = 92,3 [31; 351,1] мкг/г, при низкой или умеренной активности заболевания Me = 128,5 [36; 876,1] мкг/г, при высокой степени активности болезни Me = 514 [266; 1003] мкг/г. Концентрация ФК в ремиссии достоверно ниже, чем при высокой степени активности заболевания ($p < 0,02$), что согласуется с данными литературы [7, 8].

Концентрация ФК у детей с БК не зависит от дебюта заболевания и наличия/отсутствия задержки роста.

В зависимости от фенотипа заболевания концентрация ФК при B1 составила Me = 111,25 [29; 473] мкг/г, при B2 Me = 699 [67; 938] мкг/г, при B3 Me = 149,5 [47; 243,5] мкг/г, при сочетаниях Me = 92,3 [38,4; 960,03] мкг/г. При анализе концентрации ФК в зависимости от фенотипа заболевания достоверных отличий не выявлено из-за большого разброса показателей, но отмечались более высокие значения при B2.

При локализации L1 были получены следующие значения ФК — Me = 130,3 [61; 699] мкг/г, при L2 Me = 363 [29; 1002] мкг/г, при L3 Me = 125 [56; 500] мкг/г, при L4 Me = 28 [25; 29] мкг/г, при сочетании локализации воспалительного процесса — Me = 75 [34,5; 626] мкг/г. Выявлено, что концентрация ФК в группе L4 достоверно ниже, чем в группах L2 ($p < 0,03$), L3 ($p < 0,02$) и при сочетании локализаций воспалительного процесса ($p < 0,05$).

Содержание СОЭ достоверно выше в группе детей с задержкой в росте, чем в группе без задержки роста ($Me = 15,5$ [6; 21] мм/час против $Me = 7$ [2; 12] мм/час, $p < 0,05$).

При ремиссии БК у детей СОЭ $Me = 5$ [2; 9] мм/час, при низкой или умеренной активности заболевания $Me = 9$ [4; 15] мм/час, при высокой степени активности болезни $Me = 12,5$ [9,5; 18,5] мм/час. При ремиссии заболевания СОЭ достоверно ниже, чем при низкой или умеренной активности заболевания ($p < 0,05$) и при высокой степени активности заболевания ($p < 0,05$).

При ремиссии БК у детей содержание PLT было $Me = 339$ [293; 397] $\cdot 10^9$ /л, при низкой или умеренной активности заболевания $Me = 371$ [289; 467] $\cdot 10^9$ /л, при высокой степени активности болезни $Me = 454$ [373; 486] $\cdot 10^9$ /л. Содержание PLT достоверно выше при высокой степени активности заболевания, чем в ремиссии ($p < 0,05$).

При ремиссии БК C-RP $Me = 2$ [1,5; 2,9] мг/л, при низкой или умеренной активности заболевания $Me = 1,9$ [1,6; 3,8] мг/л, при высокой степени активности болезни $Me = 4,6$ [3,6; 10,8] мг/л. Концентрация C-RP достоверно выше в группе высокой степени активности заболевания, чем при ремиссии заболевания ($p < 0,001$) и в группе низкой или умеренной активности ($p < 0,05$).

При локализации воспалительного процесса L1 получены следующие значения C-RP — $Me = 3,23$ [1,8; 4,84] мг/л, при L2 $Me = 2,4$ [1,5; 4,7] мг/л, при L3 $Me = 1,93$ [1,42; 2,95] мг/л, при L4 $Me = 1$ [0,69; 3,1] мг/л, при сочетании локализации воспалительного процесса — $Me = 1,84$ [1,1; 2,12] мг/л. Концентрация C-RP при L1 достоверно выше, чем при L3 ($p < 0,05$).

Содержание PLT и СОЭ у детей с БК не зависело от возраста дебюта, фенотипа заболевания и локализации воспалительного процесса. Количество PLT не имело достоверных отличий в зависимости от наличия/отсутствия задержки роста детей. Не выявили достоверных отличий в концентрации C-RP в зависимости от возраста дебюта заболевания, задержки роста детей и от фенотипа заболевания.

