

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ В ПЕДИАТРИИ ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY IN PEDIATRICS

■ <https://adair.elpub.ru/>

В НОМЕРЕ:

РОЛЬ СУБСТАНЦИИ Р
В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОЙ
КРАПИВНИЦЫ У ДЕТЕЙ

ОСОБЕННОСТИ
НАСЛЕДСТВЕННОГО
АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКОГО
АНАМНЕЗА
ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФЕНОТИПАХ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ
У ДЕТЕЙ ДО 5 ЛЕТ

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ
АНАЛИЗ ДИНАМИКИ
СИМПТОМОВ
АЛЛЕРГИЧЕСКОГО
РИНИТА У ШКОЛЬНИКОВ
ГРОДНЕНСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА
15-ЛЕТНИЙ ПЕРИОД (2008–
2023 ГГ.)

ПОСТВАКЦИНАЛЬНЫЙ
ИММУНИТЕТ ПРОТИВ ГЕПАТИТА
В У ДЕТЕЙ
С СИНДРОМОМ ДАУНА

СИНДРОМ МАРШАЛЛА
В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА
(СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ)

ТОМ 24, ВЫПУСК 2
VOLUME 24, ISSUE 2

ИЮНЬ 2026
JUNE 2026



Ассоциация детских аллергологов
и иммунологов России
Наш подписной индекс: 47432

Июнь 2026

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ В ПЕДИАТРИИ

Том 24, выпуск 2, июнь 2026

Аллергология и иммунология в педиатрии – официальный журнал Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. Журнал издаётся 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 распространённости 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-клиническое консультативного центра аллергологии и иммунологии», Москва, Россия

Заместитель главного редактора

Н. А. Лян, к.м.н., доцент, ГБУЗ детская городская клиническая больница имени Н. Ф. Филатова ДЗМ, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Главный научный консультант

И. И. Балаболкин, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, НМИЦ 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



Э. Б. Белан – д.м.н., проф., заведующий кафедрой иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия; **Н. В. Бойко** – д.м.н., проф., профессор кафедры оториноларингологии РостГМУ, Ростов, Россия; **О. В. Борисова** – д.м.н., проф., ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия; **Е. А. Бородулина** – д.м.н., проф., эксперт РАН, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия; **В. А. Булгакова** – д.м.н., проф., заведующий отделом научно-информационного развития, ФГБНУ Центральная клиническая больница Российской академии наук, Москва, Россия; **А. В. Жестков** – д.м.н., проф., заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия; **О. В. Зайцева** – д.м.н., проф., заведующий кафедрой педиатрии, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия; **И. Н. Захаров** – д.м.н., проф., заведующий кафедрой педиатрии, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия; **А. В. Караулов** – д.м.н., проф., академик РАН, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия; **И. В. Кондратенко** – д.м.н., проф., ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, Москва, Россия; **Н. Г. Короткий** – д.м.н., проф., заведующий кафедрой дерматовенерологии педиатрического факультета, ФГАУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия; **И. М. Котунская** – д.м.н., проф., ФГБУ Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, Москва, Россия; **И. М. Корева** – д.м.н., профессор, проректор по научной работе, заведующий кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; **А. В. Кудрявцева** – д.м.н., доцент, профессор кафедры детских болезней, ФГАУ 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, НМИЦ здоровья детей, Москва, Россия; **Т. Г. Маланicheva** – д.м.н., проф., ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия; **Н. В. Маложинская** – д.м.н., проф., заведующий кафедрой детских болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия; **Т. П. Маркова** – д.м.н., проф., заведующий кафедрой иммунопатологии и иммунодиагностики, АПО ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия; **Д. Ш. Мачарадзе** – д.м.н., в. н. с. клинического отдела ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия; **Н. Б. Миgачёва** – д.м.н., заведующий кафедрой педиатрии, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия; **Д. Б. Мунблит** – д.м.н., ФГАУ 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, ФГАУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва, Россия; **А. Н. Пампура** – д.м.н., проф., заведующий отделением аллергологии и клинической иммунологии, ФГАУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия; **И. В. Панова** – д.м.н., доцент, профессор кафедры педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава Российской Федерации, Ростов, 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, ФГБНУ ФИЦ Питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Россия; **Г. И. Смирнова** – д.м.н., проф., профессор кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней, ФГАУ 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. Шуриh** – 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: 20.06.2026 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 24, Issue 2, June 2026

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, State Budgetary Public Health Institution N.F. Filatov Children's City Hospital of Moscow Healthcare Ministry, Sechenov University, Moscow, Russian Federation
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; **Natalya V. Boyko** — Dr. Sci., professor, Professor at the Department of Otorhinolaryngology, Rostov State Medical University, Rostov, 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; **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 Venerology, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation; **Irina M. Korsunskaya** — Dr. Sci., professor, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology RAS, Moscow, Russian Federation; **Inga M. Kotieva** — Dr. Sci., professor, Vice-Rector for Scientific Affairs, Head of the Department Pathological Physiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation; **Asya V. Kudryavtseva** — Dr. Sci., assistant professor, Professor at the Department of Pediatrics, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation; **Ludmila V. Luss** — Dr. Sci., professor, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation; **Dali Macharadze** — Doc. Sci., Leading Researcher of Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.N. Gabrichevsky Rospotrebnadzor, Moscow, Russian Federation; **Svetlana G. Makarova** — Dr. Sci., professor, Head of the Center for Preventive Pediatrics, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation; **Tatiana G. Malanicheva** — Dr. Sci., professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation; **Natalia V. Maluzhinskaya** — Dr. Sci., professor, Head of the Department of Childhood Diseases of the Pediatric Faculty, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation; **Tatiana P. Markova** — Dr. Sci., professor, Head of the Department of Immunopathology and 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; **Dmitry U. Ovsyannikov** — Dr. Sci., assistant professor, Professor at the Department of Pediatrics and Neonatology, 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; **Irina V. Panova** — Dr. Sci., assistant professor, Professor at the Department of Pediatrics and Neonatology, Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov, 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: June 20, 2026. The journal materials are distributed under a Creative Commons license.

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

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

ОБЗОР

- РОЛЬ СУБСТАНЦИИ P В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЫ У ДЕТЕЙ
Красилова Е.В., Шелепова Т.Н., Воронина Л.П., Башкина О.А. 4

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- ОСОБЕННОСТИ НАСЛЕДСТВЕННОГО АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКОГО АНАМНЕЗА
 ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФЕНОТИПАХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ ДО 5 ЛЕТ
Большакова О.В., Малюжинская Н.В., Полякова О.В., Акулова Е.А., Ахматова Д.О. 15
- ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДИНАМИКИ СИМПТОМОВ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО
 РИНИТА У ШКОЛЬНИКОВ ГРОДНЕНСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 15-ЛЕТНИЙ ПЕРИОД (2008–2023 ГГ.)
Равская В.В., Парамонова Н.С., Хоха Р.Н. 28
- ПОСТВАКЦИНАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ ПРОТИВ ГЕПАТИТА В У ДЕТЕЙ
 С СИНДРОМОМ ДАУНА
*Чиркова А.Ю., Новопольцева Е.Г., Тарасова А.А., Стрелкова И.Г., Бакланова И.С.,
 Баскакова Е.Ю., Веселова А.С., Медведева А.* 41

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- СИНДРОМ МАРШАЛЛА В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА (СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ)
Молотилов Б.А., Козина А.И. 54

REVIEW

- THE ROLE OF SUBSTANCE P IN THE PATHOGENESIS OF CHRONIC URTICARIA IN CHILDREN
Elena V. Krasilova, Tatiana N. Shelepova, Lyudmila P. Voronina, Olga A. Bashkina 4

ORIGINAL ARTICLES

- FEATURES OF HEREDITARY ALLERGIC HISTORY IN DIFFERENT PHENOTYPES
 OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN UNDER 5 YEARS OF AGE
Oksana V. Bolshakova, Natalia V. Malyuzhinskaya, Olga V. Polyakova, Ekaterina A. Akulova, Dzhannet O. Akhmatova 15
- EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF THE DYNAMICS OF SYMPTOMS OF ALLERGIC
 RHINITIS IN SCHOOLCHILDREN OF THE GRODNO REGION OVER A 15-YEAR PERIOD (2008–2023)
Victoria V. Ravskaya, Nella S. Paramonova, Raisa N. Khokha 28
- POST-VACCINATION IMMUNITY AGAINST HEPATITIS B IN CHILDREN WITH DOWN SYNDROME
*Anna Yu. Chirkova, Ekaterina G. Novopoltseva, Alla A. Tarasova, Ira G. Strelkova,
 Irina S. Baklanova, Evgenia Yu. Baskakova, Alina S. Veselova, Angelina Medvedeva* 41

MEDICAL CASES

- MARSHALL'S SYNDROME IN PEDIATRIC PRACTICE (CHALLENGES IN DIAGNOSIS)
Boris A. Molotilov, Alla I. Kozin 54

Роль субстанции Р в патогенезе хронической крапивницы у детей

REV — обзорная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2026-2-4-14>

УДК 616.514-008.6-053.2-092.9

Дата поступления: 05.12.2025

Дата принятия: 10.04.2026

Дата публикации: 22.06.2026

**Красилова Е. В., Шелепова Т. Н., Воронина Л. П., Башкина О. А.**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, Россия

Красилова Елена Владимировна — к. м. н., доцент кафедры клинической иммунологии с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, ORCID ID: 0000-0003-0383-5006, e-mail: el25kv@mail.ru.

Шелепова Татьяна Николаевна — к. м. н., доцент кафедры клинической иммунологии с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, ORCID ID: 0000-0002-8172-2421, e-mail: shelepovt@yandex.ru.

Воронина Людмила Петровна — д. м. н., заведующий кафедрой клинической иммунологии с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, ORCID ID: 0000-0001-6766-079X, e-mail: voroninaluda74@mail.ru.

Башкина Ольга Александровна — д. м. н., заведующий кафедрой факультетской педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, ORCID ID: 0000-0003-4168-4851, e-mail: bashkina1@mail.ru.

Аннотация

Актуальность. Хроническая крапивница (ХК) у детей остается серьезной клинической проблемой, особенно в случаях резистентности к антигистаминной терапии, что указывает на вовлеченность негистаминергических механизмов, в частности оси субстанция Р (SP) / нейрокинин-1 рецептор (NK-1R). Хроническая форма крапивницы встречается у детей до 15 лет с частотой до 1,1%, при этом максимальная распространенность отмечается в подростковой группе, приближаясь к показателям взрослой популяции.

Материалы и методы. Проведен несистематический обзор литературы. Поиск публикаций выполнялся в базах данных PubMed, Google Scholar, CyberLeninka и eLibrary за период 2000–2024 гг. с использованием ключевых слов: «субстанция Р», «хроническая крапивница», «дети», «нейрогенное воспаление», «рецептор NK-1R». Отобрано 49 релевантных источников, включая оригинальные исследования, систематические обзоры, клинические рекомендации и серии клинических случаев. В связи с ограниченным числом педиатрических исследований (n = 8) данные экстраполировались с осторожностью, основной акцент сделан на описании патогенетических механизмов и выявлении пробелов в доказательной базе.