Анализ АНФ у 47 детей с БК показал, что у 31 ребенка АНФ был отрицательный, у 16 человек был положительный титр АНФ, из которых у 8 детей выявлен высокий титр ($>1/1280$), а у 8 — низко- или умеренно-позитивный титр ($1/160$ – $1/640$). Исследование титров и типов свечения АНФ у детей с БК требует дополнительных исследований.

При анализе возрастных особенностей наличия позитивных результатов сывороточной ASCA IgG у детей с БК выявили следующие значения в группах: <7 лет — 0%, 7–12 лет — 39,1%, 12–14 лет — 46,7%, 14–16 лет — 53,8%, 16–18 лет — 58%. С возрастом увеличивается процент детей с положительным результатом ASCA IgG. При этом процент позитивных результатов ASCA IgA составил: <7 лет — 20%, 7–12 лет — 29,4%, 12–14 лет — 33,3%, 14–16 лет — 28%, 16–18 лет — 35,5%.

ВЫВОДЫ

Таким образом, концентрация сывороточных ASCA классов IgA и IgG у детей с БК ассоциирован с наличием/отсутствием задержки роста, с фенотипом заболевания, с локализацией воспалительного процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Свирава А.М., Шираева А.Х. Болезнь Крона. Современные методы диагностики и лечения. Столыпинский вестник. 2022; 4 (5): 2721–2739.
2. Клинические рекомендации «Болезнь Крона» / Утверждены профессиональной ассоциацией «Союз педиатров России», согласованы Научно-практическим Советом Минздрава РФ — 2020. https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/682_1.
3. Гурина О.П., Степанова А. А., Дементьева Е.А. и др. (2018). Особенности аутоиммунных реакций при болезни Крона у детей. Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63 (1): 44–50. <https://dx.doi.org/10.18821.0869-2084-2018-63-1-44-50>.
4. Кузнецова Д.А., Лапин С.В., Щукина О.Б. (2020). Диагностическая и прогностическая значимость серологических маркеров воспалительных заболеваний кишечника (обзор литературы). Альманах клинической медицины. 2020; 48 (6): 364–374. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-061>.
5. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Лукина Г.В., Парфенов А.И. (2021). Клиническое значение антител при воспалительных заболеваниях кишечника. Терапевтический архив. 2021; 93 (2): 228–235. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.02.200610>.

6. Sendid B., Cornu M., Cordier C., et al. From ASCA breakthrough in Crohn's disease and *Candida albicans* research to thirty years of investigations about their meaning in human health. *Autoimmun Rev.* 2024 Feb; 23 (2): 103486. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103486>. Epub 2023 Nov 30. PMID: 38040100.
7. Татьянанина О.Ф., Потапов А.С., Намазова Л.С. и др. Фекальный кальпротектин в неинвазивной диагностике воспалительных заболеваний кишечника у детей. *Педиатрическая фармакология.* 2008; 5 (3): 46–51.
8. Цветкова В.С., Семикина Е.Л., Потапов А.С. Биомаркеры воспалительной активности при болезни Крона и язвенном колите у детей. *Российский педиатрический журнал.* 2021; 24 (S): 64.
9. Жужула А.А., Курбатова О.В., Петричук С.В. и др. Диагностическая значимость определения антинуклеарных антител у детей с аутоиммунным гепатитом. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2024; (1): 36–40. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-36-40>.