Результаты. Установлено, что SP играет многогранную роль в патогенезе ХК как у взрослых, так и, предположительно, у детей, выступая медиатором, связывающим нервную, иммунную и сосудистую системы. SP через рецептор NK-1R напрямую вызывает дегрануляцию тучных клеток, опосредует нейрогенное воспаление, повышает сосудистую проницаемость, обладает иммуномодулирующим действием (хемотаксис нейтрофилов и эозинофилов, поляризация Th2-ответа) и является центральным звеном в реализации стресс-индуцированных обострений. Повышенные уровни SP в плазме и экспрессия NK-1R в коже коррелируют с тяжестью и резистентностью заболевания. Вместе с тем большинство исследований выполнено на взрослых пациентах, а педиатрические данные ограничены, что не позволяет однозначно экстраполировать все механизмы на детскую популяцию.

Выводы. Ось SP/NK-1R может рассматриваться как одно из возможных патогенетических звеньев антигистаминорезистентной ХК у детей. Несмотря на теоретическую обоснованность блокады NK-1R, в настоящее время антагонисты NK-1R не могут быть рекомендованы для педиатрической практики из-за отсутствия данных об эффективности и безопасности, а также из-за противоречивых результатов у взрослых.

Ключевые слова: хроническая крапивница, дети, субстанция Р, нейрокинин-1 рецептор, нейрогенное воспаление, патогенез, терапия

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Красилова Е.В., Шелепова Т.Н., Воронина Л.П., Башкина О.А. Роль Субстанции Р в патогенезе хронической крапивницы у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2026; 24 (2): 4–14. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2026-2-4-14>

Для корреспонденции:

Шелепова Татьяна Николаевна, к. м. н., доцент кафедры клинической иммунологии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России.

Адрес: 414057, Россия, г. Астрахань, проезд Н. Островского, д. 3.

E-mail: shelepovt@yandex.ru.

For correspondence:

Shelepova Tatiana Nikolaevna, Cand. Sci., Associate Professor, Department of Clinical Immunology with a Postgraduate Education Course, Astrakhan State Medical University.

Address: 3, N. Ostrovsky Passage, Astrakhan, 414057, Russia.

E-mail: shelepovt@yandex.ru.

The role of substance P in the pathogenesis of chronic urticaria in children

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2026-2-4-14>

Date of receipt: 15.12.2025

Date of acceptance: 10.04.2026

Date of publication: 22.06.2026

Elena V. Krasilova, Tatiana N. Shelepova, Lyudmila P. Voronina, Olga A. Bashkina

Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya Str., Astrakhan, 414000, Russia

Krasilova Elena Vladimirovna — Cand. Sci., Associate Professor, Department of Clinical Immunology with a Postgraduate Course, Astrakhan State Medical University, Russia, ORCID ID: 0000-0003-0383-5006, Astrakhan, e-mail: el25kv@mail.ru.

Shelepova Tatiana Nikolaevna — Cand. Sci., Associate Professor, Department of Clinical Immunology with a Postgraduate Course, Astrakhan State Medical University, Russia, ORCID ID: 0000-0002-8172-2421, Astrakhan, e-mail: shelepovtn@yandex.ru.

Voronina Lyudmila Petrovna — Doc. Sci., Head of Department of Clinical Immunology with a Postgraduate Course, Astrakhan State Medical University, Russia, ORCID ID: 0000-0001-6766-079X, Astrakhan, e-mail: voroninaluda74@mail.ru.

Bashkina Olga Alexandrovna — Doc. Sci., Head of Department of Faculty Pediatrics, Astrakhan State Medical University, Russia, ORCID ID: 0000-0003-4168-4851, Astrakhan, e-mail: bashkina1@mail.ru.

Abstract

Introduction. Chronic urticaria (CU) in children remains a serious clinical problem, especially in cases of resistance to antihistamine therapy, indicating the involvement of non-histaminergic mechanisms, in particular the Substance P (SP) / neurokinin-1 receptor (NK-1R) axis. The chronic form of urticaria occurs in children under 15 years of age with a frequency of up to 1.1%, with the highest prevalence observed in the adolescent group, approaching that of the adult population.

Materials and methods. A non-systematic review of the literature was conducted. Publications were searched in PubMed, Google Scholar, CyberLeninka and eLibrary databases for the period 2000-2024 using the keywords: "substance P", "chronic urticaria", "children", "neurogenic inflammation", "NK-1 receptor". 49 relevant sources were selected, including original studies, systematic reviews, clinical guidelines and case series. Due to the limited number of pediatric studies (n = 8), the data were extrapolated with caution, with the main focus on describing pathogenetic mechanisms and identifying gaps in the evidence base.

Results. SP has been shown to play a multifaceted role in the pathogenesis of CU in both adults and, presumably, children, acting as a mediator linking the nervous, immune and vascular systems. Via the NK-1R receptor, SP directly causes mast cell degranulation, mediates neurogenic inflammation, increases vascular permeability, has an immunomodulatory effect (chemotaxis of neutrophils and eosinophils, polarization of the Th2 response) and is a central link in stress-induced exacerbations. Elevated plasma levels of SP and NK-1R expression in the skin correlate with disease severity and resistance. At the same time, most studies have been performed on adult patients, while pediatric data are limited, which does not allow all mechanisms to be unequivocally extrapolated to the pediatric population.

Conclusions. The SP/NK-1R axis may be considered as one of the possible pathogenetic links in antihistamine-resistant CU in children. Despite the theoretical rationale for NK-1R blockade, NK-1R antagonists cannot currently be recommended for pediatric practice due to the lack of efficacy and safety data, as well as conflicting results in adults.

Keywords: chronic urticaria, children, substance P, neurokinin-1 receptor, neurogenic inflammation, pathogenesis, therapy

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

For citation: Krasilova E.V., Shelepova T.N., Voronina L.P., Bashkina O.A. The Role of Substance P in the Pathogenesis of Chronic Urticaria in Children. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2026; 24 (2): 4–14. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2026-2-4-14>

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая крапивница (ХК), определяемая как наличие волдырей и (или) ангиоотечков продолжительностью более 6 недель, поражает от 0,1 % до 3 % детской популяции, существенно снижая качество жизни [1, 2]. Согласно данным систематических обзоров, ХК в общей популяции составляет 0,7 % у мужчин и 1,4 % у женщин, а у детей до 15 лет — до 1,1 % [2, 3]. Таким образом, хроническая форма крапивницы превалирует у взрослых, однако в педиатрической практике она наиболее часто встречается в старшей возрастной группе — у подростков, приближаясь по частоте к по-

казателям взрослой популяции [3]. Патогенез ХК гетерогенен и включает аутоиммунные, инфекционные и воспалительные компоненты [4, 5]. Хотя дегрануляция тучных клеток с высвобождением гистамина является основным патогенетическим механизмом, до 50 % пациентов демонстрируют неполный ответ даже на современные неседативные H1-антигистаминные препараты в увеличенных дозах [1]. Эта клиническая резистентность указывает на критическую важность альтернативных, негистаминергических путей активации тучных клеток [6]. В этом контексте все больше доказательств указывает на центральную роль нейроген-

ного воспаления, опосредованного нейропептидами, среди которых субстанция Р занимает ведущее положение [7, 8]. Однако важно подчеркнуть, что большинство этих доказательств получено в исследованиях на взрослых пациентах, а экстраполяция на детей требует осторожности. SP является связующим звеном между нервной системой, иммунным ответом и сосудистой реактивностью, что особенно важно в педиатрической практике, учитывая высокую чувствительность детского организма к стрессу и нейроиммунным взаимодействиям [9, 10].

ЦЕЛЬ: провести детальный анализ и синтез современных научных данных о роли субстанции Р и ее рецептора NK-1R в патогенезе хронической крапивницы, с акцентом на имеющиеся педиатрические данные и ограничения их экстраполяции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящая работа представляет собой несистематический обзор литературы. Выбор данного формата обусловлен гетерогенностью имеющихся данных, преобладанием исследований на взрослых пациентах и ограниченным количеством педиатрических публикаций, что не позволяет провести полноценный систематический обзор с метаанализом [11, 12].

Поиск литературы проводился в электронных базах данных PubMed, Google Scholar, CyberLeninka и eLibrary за период с января 2000-го по декабрь 2024 года. Использовались следующие поисковые запросы и их комбинации на русском и английском языках: «субстанция Р» / «substance P», «хроническая крапивница» / «chronic urticaria», «дети» / «children» / «pediatric», «нейрогенное воспаление» / «neurogenic inflammation», «рецептор нейрокина-1» / «neurokinin-1 receptor» / «NK-1R», «тучные клетки» / «mast cells». Дополнительно проводился ручной поиск по спискам литературы релевантных обзоров и оригинальных статей [13, 14].

В обзор включались оригинальные исследования (проспективные и ретроспективные когортные, типа «случай-контроль», серии случаев), систематические обзоры, метаанализы, клинические рекомендации (EAACI/GA²LEN/EDF/WAO) и отдельные клинические случаи, описывающие роль субстанции Р или ее рецептора NK-1R при хронической крапивнице [1, 15]. Предпочтение отдавалось публикациям на английском и русском языках. Исследования, посвященные ис-

ключительно взрослым пациентам, включались для понимания фундаментальных механизмов с обязательной последующей оговоркой о невозможности прямой экстраполяции на детскую популяцию. Критериями исключения являлись: тезисы конференций без полного текста, нерцензуемые источники (препринты), а также статьи, в которых хроническая крапивница не выделялась в отдельную анализируемую группу.

Первичный поиск выявил 112 публикаций. После удаления дубликатов и скрининга заголовков и аннотаций было отобрано 49 источников для полного текстового анализа. Из них только 8 исследований содержали оригинальные данные о детях (в возрасте до 18 лет) [16, 17, 18]. В связи с ограниченным числом педиатрических исследований данные из взрослой популяции экстраполировались с осторожностью, с обязательным указанием на это в соответствующих разделах. Оценка качества включенных исследований формально не проводилась, что соответствует методологии несистематических обзоров [11]. Синтез данных выполнен в описательной форме по следующим тематическим разделам: биохимия и физиология SP, механизмы активации тучных клеток, нейрогенное воспаление, иммуномодулирующие эффекты, роль психоэмоционального стресса, клинико-диагностическое значение (биомаркеры) и терапевтические стратегии (антагонисты NK-1R, омализумаб, кетотифен) [19, 20]. При изложении результатов особое внимание уделялось разделению данных, полученных на взрослых и педиатрических выборках.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Молекулярные основы и механизмы действия субстанции Р

SP, продукт гена TAC1, синтезируется преимущественно в телах нейронов дорсальных ганглиев и транспортируется к периферическим окончаниям чувствительных С-волокон [21, 22]. При активации ноцицепторов происходит экзоцитоз SP в окружающие ткани [23]. SP продуцируется не-нейрональными клетками: тучными клетками, макрофагами, эозинофилами и эндотелиоцитами, создавая аутокринные и паракринные петли усиления воспаления [9, 24, 25]. Все биологические эффекты SP реализуются преимущественно через рецептор NK-1R, относящийся к семейству GPCR (трансмембранных рецепторов, сопряжен-

ных с G-белком) [26, 27]. Его активация лигандом запускает каскад внутриклеточных сигналов: активацию фермента фосфолипазы C, расщепление

мембранного фосфолипида фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата (PIP2) с образованием вторичных посредников инозитолтрифосфата (IP3)

Патогенетическая роль SP при хронической крапивнице у детей

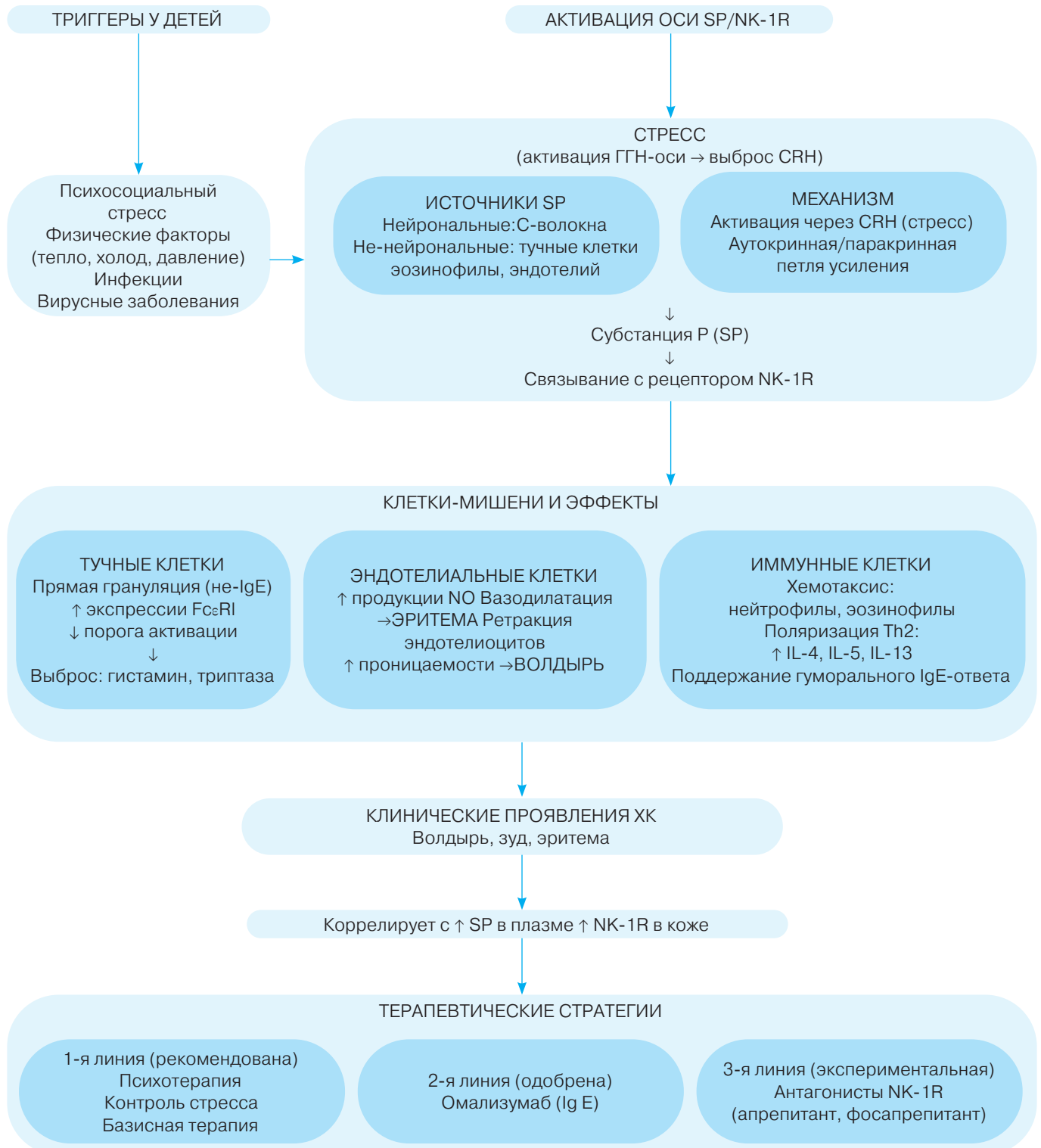


Рис. 1. Патогенетическая модель хронической крапивницы у детей с центральной ролью субстанции P (иллюстрация автора)

Fig. 1. Pathogenetic model of chronic urticaria in children highlighting the central role of Substance P (illustration by the author)

и диацилглицерина (DAG), что в конечном итоге приводит к мобилизации внутриклеточного кальция, активации фермента протеинкиназы C, дегрануляции клеток (выбросу гранул) и трансактивации генов [26, 28, 29].

Эпидемиологические и клинические особенности хронической крапивницы у детей

Хроническая крапивница в детской популяции имеет как общие черты со взрослой, так и значимые отличия, что необходимо учитывать при экстраполяции данных. Согласно систематическому обзору Balp и соавт. (2018), распространенность ХК у детей в возрасте до 15 лет составляет до 1,1 %, при этом максимальная частота регистрируется в возрастной группе 11–15 лет, приближаясь к показателям взрослой популяции (0,7 % у мужчин, 1,4 % у женщин). У детей младше 5 лет ХК встречается значительно реже — менее 0,3 % [3].

Анализ гендерных различий в педиатрической популяции показывает, что, в отличие от взрослых, где преобладают женщины (соотношение около 2:1), у детей до подросткового возраста соотношение мальчиков и девочек примерно равное (1:1). Выраженное преобладание девочек начинается проявляться только после 12–14 лет, что связывают с гормональной перестройкой [3, 16].

В крупном когортном исследовании Özçeker и соавт. (2023), включившем 751 пациента (из них 128 детей и 623 взрослых), были выявлены следующие различия в клиническом течении ХК между детьми и взрослыми [16]:

- ассоциированные состояния: у детей чаще встречается физическая крапивница (дермографизм, холодовая, холинергическая) — 34,4 против 18,9 % у взрослых ($p < 0,05$). Аутоиммунные заболевания (аутоиммунный тиреоидит, витилиго) реже ассоциированы с ХК у детей, чем у взрослых.

- ангиоотеки: у детей реже наблюдаются изолированные ангиоотеки без волдырей (7,8 против 15,3 % у взрослых), однако при наличии ангиоотечков у детей они чаще локализуются на лице и губах.

- атопический фон: у детей с ХК значительно чаще (в 2,3 раза) выявляется сопутствующая атопия (атопический дерматит, бронхиальная астма, аллергический ринит) по сравнению со взрослыми (58,6 против 25,4 %).

- ответ на терапию: дети демонстрируют более высокую частоту полного ответа на стандартные дозы H1-антигистаминных препаратов (61 против 43 % у взрослых), однако при нали-

чии антигистаминорезистентных форм у детей они так же трудно поддаются лечению, как и у взрослых [16, 17].

Важно подчеркнуть, что исследования, посвященные непосредственно уровням субстанции P у детей с ХК, единичны. В работе Ahanchian и соавт. (2020) было показано, что у 32 детей с ХК уровень SP в плазме был повышен по сравнению с контролем, причем наиболее высокие значения регистрировались у пациентов с тяжелым течением ($UAS7 > 28$ баллов). Однако это исследование не включало взрослую группу сравнения, и его результаты требуют подтверждения на больших выборках [17].

Таким образом, несмотря на наличие некоторых педиатрических данных, большинство фундаментальных механизмов (включая прямую дегрануляцию тучных клеток SP, внутриклеточную сигнализацию NK-1R, иммуномодулирующие эффекты) изучены исключительно на взрослых или на экспериментальных моделях, а их прямая экстраполяция на детей остается гипотетической.

На рис. 1 представлена схема патогенеза хронической крапивницы у детей, где центральную роль играет ось субстанция P (SP) / рецептор NK-1R. Слева указаны основные триггеры (стресс, физические факторы, инфекции). Справа показано связывание SP с NK-1R на клетках-мишенях. В центре отражены три ключевых эффекта: дегрануляция тучных клеток, эндотелиальная дисфункция (эритема, волдырь) и иммуномодуляция (Th2-поляризация, хемотаксис). В нижней части представлены клинические проявления и терапевтические стратегии (антигистаминные препараты, омализумаб, экспериментальные антагонисты NK-1R).

Активация тучных клеток и дегрануляция. Прямое взаимодействие SP с рецептором NK-1R на мембране тучных клеток является одним из ключевых не-IgE-путей их активации, что было продемонстрировано в современных исследованиях, преимущественно на взрослых пациентах и экспериментальных моделях [6, 30, 31]. SP действует как агент, повышая экспрессию высокоаффинного рецептора IgE первого типа ($Fc\epsilon RI$) на тучных клетках и снижая порог их активации для других стимулов, что может объяснять гиперреактивность кожи у детей с ХК, однако прямых педиатрических исследований недостаточно [6, 24].

Нейрогенное воспаление и сосудистый компонент. Высвобождение SP из сенсорных нервных окончаний непосредственно формирует уртикарный элемент [8, 32]. SP, связываясь с NK-1R на эндотелиальных клетках, стимулирует выработку оксида азота (NO), приводя к быстрой вазодилатации и эритеме [33, 34]. Одновременно SP вызывает ретракцию эндотелиальных клеток венул, что приводит к открытию межклеточных контактов и выходу плазмы в дерму, клинически проявляясь волдырем [33, 35]. Эффекты SP на сосудистую проницаемость и нейрогенное воспаление детально изучены на взрослых и на животных моделях. У детей аналогичные механизмы предполагаются, но требуют подтверждения в клинических исследованиях.

Иммуномодулирующее действие. Иммуномодулирующие эффекты SP (хемотаксис, поляризация Th2-ответа) продемонстрированы в исследованиях на взрослых и *in vitro*; экстраполяция на детей возможна лишь с осторожностью. SP является мощным хемоаттрактантом и активатором для врожденных и адаптивных иммунных клеток [36, 37]. Он индуцирует хемотаксис нейтрофилов и эозинофилов в очаг воспаления [38, 39]. Активированные нейтрофилы высвобождают лейкотриены и протеазы, а эозинофилы — основные катионные белки (ЕСР, МВР), которые поддерживают зуд и воспаление [23, 40]. Кроме того, SP способствует поляризации наивных Т-хелперов (Th0) в сторону Th2-фенотипа, увеличивая продукцию IL-4, IL-5 и IL-13 [41]. Данные цитокины поддерживают гуморальный IgE-ответ и, несмотря на отсутствие периферической эозинофилии, способствуют инфильтрации и активации эозинофилов в коже, что является характерным признаком аутоиммунного и аллергического фенотипов хронической крапивницы [16, 42, 43].