REFERENCE

1. Svirava A.M., Shiryayeva A.V. Crohn's disease. Modern methods of diagnosis and treatment. *Stolypin Bulletin.* 2022; 4 (5): 2721–2739. (In Russ.)
2. Clinical recommendations "Crohn's Disease" / Approved by the professional association "Union of Pediatricians of Russia", approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation — 2020. (In Russ.) https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/682_1.
3. Gurina O.P., Stepanova A.A., Dementieva E.A., et al. (2018). Features of autoimmune reactions in children with Crohn's disease. *Clinical Laboratory Diagnostics.* 2018; 63 (1): 44–50. (In Russ.) <https://dx.doi.org/10.18821.0869-2084-2018-63-1-44-50>.
4. Kuznetsova D.A., Lapin S.V., Shchukina O.B. (2020). Diagnostic and prognostic significance of serological markers of inflammatory bowel diseases (literature review). *Almanac of Clinical Medicine.* 2020; 48 (6): 364–374. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-061>.
5. Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Lukina G.V., Parfenov A.I. Clinical value of antibodies in inflammatory bowel diseases. *Terapevticheskii arkhiv.* 2021; 93 (2): 228–235. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.02.200610>.
6. Sendid B., Cornu M., Cordier C., et al. From ASCA breakthrough in Crohn's disease and *Candida albicans* research to thirty years of investigations about their meaning in human health. *Autoimmun Rev.* 2024 Feb; 23 (2): 103486. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103486>. Epub 2023 Nov 30. PMID: 38040100.
7. Tat'yanina O.F., Potapov A.S., Namazova L.S., Tsimbalova E.G., Kucherenko A., Lokhmatov M. Faecalcalprotectin in noninvasive diagnostics of the inflammatory enteric diseases among children. *Pediatric pharmacology.* 2008; 5 (3): 46–51. (In Russ.)
8. Tsvetkova V.S., Semikina E.L., Potapov A.S. Biomarkers of inflammatory activity in Crohn's disease and ulcerative colitis in children. *Russian Pediatric Journal.* 2021; 24 (S): 64.
9. Zhuzhula A.A., Kurbatova O.V., Petrichuk S.V., et al. Diagnostic significance of the determination of antinuclear antibodies in children with autoimmune hepatitis. *Allergology and Immunology in Pediatrics.* 2024; (1): 36–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-36-40>.

Скрининг напряженности поствакцинального иммунитета к коклюшу у детей в 2021–2024 гг. (одноцентровое исследование)

SCO — краткое сообщение

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-120-124>



Мацнева И. Ю., Агозова А. О., Комарова О. В., Курбатова О. В., Петричук С. В., Коноплева Т. Н., Фисенко А. П.

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119192, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, Россия

Ключевые слова: дети, коклюш, вакцинация, поствакцинальный иммунитет к *Bordetella pertussis*, серодиагностика

Для цитирования: Мацнева И.Ю., Агозова А.О., Комарова О.В., Курбатова О.В., Петричук С.В., Коноплева Т.Н., Фисенко А.П. Скрининг напряженности поствакцинального иммунитета к коклюшу у детей в 2021–2024 гг. (одноцентровое исследование). *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2025; 23 (3): 120–124. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-120-124>

Screening of the intensity of post-vaccination immunity to whooping cough in children in 2021–2024 (single-center study)

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-120-124>

Inna Yu. Matsneva, Anastasia O. Agozova, Olga V. Komarova, Olga V. Kurbatova, Svetlana V. Petrichuk, Tatiana N. Konopleva, Andrey P. Fisenko

National Medical Research Center for Children's Health Federal State Autonomous Institution of the Ministry of Health, Russian Federation, 119192, Moscow, Lomonosovsky Prospekt, 2, Bldg. 1

Keywords: children, whooping cough, vaccination, post-vaccination immunity to *Bordetella pertussis*, serodiagnosis

For citation: Matsneva I.Yu., Agozova A.O., Komarova O.V., Kurbatova O.V., Petrichuk S. A., Konopleva T.N., Fisenko A.P. Screening of the intensity of post-vaccination immunity to whooping cough in children in 2021–2024 (single-center study). *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2025; 23 (3): 120–124. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-120-124>

Начался очередной циклический эпидемический подъем заболеваемости коклюшем. Борьба с этим заболеванием остается серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире [1].

Коклюш — это инфекционное заболевание дыхательных путей, которое вызывается бактериями *Bordetella pertussis*; заболевание характеризуется приступами спазматического кашля, интоксикацией и преимущественным поражением дыхательных путей [2]. Ежегодно во всем мире регистрируется около 50 миллионов случаев коклюша и около 350 000 человек погибают в результате заболевания [2].

Максимальная заболеваемость приходится на детей в возрасте до одного года — 476,6 на 100 тыс. детей данного возраста, что делает их одной из самых уязвимых групп и подтверждает важность своевременной иммунизации [3]. Одной из причин роста заболеваемости коклюшем в Российской Федерации является большое количество необоснованных медицинских отводов и отказов родителей и, как следствие, несвоевременное про-

ведение профилактических прививок против коклюшной инфекции [4].