Роль психоэмоционального стресса

Стресс является одним из наиболее часто упоминаемых триггеров обострения хронической крапивницы. Однако важно подчеркнуть, что большинство данных о связи стресса и ХК получено на взрослых пациентах, тогда как педиатрических исследований в этой области крайне мало [44, 45, 46]. Механизм этой связи реализуется преимущественно через ось SP/NK-1R: психологический стресс активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось (ГГН-ось), кортикотропин-ри-

лизинг-гормон (CRH) и другие медиаторы стресса стимулируют прямую периферическую секрецию SP из сенсорных нервных окончаний в коже [45, 47]. Одновременно кортизол может повышать экспрессию NK-1R на тучных клетках, усиливая их чувствительность к SP и создавая порочный круг воспаления [9, 45].

У детей стресс также потенциально может играть роль в провокации или поддержании обострений ХК, однако доказательная база этого утверждения значительно слабее, чем у взрослых. Имеющиеся педиатрические данные носят преимущественно описательный характер и не позволяют количественно оценить вклад стресса в патогенез заболевания у детей [16, 17].

В клинической практике стресс-индуцированная крапивница чаще диагностируется у взрослых. В основе ее терапии лежит применение базисной противоаллергической терапии (H1-антигистаминные препараты) в сочетании с контролем стрессоустойчивости и тревожных расстройств. При этом терапией первой линии при стресс-индуцированных обострениях (как у взрослых, так и, с осторожностью, у детей) являются психотерапия и при необходимости психофармакотерапия (анксиолитики, антидепрессанты — по показаниям и под контролем соответствующего специалиста). Лишь в случае их недостаточной эффективности может рассматриваться вопрос о таргетной терапии, направленной на ось SP/NK-1R, которая в настоящее время находится в состоянии разработки и не имеет доказательной базы для рутинного применения, особенно в педиатрии [44, 45].

Таким образом, при оценке роли стресса у детей с ХК следует соблюдать осторожность: не отрицая потенциальной значимости этого фактора, необходимо опираться на имеющиеся ограниченные данные и избегать прямой экстраполяции выводов, полученных на взрослых пациентах.

КЛИНИЧЕСКИЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Исследования последних лет предоставляют убедительные доказательства клинической значимости SP при ХК. Уровни SP в плазме статистически значимо повышены у пациентов с хронической спонтанной крапивницей по сравнению со здоровым контролем [39, 44]. У детей с тяжелым, антигистаминно-резистентным течением эти

уровни наиболее высоки и положительно коррелируют с показателями активности заболевания (UAS7) [17, 39]. Иммуногистохимические исследования показывают повышенную экспрессию рецептора NK-1R не только на нервных волокнах, но и на тучных клетках и эндотелиальных клетках в биоптатах кожи из уртикарных элементов у пациентов с ХК [26, 45].

Перспективы таргетной терапии

Понимание ключевой роли оси SP/NK-1R в патогенезе рефрактерной хронической крапивницы открывает новые пути для таргетной терапевтической интервенции [38]. Данная ось представляет собой центральный не-IgE-зависимый путь, опосредующий нейрогенное воспаление и устойчивую активацию тучных клеток [6, 8].

Антагонисты рецептора NK-1R: экспериментальное направление

Одним из экспериментальных направлений, требующих дальнейшего изучения, является блокада рецептора NK-1R с помощью селективных антагонистов — апрепитанта и его пролекарства фосапрепитанта. Эти препараты конкурентно блокируют NK-1R, что теоретически может прерывать патофизиологические эффекты SP [48, 49]. У взрослых пациентов с тяжелой, резистентной к стандартной терапии ХК в открытых исследованиях и отдельных клинических случаях наблюдался регресс симптоматики на фоне применения апрепитанта [46, 48].

Однако необходимо подчеркнуть следующие критические ограничения: согласно официальным инструкциям, апрепитант и фосапрепитант противопоказаны в детском возрасте (до 18 лет). Контролируемые исследования эффективности и безопасности антагонистов NK-1R у детей с хронической крапивницей отсутствуют [16, 38]. Применение данных препаратов у детей не допускается ни в рутинной клинической практике, ни в экспериментальном режиме вне одобренных клинических исследований.

Кроме того, рандомизированное контролируемое исследование II фазы (APREPRU) не подтвердило эффективности апрепитанта при ХК у взрослых [1, 48]. Таким образом, даже для взрослой популяции доказательная база остается неубедительной. На сегодняшний день антагонисты NK-1R не входят ни в одни международные или российские клинические рекомендации по лечению ХК у детей и не могут рассматривать-

ся как терапевтическая опция в педиатрической практике.

Приоритетные направления терапии ХК у детей

В отличие от экспериментальных подходов, в педиатрической практике существуют утвержденные и доказавшие свою эффективность стратегии лечения ХК [1, 18, 33]:

— первая линия терапии: современные неседативные H1-антигистаминные препараты второго поколения (цетиризин, лоратадин, фексофенадин, дезлоратадин, левоцетиризин) в возрастных дозировках. При недостаточном контроле симптомов возможна эскалация дозы до 2–4-кратной (под контролем врача).

— вторая линия терапии (при антигистамино-резистентности): омализумаб — моноклональное антитело к IgE, разрешен к применению у детей с 12 лет при хронической спонтанной крапивнице. Эффективность омализумаба у подростков подтверждена как в клинических исследованиях, так и в реальной клинической практике [18, 47].

— контроль триггеров: идентификация и элиминация провоцирующих факторов (физические стимулы, инфекции, лекарственные препараты, пищевые продукты). При стресс-индуцированных обострениях — психотерапия и при необходимости психофармакотерапия [44, 45].

Вспомогательные терапевтические подходы с косвенным механизмом действия

Кетотифен, обладающий свойствами H1-антигистаминного препарата и стабилизатора мембран тучных клеток, подавляет их дегрануляцию в ответ на широкий спектр стимулов. За счет этого он способен снижать как высвобождение SP из активированных тучных клеток, так и ответ клеток-мишеней на уже циркулирующий нейропептид. Однако этот эффект является неспецифическим и сопутствующим основному фармакологическому действию препарата. Хотя прямых сравнений, доказывающих безусловное преимущество кетотифена над современными антигистаминными препаратами, недостаточно, существуют данные, подтверждающие его дополнительную эффективность в комплексной терапии. В частности, исследование Sultan et al. (2022) показало, что добавление кетотифена к стандартной терапии приводило к более значимому улучшению контроля над зудом и частотой приступов у пациентов с хронической идиопатической крапивницей по сравнению с терапией только антигистаминными препаратами [48].

Таким образом, фокус на блокаде оси SP/NK-1R с помощью специфических антагонистов рецептора, а также модуляция этого пути с помощью омализумаба, представляют собой современные научно обоснованные стратегии для преодоления терапевтической резистентности при хронической крапивнице [49]. Однако антагонисты NK-1R на данном этапе не имеют места в лечении ХК у детей. Они представляют собой лишь потенциальную мишень для фундаментальных и клинических исследований будущего.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ось субстанции P и ее рецептора NK-1R формирует одно из центральных патогенетических звеньев, объединяющих развитие и персистенцию хронической крапивницы у взрослых и, вероятно, у детей старшего возраста. Эта система объясняет феномен устойчивости к антигистаминным препаратам, поскольку субстанция P выступает в качестве интегрирующего медиатора, обеспечивающего связь между психонейрогенным, иммунным и сосудистым компонентами. Биомаркерный потенциал данной системы — уровни SP в плазме и экспрессия NK-1R в коже — открывает возможности для выделения «нейрогенного» подтипа хронической крапивницы.

Большинство доказательств получено на взрослых пациентах, а педиатрические исследования единичны. Экстраполяция выводов на детскую популяцию требует осторожности. Повышенные уровни SP в плазме и экспрессия NK-1R в коже коррелируют с тяжестью заболевания у взрослых; у детей аналогичные данные единичны и требуют подтверждения на больших выборках.

Ось SP/NK-1R может рассматриваться как одно из возможных патогенетических звеньев антигистаминорезистентной ХК у детей. Антагонисты NK-1R (апрепитант, фосапрепитант) представляют собой экспериментальное направление, требующее дальнейших исследований; в настоящее время они не могут быть рекомендованы для педиатрической практики. Согласно официальным инструкциям, данные препараты противопоказаны в детском возрасте (до 18 лет), контролируемые исследования у детей отсутствуют.

Приоритетом в лечении ХК у детей остаются: H1-антигистаминные препараты второго поколения, контроль триггеров, а при антигистаминорезистентных формах у подростков с 12 лет — омализумаб. В настоящий момент омализумаб является единственным генно-инженерным биологическим препаратом, разрешенным для лечения хронической спонтанной крапивницы у детей (с 12 лет). Другие препараты (дупилумаб, меполизумаб, лигелизумаб, антагонисты NK-1R) проходят клинические испытания или находятся на доклинической стадии разработки. Их применение в педиатрии без одобренных показаний и данных об эффективности и безопасности является недопустимым.

Перспективы. Дальнейшие клинические исследования эффективности и безопасности новых таргетных средств, включая антагонисты NK-1R, необходимы, но на сегодняшний день они находятся лишь в стадии разработки. Все рекомендации по таргетной терапии, направленной на блокаду NK-1R, остаются сугубо экспериментальными и не могут быть экстраполированы на педиатрическую практику до получения соответствующих доказательств.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., Abdul Latiff A.H., Baker D., Ballmer-Weber B., Bernstein J.A., Bindslev-Jensen C., Brzoza Z., Buense Bedrikow R. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018; 73 (7): 1393–1414.
2. Kulthanan K., Jiamton S., Thumpimukvatana N., Pinkaew S. Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course. *J Dermatol*. 2007; 34 (5): 294–301.
3. Balp M.M., Weller K., Carboni V., Chirilov A., Papavassilis C., Severin T., Hua L., Maurer M. Prevalence and clinical characteristics of chronic spontaneous urticaria in pediatric patients. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018; 29 (6): 630–636.
4. Asero R., Tedeschi A., Marzano A.V., Cugno M. Chronic urticaria: a focus on pathogenesis. *F1000Res*. 2017; 6: 1095.
5. Konstantinou G.N., Asero R., Maurer M., Sabroe R.A., Schmid-Grendelmeier P., Grattan C.E. EAACI/GA²LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy*. 2009; 64 (9): 1256–1268.
6. Church M.K., Kolkhir P., Metz M., Maurer M. The role and relevance of mast cells in urticaria. *Immunol Rev*. 2018; 282 (1): 232–247.
7. Maurer M., Eyerich K., Eyerich S., Ferrer M., Guterthuth J., Hartmann K., Jakob T., Kappen J.H., Navarini A., Schäkel K. Urticaria: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020; 181 (5): 321–333.