С другой стороны, причинами сохраняющейся высокой заболеваемости являются рост нетипичных форм коклюша, увеличения заболеваемости среди подростков и взрослых вследствие непродолжительного иммунитета после вакцинации бесклеточными препаратами, распространения более вирулентных бактерий *B. pertussis* с антигенными мутациями, позволяющими возбудителю уходить от поствакцинального иммунитета [5].

Вакцинация от коклюша проводится по следующей схеме: 3–4,5–6 месяцев, ревакцинация проводится в 18 месяцев согласно национальному календарю профилактических прививок. Однако, по данным Роспотребнадзора из системы ЕМИСС, поствакцинальный иммунитет к коклюшу угасает в среднем в течение 5–8 лет после последней прививки в 18 месяцев [6].

Рядом авторов показана необходимость введения дополнительных доз вакцины от коклюша в возрасте 6–7 и 12–14 лет, вакцинации взрослых каждые 10 лет [6]. Однако в национальном кален-

даре профилактических прививок на сегодняшний день изменений нет.

Особое и крайне важное значение занимает вакцинация детей с хроническими заболеваниями в современных условиях. Дети, получающие иммуносупрессивную терапию часто имеют отклонения от графика вакцинации или незавершенную вакцинацию [7, 8].

Существует проблема с идентификацией *B. pertussis* — по данным Костинова А. А., Костинова М. П., в России диагностируется лишь 1–36% от всех случаев заболеваемости коклюшем [5].

Серодиагностика с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) определяет IgG-, IgM- и IgA-антитела к коклюшному токсину и волокнистому гемагглютину, что имеет решающее значение в диагностике коклюша и оценке иммунного ответа при данном заболевании [4]. IgA и IgM — это антитела, которые первыми реагируют на инфекцию, вырабатываются на начальной стадии заболевания. IgG — обеспечивают долговременный иммунитет и защиту от повторного заражения, по уровню IgG можно судить о наличии у человека стойкого иммунитета к инфекции [9].

Таким образом, актуальным для общепедиатрической практики остается вопрос о сохранении поствакцинального иммунитета в подростковом возрасте от коклюша, как в видовой популяции детей, так и в группах с иммунозависимыми заболеваниями, в том числе находящихся на иммуносупрессивной терапии [10].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оценить наличие поствакцинального иммунитета к коклюшу у подростков с острыми и хроническими заболеваниями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. У 294 детей, в возраст от 7,1 до 17 лет, Me = 12,26 [10,72; 13,58] проведен анализ результатов лабораторных исследований на IgG-, IgM- и IgA-антитела к коклюшу, выполненных в рамках госпитализаций или амбулаторных обращений в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в период с 2021 по 2024 год.

У 141 ребенка в связи с подозрением на инфекционный процесс было выполнено исследование IgM- и IgA-антител к коклюшу для исключения острой инфекционной патологии. Дети с поло-

жительными и сомнительными IgM, IgA были исключены из дальнейшего исследования по поствакцинальному иммунитету. У 153 детей было выполнено только исследование IgG-антител к коклюшу для оценки наличия поствакцинального иммунитета.

Исследования IgG-, IgM- и IgA-антител к коклюшу были выполнены методом иммуноферментного анализа с применением наборов Savyondiagnosics SeroPertussis IgG, IgM, IgA по стандартной методике, рекомендованной производителем с использованием оборудования «Tecan Austria Sunrise» и «Tecan Austria HydroFlex» (Австрия). Концентрация менее 10 СвЕд/мл свидетельствует о том, что IgG не определяются, 10–50 СвЕд/мл указывает на недавнюю или прошедшую инфекцию или иммунизацию, а строго положительным результатом является значение IgG выше 50 СвЕд/мл.

Статистическая обработка результатов была выполнена с помощью программы STATISTICA 10.0, результаты представлены в виде медианы (МЕ) [нижний; верхний квартиль].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выявлено, что в группе детей с подозрением на инфекционную патологию (n = 141) положительные IgM выявлены у 38 детей (27%), у 11 детей IgM были сомнительные (7,8%), при этом выявлено, что у детей с положительными IgM концентрация IgG составила ME = 64,5 [43,3; 87,7], у детей с сомнительным IgM концентрация IgG составила ME = 9 [4,5; 42,1], у детей с отрицательными IgM концентрация IgG составила ME = 13,3 [8,2; 51,3]. Таким образом, у детей с положительным IgM концентрация IgG была достоверно выше, чем в группе с отрицательными. Данный факт согласуется с данными литературы о нарастании титра IgG в острый инфекционный период [10].

Положительные IgA выявлены у 25 детей (17,7%), пограничные у 3 детей (2,1%), при этом у детей с положительными IgA концентрация IgG составила ME = 88,4 [72,8; 100], у детей с сомнительным IgA концентрация IgG составила ME = 60,0 [8,5; 74,7], у детей с отрицательными IgA концентрация IgG составила ME = 18,7 [8,2; 60,0].

Таким образом, мы видим, что у детей с положительным IgA также концентрация IgG была значительно выше, чем в группе с отрицательными.

Для оценки наличия поствакцинальных антител из общей выборки были исключены дети с положительными и сомнительными IgM, IgA, оценка вакцинального статуса была проведена у 238 детей: из них с аллергическими заболеваниями — 30 детей, с аутоиммунной патологией — 9 детей, с другими соматическими патологиями — 17 детей, с инфекционными заболеваниями (при отрицательных IgM и IgA к коклюшу) — 44 ребенка, с хронической болезнью почек (ХБП) 39 детей.

При анализе результатов исследований в группе детей с аллергологической патологией ($n = 30$) концентрация IgG к ВР составила $Me = 13,5$ [8,2; 37,7], при этом у 12 детей (40%) определялись отрицательные значения IgG при исключении детей с отрицательными значениями концентрация IgG составила $Me = 30,8$ [19,6; 60,4].

В группе детей с аутоиммунными заболеваниями ($n = 9$) концентрация IgG к ВР составила $Me = 9,25$ [4,95; 25,6], при этом у 4 детей (44%) определялись отрицательные значения IgG, при исключении детей с отрицательными значениями концентрация IgG составила $Me = 25,6$ [10,15; 54,6].

В группе детей с другими соматическими патологиями ($n = 17$) концентрация IgG к *B. pertussis* составила $Me = 21,9$ [2,6; 75,0], также у 7 детей (41%) определялись отрицательные IgG, при исключении детей с отрицательными значениями концентрация IgG составила $Me = 75,0$ [50,3; 75,0].

В группе с инфекционной патологией концентрация IgG к *B. pertussis* $Me = 18,8$, [8,8; 52,0], также у 9 детей (20,5%) определялись отрицательные IgG, при исключении детей с отрицательными значениями концентрация составила IgG $Me = 34,5$ [17,3; 75,0].

В группе детей с ХБП ($n = 139$) концентрация IgG к *B. pertussis* $Me = 18,05$ [8,0; 58,85], из них у 49 детей (35,5%) выявлены отрицательные IgG, при исключении детей с отрицательными значениями концентрация IgG составила $Me = 47,7$ [20,6; 80,1].

При анализе концентрации IgG у детей в зависимости от возраста было выявлено, что у детей 7–14 лет отрицательные IgG у 32,1%, а у детей старше 14 лет отрицательные IgG определялись в 41,7% наблюдений. При этом концентрация IgG до 14 лет 52 СвЕд/мл, а у детей старше 14 лет 48,5 СвЕд/мл.

Коклюш остается одной из актуальных инфекций, несмотря на иммунизацию [11].

В Российской Федерации коклюшная инфекция характеризуется ростом заболеваемости, несмотря на наличие высоких показателей охвата первичными сериями иммунизации. По нашим данным, положительные IgM выявились у 27%, что согласуется с данными Таточенко В. К о том, что у каждого третьего пациента школьного и подросткового возраста причиной длительного кашля является коклюшная инфекция [12].

Анализ нашей выборки подтверждает, что с возрастом напряженность иммунитета к коклюшу снижается во всех группах пациентов, особенно это снижение выражено у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, что согласуется с общемировыми тенденциями [1, 3, 5].

Заболеваемость коклюшем и эффект от поддержки, а иногда отводы от вакцинации способствуют присоединению инфекций, которые могут привести не только к обострению основного заболевания, но и к угрозе жизни пациентов. Особенно остро возникают вопросы вакцинации у детей с хроническими заболеваниями почек для обеспечения достаточного уровня качества жизни после пересадки почек [13].