8. Mlynek A., Magerl M., Hanna M., Lhachimi S., Baiardini I., Canonica G.W., Maurer M. The neuropeptide substance P is a key mediator in the pathogenesis of urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008; 22 (5): 565–571.
9. Theoharides T.C., Zhang B., Kempuraj D., Tagen M., Vasiadi M., Angelidou A., Alysandratos K.D., Kalogeromitros D., Asadi S., Stavrianeas N. IL-33 augments substance P-induced VEGF secretion from human mast cells and is increased in psoriatic skin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010; 107 (9): 4448–4453.
10. Peters E.M. Stressed skin? — A molecular psychosomatic update on stress-causes and effects in dermatologic diseases. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016; 14 (3): 233–252.
11. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009; 6 (7): e1000097.
12. Higgins J.P.T., Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration; 2011.
13. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., Shamseer L., Tetzlaff J.M., Akl E.A., Brennan S.E. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021; 372: n71.
14. Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J., Mulrow C., Gøtzsche P.C., Ioannidis J.P.A., Clarke M., Devereaux P.J., Kleijnen J., Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009; 6 (7): e1000100.
15. Siebenhaar F., Degener F., Zuberbier T., Martus P., Maurer M. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 123 (3): 672–679.
16. Özçeker D., Can P.K., Terzi Ö., Tamay Z., Güler N., Ensina L.F. Differences between adult and pediatric chronic spontaneous urticaria from a cohort of 751 patients: clinical features, associated conditions and indicators of treatment response. *Pediatr Allergy Immunol.* 2023; 34 (2): e13925.
17. Ahanchian H., Farid R., Moghaddam Z.A., Jabbari F., Kianifar H.R., Khoshakhlagh M. Evaluation of serum substance P level in chronic urticaria and correlation with disease severity. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2020; 19 (1): 89–94.
18. Ensina L.F., Brandão L.S., Neto H.C., Cardoso T., Solé D., Ben-Shoshan M. Chronic urticaria treatment challenges in children. *Rev Paul Pediatr.* 2025; 43: e2024107.
19. O'Connor T.M., O'Connell J., O'Brien D.I., Goode T., Bredin C.P., Shanahan F. The role of substance P in inflammatory disease. *J Cell Physiol.* 2004; 201 (2): 167–180.
20. Zhao Z.Q., Huo F.Q., Jeffry J., Hampton L., Demehri S., Kim S., Liu X.Y., Barry D.M., Wan L., Liu Z.C. Chronic itch: emerging treatments following new research concepts. *Br J Pharmacol.* 2021; 178 (12): 2455–2468.
21. Steinhoff M.S., von Mentzer B., Geppetti P., Pothoulakis C., Bunnett N.W. Tachykinins and their receptors: contributions to physiological control and the mechanisms of disease. *Physiol Rev.* 2014; 94 (1): 265–301.
22. Almeida T.A., Rojo J., Nieto P.M., Pinto F.M., Hernandez M., Martin J.D., Candenias M.L. Tachykinins and tachykinin receptors: structure and activity relationships. *Curr Med Chem.* 2004; 11 (15): 2045–2081.
23. Kulka M., Sheen C.H., Tancowny B.P., Grammer L.C., Schleimer R.P. Neuropeptides activate human mast cell degranulation and chemokine production. *Immunology.* 2008; 123 (3): 398–410.
24. Joos G.F., Germonpre P.R., Pauwels R.A. Role of tachykinins in asthma. *Allergy.* 2000; 55 (4): 321–337.
25. Zhong J., Minikes A.M., Wang Y., Song Y., Li J., Chen X., Zhang M., Li H., Liu Z., Zhao Z. Substance P and its receptor neurokinin 1 expression in chronic spontaneous urticaria. *J Dermatol Sci.* 2019; 94 (2): 304–311.
26. DeFea K.A., Vaughn Z.D., O'Bryan E.M., Nishijima D., Déry O., Bunnett N.W. The proliferative and antiapoptotic effects of substance P are facilitated by formation of a beta-arrestin-dependent scaffolding complex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000; 97 (20): 11086–11091.
27. Russell F.A., King R., Smillie S.J., Kodji X., Brain S.D. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev.* 2014; 94 (4): 1099–1142.
28. Steinhoff M., Buddenkotte J., Lerner E.A. Role of neuropeptides in pruritus. In: *Itch: Mechanisms and Treatment.* CRC Press; 2014: 75–94.
29. Burnstock G. Purinergic mechanisms and pain. *Curr Opin Pharmacol.* 2016; 32: 70–77.
30. Babina M., Guhl S., Artuc M., Zuberbier T. Allergic FcεpsilonRI- and pseudo-allergic MRGPRX2-triggered mast cell activation routes are independent and inversely regulated by SCF. *Allergy.* 2018; 73 (1): 256–260.
31. Gonçalves N.P., Vægter C.B., Pallesen L.T., Joca S.R. The role of substance P in the central nervous system. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021; 131: 1025–1043.

32. Pavlovic S., Danilichenko M., Tobin D.J., Hagen E., Hunt S.P., Klapp B.F., Arck P.C., Peters E.M. Further exploring the brain-skin connection: stress worsens dermatitis via substance P-dependent neurogenic inflammation in mice. *J Invest Dermatol.* 2008; 128 (2): 434–446.
33. Chang J., Cote C., Netchiporouk E., Leung J., Gooderham M., Vender R., Prajapati V.H. Management of pediatric chronic spontaneous urticaria: a review of current evidence and guidelines. *J Asthma Allergy.* 2021; 14: 187–199.
34. Votto M., Castagnoli R., Bertozzi M., Brambilla I., Caimmi S., Licari A., Marseglia A., Marseglia G.L. Pediatric chronic spontaneous urticaria: a brief clinician's guide. *Expert Rev Clin Immunol.* 2022; 18 (9): 889–899.
35. Arck P.C., Slominski A., Theoharides T.C., Peters E.M., Paus R. Neuroimmunology of stress: skin takes center stage. *J Invest Dermatol.* 2006; 126 (8): 1697–1704.
36. Theoharides T.C., Donelan J.M., Papadopolou N., Cao J., Kempuraj D., Conti P. Mast cells as targets of corticotropin-releasing factor and related peptides. *Trends Pharmacol Sci.* 2004; 25 (11): 563–568.
37. Steinhoff M., Ständer S., Seeliger S., Ansel J.C., Schmelz M., Luger T. Modern aspects of cutaneous neurogenic inflammation. *Arch Dermatol.* 2003; 139 (11): 1479–1488.
38. Kocatürk E., Podder I., Zenclussen A.C., Kasperska-Zajac A., Elieh-Ali-Komi D., Church M.K., Maurer M. Role of substance P and its receptor neurokinin 1 in chronic urticaria: a systematic review. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (20): 11127.
39. Metz M., Krull C., Hawro T., Saluja R., Groffik A., Stangerup M., Maurer M. Substance P is upregulated in the serum of patients with chronic spontaneous urticaria. *J Invest Dermatol.* 2014; 134 (11): 2833–2836.
40. Herberth G., Daegelmann C., Weber A., Röder S., Krämer U., Schins R.P.F., Behrendt H., Borte M., Heinrich J., Herbarth O. Association of neuropeptides with Th1/Th2 balance and allergic sensitization in children. *Clin Exp Allergy.* 2006; 36 (11): 1408–1416.
41. Frieri M. Neurokinin-1 receptor antagonists: a new frontier in the treatment of chronic refractory urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019; 7 (4): 1101–1103.
42. Frieri M. Neurokinin-1 receptor antagonists for the treatment of chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021; 126 (5): 487–488.
43. Guo L., Jin H.Z. Advances in small molecule and biological drugs for the treatment of pruritus. *Chin J Dermatol.* 2023; 56 (5): e20210582.
44. Kolkhir P., Altrichter S., Asero R., Daschner A., Ferrer M., Giménez-Arnau A., Hawro T., Jakob T., Kosma P., Makris M. Chronic urticaria: new insights into pathophysiology and treatment. *Lancet.* 2022; 399 (10321): 363–376.
45. Maurer M., Rosen K., Hsieh H.J., Saini S., Grattan C., Giménez-Arnau A., Agarwal S., Doyle R., Canvin J., Kaplan A. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med.* 2013; 368 (10): 924–935.
46. Metz M., Altrichter S., Buttgerit T., Fluhr J.W., Fok J.S., Hawro T., Kolkhir P., Krause K., Magerl M., Pyatilova P. Omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143 (2): AB236.
47. Ensina L.F., Caminati M., Crisci M., Nunes I.C., Ribeiro M.R., Silva D.A.O., Solé D., Ben-Shoshan M. Omalizumab in pediatric chronic spontaneous urticaria: a real-life study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021; 32 (5): 1042–1049.
48. Sultan N., Cheema W., Hashmi T., Ch A.A., Rehman S., Butt G. To compare the added effectiveness of ketotifen along with traditional H1 anti histamines for the symptomatic improvement of chronic idiopathic urticaria. *J Pak Assoc Dermatol.* 2022; 31 (4): 665–671.
49. Gleich G.J. Mechanisms of eosinophil-associated inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 105 (4): 651–663.

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:

Красилова Е. В. — формальный анализ, работа с данными, визуализация.

Шелепова Т. Н. — разработка концепции, методология, подготовка текста (оригинальный вариант).

Воронина Л. П. — редактирование текста, контроль научного содержания.

Башкина О. А. — редактирование текста, общее руководство проектом.
Все авторы одобрили финальную версию рукописи для публикации.

AUTHOR CONTRIBUTIONS:

Elena V. Krasilova — formal analysis, data curation, visualization.

Tatiana N. Shelepova — conceptualization, methodology, writing — original draft.

Lyudmila P. Voronina — writing — review & editing, supervision of scientific content.

Olga A. Bashkina — writing — review & editing, project administration.

All authors have read and approved the final version of the manuscript for publication.

Особенности наследственного аллергологического анамнеза при различных фенотипах бронхиальной астмы у детей до 5 лет

RAR — научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2026-2-15-27>

УДК 616.248-053.36-056.7

Дата поступления: 04.04.2026

Дата принятия: 10.05.2026

Дата публикации: 22.06.2026



Большакова О. В., Малюжинская Н. В., Полякова О. В., Акулова Е. А., Ахматова Д. О.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Южный федеральный округ, Волгоградская область, 400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, зд. 1, Россия.

Большакова Оксана Владимировна — ассистент кафедры детских болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6923-8146>, e-mail: ksu.bolshakovamalanskay@mail.ru.

Малюжинская Наталья Владимировна — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4624-8813>, e-mail: maluzginskaia@yandex.ru.

Полякова Ольга Владимировна — к. м. н., доцент, доцент кафедры детских болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6006-8136>, e-mail: olvpolyakova@gmail.com.

Акулова Екатерина Алексеевна — ассистент кафедры детских болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-9656-7895>, e-mail: ekaa_akulova@mail.ru.

Ахматова Джаннет Османовна — аспирант кафедры детских болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-5288-0343>, e-mail: djanet88dracon@mail.ru.

Аннотация

Актуальность. В педиатрической практике особое значение имеют фенотипы бронхиальной астмы (БА), определяемые наличием коморбидных аллергических заболеваний — атопического дерматита (АтД) и аллергического ринита (АР). Их сочетание у одного пациента свидетельствует о системном характере воспаления и, вероятно, о более высокой генетической предрасположенности. Однако оценка вклада наследственности в формирование различных фенотипов БА у детей дошкольного возраста изучена недостаточно.