Проведенный анализ показал, что только у 66% подростков отмечается наличие IgG. Для снижения заболеваемости коклюшем необходимо поддерживать охват своевременной вакцинацией и ревакцинацией против коклюша детей на уровне не ниже 95% [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наше исследование свидетельствует в пользу необходимости рассмотреть целесообразность дополнительной иммунизации подростков от коклюша.

С особым вниманием следует подходить к вакцинопрофилактике подростков с хроническими заболеваниями, находящихся на длительной иммуносупрессивной терапии, в связи с рисками развития у них обострения фонового заболевания и недостаточного специфического антителообразования.

В то же время для изучения формирования иммунного ответа у детей разных групп здоровья представляется важным изучение не только титра специфических антител, но более глубокое изучение иммунного статуса, в первую очередь у лиц с хронической патологией, в том числе иммуноопосредованной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wang H., Liu X., Cao X., et al. Global tendency and frontiers of research on pertussis from 2000 to 2023: A bibliometric and visual analysis. *Hum Vaccin Immunother.* 2024 Dec 31; 20 (1): 2392334. Epub 2024 Sep 5. PMID: 39238254; PMCID: PMC11382716. <https://doi.org/10.1080/21645515.2024.2392334>.
2. Методические указания МУ 3.1.2.4066-24 «Эпидемиологический надзор за коклюшной инфекцией» (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 28 сентября 2024 г.).
3. Басов А.А., Высочанская С.О., Цвиркун О.В. и др. Критерии оценки эпидемиологической ситуации по коклюшу в Российской Федерации. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2024; 23 (1): 4–13. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-1-4-13>.
4. Ломоносова А.В. Причины и последствия несвоевременной вакцинации против коклюшной инфекции в Российской Федерации. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2020; 97 (5): 492–502. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-5-11>.
5. Костинов А.М., Костинов М.П. Заболеваемость коклюшем и эффект от ревакцинации детей дошкольного и школьного возраста. *Инфекция и иммунитет.* 2018; 8 (3): 284–294. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2018-3-284-294>.
6. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Приказ от 6 декабря 2021 года № 1122Н об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок. <https://base.garant.ru/403258640/>.
7. Харсеева Г.Г., Тюкавкина С.Ю. Основы вакцинологии. Оценка поствакцинального иммунитета (материал для подготовки лекции). *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2020; 9 (3): 106–118. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3-106-118>.
8. Медкова А.Ю., Аляпкина Ю.С., Синяшина Л.Н. и др. Распространенность стертых форм коклюша и анализ фазовых состояний бактерий *bordetella pertussis*. *Детские инфекции.* 2010; 9 (4): 19–22.
9. Столярова Л.Г., Мазурова И.Ю., Сафонова Т.Б. и др. Коклюш: учебное пособие / ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования». — М.: ГБОУ ДПО РМАПО, 2014. — 110 с. ISBN 978-5-7249-2111-4.
10. Харит С.М., Иозефович О.В., Фридман И.В. и др. Вакцинопрофилактика коклюша: проблемы, возможные решения. *Журнал инфектологии.* 2020; 12 (2): 50–57. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-2-50-57>.
11. Таточенко В.К. Коклюш — недоуправляемая инфекция. *Вопросы современной педиатрии.* 2014; 13 (2): 78–82. <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i2.975>.
12. Сутовская Д.В., Бурлуцкая А.В., Дубова Л.В. и др. Иммунологическая защищенность лиц в возрасте от 3 до 25 лет против коклюшной инфекции: региональное одномоментное исследование. *Вопросы современной педиатрии.* 2021; 20 (1): 62–66. <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i1.2237>.
13. Костинов М.П., Руснак Ф.И. Вакцинация детей с заболеваниями почек. *Нефрология.* 2016; 20 (1): 24–35.
14. Степенко А.В., Миндлина А.Я. Эпидемиологическая характеристика коклюша в Российской Федерации на современном этапе. *Журнал инфектологии.* 2020; 12 (2): 142–150. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-2-142-150>.