Цель: оценить частоту и структуру отягощенности наследственного аллергологического анамнеза при различных фенотипах БА у детей до 5 лет.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное когортное исследование 493 детей 3–5 лет с БА и 200 детей контрольной группы. Сформировано 4 группы в зависимости от фенотипа: изолированная БА ($n = 128$), БА в сочетании с АтД ($n = 130$), БА в сочетании с АР ($n = 122$), БА в сочетании с АтД и АР ($n = 113$). Проведен анализ наследственной отягощенности с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Для сравнения частот использовали критерий χ^2 с поправкой Йейтса.

Результаты. Отягощенный наследственный анамнез выявлен у 66,7% детей с БА против 19,5% в контроле (ОШ = 8,28; $p < 0,001$). Установлено нарастание частоты наследственной отягощенности при увеличении количества коморбидных аллергических заболеваний: изолированная БА — 53,9% (ОШ = 4,83; $p < 0,001$), БА+АР — 55,7% (ОШ = 5,20; $p < 0,001$), БА+АтД — 70,8% (ОШ = 10,00; $p < 0,001$), БА+АтД+АР — 88,5% (ОШ = 31,76; $p < 0,001$). Фенотип БА+АтД+АР значительно превосходил остальные группы по частоте наследования по обеим линиям родства (31,0% против 5,5–13,1% в других фенотипах; $p < 0,001$ для всех сравнений). Максимальные значения наследования по материнской линии выявлены при фенотипе БА+АтД (37,7%; ОШ = 5,16; $p < 0,001$), по отцовской — при БА+АтД+АР (25,7%; ОШ = 3,97; $p < 0,001$).

Заключение. Фенотипы БА у детей до 5 лет с множественной коморбидной аллергической патологией, особенно включающей сочетание АтД и АР, имеют наиболее выраженную генетическую детерминацию. Наибольшая наследственная нагрузка характерна для фенотипа БА+АтД+АР, что подтверждает роль накопления атопических заболеваний как маркера высокой генетической предрасположенности.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети раннего возраста, наследственность, фенотипы, атопический дерматит, аллергический ринит

Для корреспонденции:

Полякова Ольга Владимировна, доцент кафедры детских болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России.

Адрес: 400066, г. Волгоград, пл. Павших борцов, зд. 1, Россия.

E-mail: olvpolyakova@gmail.com.

For correspondence:

Poliakova Olga Vladimirovna, Associate Professor at the Department of Children's Diseases of Faculty of Pediatrics, Volgograd State Medical University (VolgSMU), Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 400006, Volgograd, Pavshikh Bortsov Square, Building 1, Russia.

E-mail: olvpolyakova@gmail.com.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Малюжинская Н. В. является членом редакционной коллегии журнала.

Для цитирования: Большакова О.В., Малюжинская Н.В., Полякова О.В., Акулова Е.А., Ахматова Д.О. Особенности наследственного аллергологического анамнеза при различных фенотипах бронхиальной астмы у детей до 5 лет. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2026; 24 (2): 15–27. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2026-2-15-27>

Features of hereditary allergic history in different phenotypes of bronchial asthma in children under 5 years of age

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2026-2-15-27>

Date of receipt: 04.04.2026

Date of acceptance: 10.05.2026

Date of publication: 22.06.2026

Oksana V. Bolshakova, Natalia V. Malyuzhinskaya, Olga V. Polyakova, Ekaterina A. Akulova, Dzhannet O. Akhmatova

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Volgograd State Medical University», Ministry of Health of the Russian Federation, 1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400066, Russia

Oksana V. Bolshakova — Assistant, Department of Childhood Diseases of Pediatric Faculty, Volgograd State Medical University, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6923-8146>, e-mail: ksu.bolshakovamalanskay@mail.ru.

Natalia V. Malyuzhinskaya — Dr. Sci., Professor, Head of the Department of Childhood Diseases of Pediatric Faculty, Volgograd State Medical University, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4624-8813>, e-mail: maluzginskaia@yandex.ru.

Olga V. Polyakova — Cand. Sci., Associate Professor, Department of Childhood Diseases of Pediatric Faculty, Volgograd State Medical University, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6006-8136>, e-mail: olvlpolyakova@gmail.com.

Ekaterina A. Akulova — Assistant, Department of Childhood Diseases of Pediatric Faculty, Volgograd State Medical University, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-9656-7895>, e-mail: ekaa_akulova@mail.ru.

Dzhannet O. Akhmatova — Postgraduate Student, Department of Childhood Diseases, Pediatric Faculty, Volgograd State Medical University, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-5288-0343>, e-mail: djanet88dracon@mail.ru.

Abstract

Rationale. In pediatric practice, phenotypes of bronchial asthma (BA) defined by comorbid allergic diseases — atopic dermatitis (AtD) and allergic rhinitis (AR) — are of particular importance. Their combination in a single patient indicates a systemic nature of inflammation and likely a higher genetic predisposition. However, the contribution of heredity to the formation of different BA phenotypes in preschool children remains insufficiently studied.

Objective: to evaluate the frequency and structure of hereditary allergic history burden in different BA phenotypes in children under 5 years of age.

Materials and methods. A retrospective cohort study was conducted involving 493 children aged 3–5 years with BA and 200 control children. Four groups were formed based on phenotype: isolated BA (n = 128), BA with AtD (n = 130), BA with AR (n = 122), BA with AtD and AR (n = 113). Family history of allergy was analyzed with calculation of odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI). The χ^2 test with Yates' correction was used for frequency comparisons.

Results. A positive hereditary history was found in 66,7% of children with BA compared to 19,5% in the control group (OR = 8,28; $p < 0,001$). The frequency of family history of allergy increased with the number of comorbid allergic diseases: isolated BA — 53,9% (OR = 4,83; $p < 0,001$), BA+AR — 55,7% (OR = 5,20; $p < 0,001$), BA+AtD — 70,8% (OR = 10,00; $p < 0,001$), BA+AtD+AR — 88,5% (OR = 31,76; $p < 0,001$). The BA+AtD+AR phenotype significantly exceeded other groups in the frequency of inheritance through both parental lines (31,0% vs. 5,5–13,1% in other phenotypes; $p < 0,001$ for all comparisons). The highest maternal inheritance rates were found in the BA+AtD phenotype (37,7%; OR = 5,16; $p < 0,001$), while the highest paternal inheritance rates were in BA+AtD+AR (25,7%; OR = 3,97; $p < 0,001$).

Conclusion. BA phenotypes in children under 5 years of age with multiple comorbid allergic pathologies, especially those including the combination of AtD and AR, have the most pronounced genetic determination. The greatest family history of allergy is characteristic of the BA+AtD+AR phenotype, confirming the role of accumulation of atopic diseases as a marker of high genetic predisposition.

Keywords: bronchial asthma, young children, heredity, phenotypes, atopic dermatitis, allergic rhinitis

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest related to the publication of this article. Natalia V. Malyuzhinskaya is a member of the editorial board of the journal.

For citation: Bolshakova O. V., Malyuzhinskaya N. V., Polyakova O. V., Akulova E. A., Akhmatova D. O. Features of hereditary allergic history in different phenotypes of bronchial asthma in children under 5 years of age. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2026; 24 (2): 15–27. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2026-2-15-27>

ОБОСНОВАНИЕ

Астма — самое распространенное хроническое респираторное заболевание детского возраста во всем мире, от которого страдают около 10–14 % детей и подростков, при этом дебют заболевания часто приходится на первые годы жизни [1, 2]. По данным эпидемиологических исследований, распространенность БА среди детей в Российской Федерации составляет от 5 до 12 % в зависимости от региона и методов диагностики [3]. Заболевание характеризуется значительной гетерогенностью клинических проявлений, механизмов развития и ответа на терапию, что обуславливает необходимость фенотипирования [4, 5]. Современная концепция персонализированной медицины в пульмонологии и аллергологии базируется на выделении фенотипов БА, позволяющих прогнозировать течение заболевания и выбирать оптимальную терапевтическую стратегию [6, 7]. Согласно глобальной стратегии GINA (Global Initiative For Asthma) 2023 года, выделение фенотипов основано на клинических характеристиках, коморбидной патологии, типе воспаления и биомаркерах [8]. В педиатрической практике особое значение имеют фенотипы, определяемые наличием коморбидных аллергических заболеваний — АтД и АР, которые часто предшествуют развитию БА или сопутствуют ей [9, 10]. АтД, манифестирующий в раннем возрасте, рассматривается, как «входные ворота» атопического марша — последовательного развития аллергических заболеваний: от АтД в младенчестве к АР и БА в более старшем возрасте [11, 12]. АР, в свою очередь, является независимым фактором риска развития БА и ассоциирован с более тяжелым течением заболевания [13]. Сочетание этих заболеваний у одного пациента свидетельствует о системном характере аллергического воспаления и, вероятно, о более высокой генетической предрасположенности [14].

Генетическая предрасположенность является ключевым звеном в реализации аллергических заболеваний. Установлено, что вклад наследственных факторов в развитие БА оценивается в 25–80 %, причем риск заболевания значительно возрастает при наличии аллергии у ближайших родственников [15, 16]. Доказано, что в развитии различных форм БА особую роль играют генетические факторы, включая полиморфизм генов, регу-

лирующих иммунный ответ (IL-4, IL-5, ADAM33, ORMDL3, GSDMB и др.). Современные генетические исследования выявили более 100 локусов, ассоциированных с БА и атопическими заболеваниями, многих из которых имеют плеiotропные эффекты, влияя на развитие нескольких аллергических фенотипов [15, 17–19]. Однако существуют гены, не только определяющие развитие болезни в сочетании с другими аллергическими заболеваниями, но и в разные возрастные периоды. Изучено более 600 генов-кандидатов, ответственных за развитие БА и описанных в отношении астмы и связанных с ней фенотипов. Так, гены интерлейкина-33, цитокинов эпителиальных клеток, тимического стромального лимфопоэтина участвуют в патогенезе как БА, так и других аллергических заболеваний. Все это делает понятным клинический полиморфизм заболевания [15, 20]. Многочисленные исследования показали, что различные аллергические заболевания связаны между собой и влияют друг на друга [21–23].

При этом важным нерешенным вопросом является эффект происхождения: какой вклад в развитие аллергического заболевания вносят мать и отец. В ряде исследований этот вопрос изучался, но результаты были противоречивыми. Распространено мнение, что именно материнская астма повышает риск развития астмы у ребенка 3–6 лет [24–26], хотя некоторые исследования указывают на более сильное влияние отцовской астмы [27, 28] или на отсутствие различий [29]. Исследование Arshad S. H. показало, что влияние родителей на развитие БА различается: материнское влияние значимо при раннем появлении хрипов, в то время как отцовская астма преобладает при астме, проявляющейся в более позднем возрасте. При этом наличие БА у отца значительно повышает риск развития БА у мальчиков в детстве, в то время как наличие БА у матери влияет на риск развития БА у девочек в меньшей степени [30].