REFERENCES

1. Wang H., Liu X., Cao X., et al. Global tendency and frontiers of research on pertussis from 2000 to 2023: A bibliometric and visual analysis. *Hum Vaccin Immunother.* 2024 Dec 31; 20 (1): 2392334. Epub 2024 Sep 5. PMID: 39238254; PMCID: PMC11382716. <https://doi.org/10.1080/21645515.2024.2392334>.
2. Methodological guidelines MU 3.1.2.4066-24 “Epidemiological surveillance of whooping cough infection” (approved by the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing on September 28, 2024) (in Russ.).
3. Basov A.A., Vysochanskaya S.O., Tsvirkun O.V., et al. Criteria for assessing the epidemiological situation of whooping cough in the Russian Federation. *Epidemiology and Vaccine Prevention.* 2024; 23 (1): 4–13 (in Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-1-4-13>
4. Lomonosova A.V. Causes and consequences of untimely vaccination against pertussis infection in the Russian Federation. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* 2020; 97 (5): 492–502 (in Russ.). <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-5-11>.
5. Kostinov A.M., Kostinov M.P. Whooping cough incidence and the effect of revaccination in preschool and school-age children. *Infection and immunity.* 2018; 8 (3): 284–294 (in Russ.). <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2018-3-284-294>.

6. The ministry of health of the Russian Federation. Order of December 6, 2021 No 1122N on approval of the national calendar of preventive vaccinations, the calendar of preventive vaccinations for epidemiological indications and the procedure for conducting preventive vaccinations (in Russ.). <https://base.garant.ru/403258640/>.
7. Kharseeva G.G., Tyukavkina S.Yu. Fundamentals of Vaccinology. Assessment of Post-Vaccination Immunity (material for lecture preparation). Infectious Diseases: News, Opinions, Training. 2020; 9 (3): 106–118 (in Russ.). <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3-106-118>.
8. Medkova A.Yu., Alyapkina Yu.S., Sinyashina L.N., et al. Prevalence of latent forms of whooping cough and analysis of phase states of *bordetella pertussis* bacteria. Childhood infections. 2010; 9 (4): 19–22 (in Russ.).
9. Stolyarova L.G., Mazurova I.Yu., Safonova T.B., et al. Whooping cough: a tutorial / State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Postgraduate Education”. — M.: State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education RMAPO, 2014. — 110 p. (in Russ.). ISBN 978-5-7249-2111-4.
10. Kharit S.M., Iozefovich O.V., Fridman I.V., et al. Vaccine prevention of whooping cough: problems, possible solutions. Journal of Infectology. 2020; 12 (2): 50–57 (in Russ.). <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-2-50-57>.
11. Tatochenko V.K. Whooping cough — an undermanaged infection. Issues of modern pediatrics. 2014; 13 (2): 78–82 (in Russ.). <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i2.975>.
12. Sutovskaya D.V., Burlutskaya A.V., Dubova L.V., et al. Immunological protection of individuals aged 3 to 25 years against whooping cough infection: a regional cross-sectional study. Issues of modern pediatrics. 2021; 20 (1): 62–66 (in Russ.). <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i1.2237>.
13. Kostinov M.P., Rusnak F.I. Vaccination of children with kidney diseases. Nephrology. 2016; 20 (1): 24–35 (in Russ.).
14. Stepenko A.V., Mindlina A.Ya. Current epidemiological characteristics of pertussis in the Russian Federation. Journal Infectology. 2020; 12 (2): 142–150 (in Russ.). <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-2-142-150>.

АНТИПОЛЛИН®

*Современный таблетированный препарат
для предсезонной профилактики аллергии*



УДОБЕН В ПРИМЕНЕНИИ
лечение проводится на дому

✓ **ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫЙ**
75-80% отличных и хороших результатов

✓ **БЕЗОПАСНЫЙ**
применяется сублингвально и
рассасывается в ротовой полости

✓ **БЕЗБОЛЕЗНЕННЫЙ**
нет необходимости
в инъекциях



**ИННОВАЦИОННОЕ НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ,
РАБОТАЮЩЕЕ В УСЛОВИЯХ НАДЛЕЖАЩЕЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ
ПРАКТИКИ (GMP).**

ГИСТАМИН ДИГИДРОХЛОРИДА

Гистамин 0.01 %



Гистамин 0.1 %



Россия,
г. Москва



Беларусь,
г. Минск



Турция,
г. Стамбул



Узбекистан,
г. Ташкент



Кыргызстан,
г. Бишкек



Монголия
г. Улан Батор



www.antipollin.ru

www.burly.kz



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.