Риск возникновения БА у ребенка при наличии атопии у родителей в 3–6 раз выше, чем в популяции, а при наличии заболевания у родителей может достигать 60–75 % [18, 30]. Семейный анамнез, отягощенный астмой и аллергией, сильно влияет на риск развития БА у детей, но эта связь может быть разной при персистирующей астме

с ранним началом, транзиторной астме с ранним началом и астме с поздним началом. Однако большинство работ посвящено изучению генетических маркеров БА в целом, без учета фенотипической гетерогенности и коморбидности. При этом количественная оценка вклада наследственности в формирование различных фенотипов БА у детей до 5 лет изучена недостаточно.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ — оценить частоту и структуру отягощенности наследственного аллергологического анамнеза при различных фенотипах БА у детей 3–5 лет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на кафедре детских болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Клиническое исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (экспертное заключение № 2021/035-ДИ от 19 апреля 2021 года).

Проведено ретроспективное контролируемое когортное исследование, в котором анализировали первичную медицинскую документацию пациентов от 3 до 5 лет с верифицированным диагнозом БА согласно рекомендациям национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» 2021 года и клиническим рекомендациям Минздрава России «Бронхиальная астма». Исследование проводилось в 2 детских поликлиниках и 1 детском стационаре Волгограда. Был выполнен анализ 493 источников первичной документации (истории болезни стационарных больных, амбулаторная карта «история развития ребенка», форма 112/у). Набор материала осуществляли сплошным методом. Учитывалось наличие верифицированных аллергических заболеваний (БА, АтД, АР) у родителей пациентов, включенных в исследование. Оценивалась отягощенность по материнской линии, отцовской линии и по обеим линиям родства. При этом каждый ребенок мог быть отнесен только к одной из трех категорий: «только мать», «только отец», «оба родителя».

Все данные, извлеченные из медицинской документации, анонимизировали. Доступ к исходным данным был ограничен (полный доступ к этой информации имели только члены исследовательской группы).

Отбор случаев осуществляли методом сплошной выборки. При планировании исследования был произведен расчет объема выборки с учетом множественных сравнений с использованием поправки Бонферрони для контроля ошибки первого рода (Family-Wise Error Rate) на уровне 0,05 при 6 запланированных сравнениях с контрольной группой. Объем выборки рассчитывался для мощности 80 % ($\beta = 0,20$) с использованием формулы сравнения двух пропорций. Методика определения объема выборки основывалась на использовании специализированной формулы при неизвестном объеме генеральной совокупности: $n = (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \cdot p \cdot q / \Delta^2$, где: p — доля случаев с изучаемым признаком; $q = 1 - p$; Δ — допустимая ошибка. Использовался скорректированный уровень значимости $\alpha_{\text{корр}}$ вместо α . При уровне значимости $\alpha = 0,05$, $\alpha_{\text{корр}} = 0,0083$, мощности 0,8 ($\beta = 0,2$), стандартным отклонением $\sigma = 10$, клинически значимой разностью $d = 5$ и 6 сравнениями необходимая выборка оценивается:

$$n = (2,67 + 0,84)2 \cdot 10252 = 3,512 \cdot 10025 = 12,3201 \cdot 10025 = 492,8.$$

Основную группу составили 493 ребенка с БА от 3 до 5 лет, из них 366 (74,2%) мальчиков и 127 (25,8%) девочек. Средний возраст детей составил 3,9 (0,92) года. Было сформировано 4 группы в зависимости от наличия у пациентов коморбидных аллергических заболеваний:

1-я группа (изолированная БА) — 128 детей (26,0%). В эту группу включены пациенты с БА без сопутствующих аллергических заболеваний (АтД, АР).

2-я группа (БА+АтД) — 130 детей (26,4%). Пациенты с БА и сопутствующим атопическим дерматитом.

3-я группа (БА+АР) — 122 ребенка (24,7%). Пациенты с БА и сопутствующим аллергическим ринитом.

4-я группа (БА+АтД+АР) — 113 детей (22,9%). Пациенты с БА и сочетанием АтД и АР.

Контрольную группу составили 200 детей в возрасте от 3 до 5 лет, из них 145 (72,5%) мальчиков и 55 (27,5%) девочек, не имеющих аллергических заболеваний на момент включения в исследование. Средний возраст детей составил 4,1 (0,83) года. Контрольная группа была сопоставима с основной по полу и возрасту.

Статистическая обработка выполнена с использованием пакета программ SPSS Statistics

Таблица 1. Отягощенность семейного анамнеза астмы при различных фенотипах БА в сравнении с контролем (таблица авторов)

Table 1. Family history of asthma in different BA phenotypes compared to the control group (authors' table)

Группа/фенотип	Наследственная отягощенность, n (%)	ОШ	95% ДИ	χ^2	p
Контроль	39 (19,5)	1,00	—		
Изол. БА	69 (53,9)	4,827	2,948–7,902	40,290	<0,001
БА+АтД	92 (70,8)	9,995	5,976–16,742	84,390	<0,001
БА+АР	68 (55,7)	5,199	3,152–8,569	43,230	<0,001
БА+АтД+АР	100 (88,5)	31,755	16,150–62,400	136,480	<0,001
Все БА	329 (66,7)	8,281	5,572–12,318	125,551	<0,001

версии 26.0 (IBM Corp., США) и MedCalc версии 20.0. Для сравнения частот бинарных признаков использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса для таблиц 2×2. При анализе таблиц сопряженности большего размера применяли критерий χ^2 Пирсона без поправки. Для оценки силы связи рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95%-м доверительным интервалом (ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки линейного тренда увеличения частоты отягощенного анамнеза с ростом «аллергической нагрузки» (количества коморбидных аллергических заболеваний) использован критерий χ^2 для линейного тренда (Cochran — Armitage test). Для оценки силы и направления связи между порядковыми переменными использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ). При проведении множественных сравнений (попарные сравнения фенотипов) для контроля ошибки первого рода (FWER) использована поправка Бонферрони. Все статистические показатели (χ^2 , ОШ, 95% ДИ) представлены с округлением до трех знаков после запятой. Уровень значимости p представлен точно, при $p < 0,001$ указано как $p < 0,001$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе наследственного аллергологического анамнеза установлено, что в группе детей с БА отягощенный анамнез встречается у более чем двух третей пациентов — у 329 (66,7%), что значимо превышает показатель контрольной группы — 39 (19,5%); $\chi^2 = 125,551$; $p < 0,001$. Это подтверждает ведущую роль генетической предрасположенности в реализации заболевания в раннем возрасте.

Наличие отягощенного анамнеза у детей с БА было в 8,281 раза выше, чем в контроле (95% ДИ 5,572–12,318), что указывает на сильную ассоци-

ацию между изучаемым заболеванием и наследственным фактором.

Распределение частоты отягощенного анамнеза в зависимости от фенотипа БА представлено в таблице 1. Все четыре фенотипа БА характеризовались статистически значимым повышением частоты наследственной отягощенности по сравнению с контролем ($p < 0,001$ для всех групп). Чаще всего отягощенный аллергологический анамнез встречается у детей в группе БА+АтД+АР (ОШ = 31,755), что в 3 раза превышает показатель группы БА+АтД (ОШ = 9,994) и в 6,6 раза — группы изолированной БА (ОШ = 4,827).

Обнаружены высоко значимые различия в частоте отягощенного наследственного анамнеза между четырьмя фенотипами БА ($\chi^2 = 42,861$, $p < 0,001$). Для выявления конкретных различий между фенотипами и оценки силы связи между фенотипом и наследственной отягощенностью проведены попарные сравнения с использованием критерия χ^2 с поправкой Йейтса и рассчитаны отношения шансов относительно группы изолированной БА (табл. 2). Установлено, что у детей с фенотипом БА+АтД наследственная отягощенность встречается значимо чаще, чем с изолированной БА (ОШ 2,070; $p = 0,008$). По частоте наследственной отягощенности фенотип БА+АтД+АР статистически значимо превосходит все остальные группы: изолированную БА (ОШ 6,578; $p < 0,001$), БА+АтД (ОШ 3,177; $p = 0,001$) и БА+АР (ОШ 6,109; $p < 0,001$). Фенотип БА+АР не отличается от изолированной БА (ОШ 1,077; $p = 0,871$). При этом у детей с фенотипом БА+АтД значительно чаще встречается отягощенный наследственный аллергологический анамнез, чем с фенотипом БА+АР (ОШ 1,923; $p = 0,019$). После поправки Бонферрони для 6 сравнений критический уровень значимости составил 0,0083. Сравнения с $p < 0,0083$ сохраняют значимость только для

Таблица 2. Сравнительный анализ частотыотягощенности семейного анамнеза при различных фенотипах БА (таблица авторов)

Table 2. Comparative analysis of the frequency of family history burden in different phenotypes of AD (authors' table)

Сравнение	ОШ	95% ДИ	χ^2	p
БА+АтД vs изол. БА	2,070	1,239–3,460	7,128	0,008
БА+АР vs изол. БА	1,077	0,654–1,773	0,026	0,871
БА+АтД+АР vs изол. БА	6,578	3,354–12,910	33,420	<0,001
БА+АтД vs БА+АР	1,923	1,143–3,236	5,496	0,019
БА+АтД+АР vs БА+АтД	3,177	1,593–6,340	10,420	0,001
БА+АтД+АР vs БА+АР	6,109	3,099–12,050	29,310	<0,001

БА+АтД+АР vs изолированная БА и БА+АтД+АР vs БА+АтД, БА+АтД+АР vs БА+АР.

Для оценки зависимости частоты отягощенности наследственного анамнеза от «аллергической нагрузки» (количества коморбидных аллергических заболеваний) была сформирована порядковая переменная: уровень 0: изолированная БА (128 детей); уровень 1: БА+АР (122 ребенка) и БА+АтД (130 детей) — для тренд-анализа рассматривались отдельно; уровень 2: БА+АтД+АР (113 детей). Выявлен статистически значимый линейный тренд увеличения частоты отягощенного наследственного анамнеза с ростом «аллергической нагрузки» (χ^2 (trend) 64,85; $p < 0,001$). Определена умеренная положительная корреляция между увеличением коморбидной аллергической патологии и частотой наследственной отягощенности ($r = 0,345$; $p < 0,001$).

При анализе структуры наследственной отягощенности по линии родства проценты рассчитаны

от общего числа детей в группе. Все фенотипы БА имели статистически значимую более высокую частоту отягощенности по материнской линии по сравнению с контролем ($\chi^2 = 45,067$, $p < 0,001$). Чаще всего наследственный анамнез по линии матери был отягощен в группе БА+АтД (ОШ 5,156; 95% ДИ 2,917–9,115; $p < 0,001$) (табл. 3).

При попарном сравнении фенотипов статистически значимое различие по материнской линии выявлено только между фенотипом БА+АтД и БА+АР (ОШ 2,129; 95% ДИ 1,204–3,764; $p = 0,009$). Различия между остальными фенотипами не достигали статистической значимости ($p > 0,05$).

При анализе отягощенности анамнеза по отцовской линии все фенотипы БА имели статистически значимо более высокую частоту по сравнению с контролем ($\chi^2 = 20,49$; $p < 0,001$). Чаще всего наследственный аллергологический анамнез по отцовской линии был отягощен при фенотипе

Таблица 3. Сравнение частоты отягощенности по материнской линии с контролем (таблица авторов)

Table 3. Comparison of maternal lineage burden frequency with control (authors' table)

Группа	n	Отягощенность по материнской линии, n (%)	ОШ	95% ДИ	χ^2	P
Контроль	200	21 (10,5)	1,000	—	—	—
Изол. БА	128	34 (26,6)	3,082	1,690–5,622	12,704	0,001
БА+АтД	130	49 (37,7)	5,156	2,917–9,115	34,821	<0,001
БА+АР	122	27 (22,1)	2,424	1,297–4,531	7,479	0,006
БА+АтД+АР	113	36 (31,9)	3,985	2,186–7,266	19,943	<0,001

Таблица 4. Сравнение частоты отягощенности по отцовской линии с контролем (таблица авторов)

Table 4. Comparison of paternal burden frequency with control (authors' table)

Группа	N	Отягощенность по отцовской линии, n (%)	ОШ	95% ДИ	χ^2	p
Контроль	200	16 (8,0)	1,000	—	—	—
Изол. БА	128	28 (21,9)	3,220	1,639–6,324	11,036	0,001
БА+АтД	130	27 (20,8)	3,015	1,536–5,920	10,309	0,001
БА+АР	122	25 (20,5)	2,964	1,500–5,858	9,591	0,002
БА+АтД+АР	113	29 (25,7)	3,970	2,048–7,694	15,973	<0,001

Таблица 5. Сравнение частотыотягощенности по обеим линиям родства с контролем (таблица авторов)
Table 5. Comparison of the frequency of burdening in both lines of kinship with the control (authors' table)

Группа	n	Обе линии родства, n (%)	ОШ	95% ДИ	χ^2	p
Контроль	200	2 (1,0)	1,000	–	–	–
Изол. БА	128	7 (5,5)	5,727	1,169–28,055	5,928	0,015
БА+АтД	130	16 (12,3)	13,895	3,118–61,943	17,032	<0,001
БА+АР	122	16 (13,1)	14,943	3,378–66,104	18,831	<0,001
БА+АтД+АР	113	35 (31,0)	44,423	10,387–189,981	57,207	<0,001

БА+АтД+АР (ОШ 3,970; 95 % ДИ 2,048–7,694; $p < 0,001$) (табл. 4), что может указывать на накопление наследственной нагрузки при полной триаде атопических заболеваний.

При попарном сравнении статистически значимых различий наследственной отягощенности по отцовской линии между фенотипами не выявлено ($p > 0,05$ для всех попарных сравнений). Частота отягощенности по отцовской линии («только отец») сходна во всех фенотипических группах.

При сравнении групп по отягощенности наследственного анамнеза по обеим линиям родства все фенотипы БА также имели статистически значимо более высокую частоту наследования по сравнению с контролем (табл. 5). Чаще всего отягощенный наследственный аллергологический анамнез по обеим линиям родства встречался в группе БА+АтД+АР (ОШ 44,423; 95 % ДИ 10,387–189,98; $p < 0,001$).

При попарном сравнении фенотипов после поправки Бонферрони ($\alpha = 0,0083$) наиболее выраженные различия выявлены в группе БА+АтД+АР, которая значимо превосходит все остальные фенотипы (табл. 6).

Таким образом, выявлены статистически значимые различия в частоте наследственной отягощенности между фенотипами БА ($\chi^2 = 42,861$, $p < 0,001$). Полученные данные подтверждают концепцию «атопического марша», согласно ко-

торой ранняя манифестация АтД является предиктором последующего развития респираторной аллергии [11, 12, 19].

Частота отягощенного наследственного анамнеза в нашей когорте (66,7 %) сопоставима с данными других исследований [15, 16]. Смольникова М. В. и соавт. (2023) указывают, что влияние генетических факторов на развитие БА оценивается в 30–70 % [16]. В нашем исследовании фенотип БА+АтД характеризовался значимо более высокой частотой наследственной отягощенности по сравнению с изолированной БА (ОШ = 2,070; $p = 0,008$) и с БА+АР (ОШ = 1,923; $p = 0,019$). Это согласуется с данными литературы о высокой генетической детерминации кожной формы атопии [31, 32]. Так, по данным метаанализа 2025 г., распространенность астмы среди пациентов с АтД составила 25,7 и 8,1 % в контрольной группе [33]. Была выявлена значимая связь между АтД и астмой по сравнению с контрольной группой (ОШ 3,030; 95 % ДИ 2,641–3,471). Максимальные значения по материнской линии (37,7 %) также пришлись на этот фенотип (ОШ = 5,156; $p < 0,001$), что может указывать на роль материнского наследования в формировании АтД.

Фенотип БА+АР не отличался по частоте наследования от изолированной БА ($p = 0,872$). Это может быть связано с тем, что АР у детей до 5 лет часто остается гиподиагностированным или мани-

Таблица 6. Сравнительный анализ частоты отягощенности семейного анамнеза по обеим линиям родства при различных фенотипах БА (таблица авторов)

Table 6. Comparative analysis of the frequency of family history burden in both lines of kinship in different phenotypes of AD (authors' table)

Сравнение	ОШ	95% ДИ	χ^2	p
БА+АтД vs изол. БА	2,423	0,958–6,126	3,480	0,062
БА+АР vs изол. БА	2,622	1,044–6,586	4,213	0,040
БА+АтД+АР vs изол. БА	7,788	3,246–18,689	22,804	<0,001
БА+АтД vs БА+АР	0,925	0,439–1,951	0,041	0,839
БА+АтД+АР vs БА+АтД	3,158	1,599–6,236	11,220	0,001
БА+АтД+АР vs БА+АР	2,986	1,522–5,858	10,034	0,002

фестирует позднее, что может влиять на точность фенотипирования. Кроме того, существуют данные о том, что изолированный АР (без АтД) имеет несколько иные генетические детерминанты, чем сочетанные формы атопии [34, 35]. Особого внимания заслуживает группа с сочетанным фенотипом БА+АтД+АР, где частота отягощенного анамнеза достигла 88,5%, а шансы в 31,8 раза превышали контроль. Это максимальные значения, что позволяет рассматривать данный фенотип как «наиболее генетически нагруженный». Высокая частота наследования по обеим линиям родства (31,0% против 1,0% в контроле) свидетельствует о полигенном характере наследования с эффектом «дозы» генетических факторов [35]. Отсутствие преобладания какой-либо одной родительской линии при резком повышении наследования по обеим линиям указывает на то, что для реализации данного фенотипа необходимо сочетание генетических факторов с обеих сторон.

Современные генетические исследования продолжают идентифицировать новые локусы, ассоциированные с БА и атопическими заболеваниями [37, 38]. Наиболее значимыми являются гены, кодирующие цитокины Th2-типа (IL-4, IL-5, IL-13), их рецепторы (IL-4R α), а также гены, участвующие в ремоделировании дыхательных путей (ADAM33) [39, 40]. Интересно, что многие из этих генов имеют плейотропные эффекты, влияя на развитие не только БА, но и АтД и АР. В исследовании Zhu Z. et al. обнаружили сильную генетическую корреляцию между астмой и аллергическими заболеваниями на уровне всего генома [41]. Анализ выявил 38 значимых локусов на уровне всего генома, в том числе 7 новых общих локусов и показал, что общие генетические локусы сосредоточены в иммунной/воспалительной системах и тканях с эпителиальными клетками, что улучшает понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе коморбидных астмы и аллергических заболеваний. В нашем исследовании выявленное нарастание генетической нагрузки по мере расширения спектра аллергических заболеваний (изолированная БА $\rightarrow$ БА+АР $\rightarrow$ БА+АтД $\rightarrow$ БА+АтД+АР) может отражать накопление «аллергических» аллелей. Это согласуется с концепцией «полигенного риска», согласно которой риск развития заболевания определяется суммой эффектов множества генетических вариантов [42, 43].

Полученные результаты имеют важное клиническое значение. Детей с отягощенным наследственным анамнезом (особенно по обеим линиям) следует относить к группе высокого риска формирования сочетанного аллергического фенотипа (БА+АтД+АР), требующей наиболее раннего профилактического вмешательства. Учитывая высокую частоту наследования по обеим линиям родства (31,0%), особое внимание следует уделять обязательному сбору семейного анамнеза по материнской и отцовской линии. При выявлении у ребенка до 3 лет АтД в сочетании с отягощенной наследственностью (особенно материнской) показано динамическое наблюдение аллерголога для раннего выявления БА и АР. Таким образом, раннее выявление генетически предрасположенных детей позволяет: оптимизировать профилактические мероприятия (контроль аллергенной нагрузки, грудное вскармливание, своевременное введение прикорма) [44], своевременно инициировать базисную терапию при манифестации заболевания и прогнозировать течение и возможные осложнения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало четкую ассоциацию между фенотипом БА у детей 3–5 лет и степенью наследственной аллергологической отягощенности. Установлено, что отягощенный наследственный анамнез встречается у двух третей детей с БА, что значимо превышает показатель в контрольной группе и подтверждает ведущую роль генетических факторов в реализации заболевания в раннем возрасте. Выявлены существенные различия в частоте наследственной отягощенности между фенотипами БА. Полученные данные свидетельствуют о том, что генетическая нагрузка является ключевой детерминантой формирования фенотипов БА с коморбидной аллергической патологией, причем наиболее выраженное влияние наблюдается при сочетании всех трех заболеваний (БА+АтД+АР). Таким образом, фенотипирование БА у детей до 5 лет с учетом наследственного аллергологического анамнеза и коморбидных аллергических заболеваний позволяет стратифицировать пациентов по степени генетического риска, что открывает возможности для персонализированного подхода к профилактике, ранней диагностике и терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Martin J., Townshend J., Brodli M. Diagnosis and management of asthma in children. *BMJ Paediatr Open*. 2022; 6 (1): e001277. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2021-001277>. PMID: 35648804; PMCID: PMC9045042.
2. Zhou W., Tang J. Prevalence and risk factors for childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr*. 2025 Jan 20; 25 (1): 50. <https://doi.org/10.1186/s12887-025-05409-x>. PMID: 39833735; PMCID: PMC11744885.
3. 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>.
4. Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012; 18 (5): 716–725. <https://doi.org/10.1038/nm.2678>. PMID: 22561835; PMCID: PMC3771894.
5. Терещенко С.Ю., Смольникова М.В. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы у детей. *Пульмонология*. 2025; 35 (5): 623–634. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2025-35-5-623-634>.
6. Pavord I.D., Beasley R., Agusti A., et al. After asthma: redefining airways diseases. *Lancet*. 2018; 391 (10118): 350–400. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30879-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30879-6). PMID: 29224902; PMCID: PMC5844563.
7. Fitzpatrick A.M., Moore W.C. Severe asthma phenotypes — how should they guide evaluation and treatment? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017; 5 (4): 901–908. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.03.021>. PMID: 28689839; PMCID: PMC5509480.
8. GINA. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023. <https://www.ginasthma.org>.
9. Bantz S.K., Zhu Z., Zheng T. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *J Clin Cell Immunol*. 2014; 5 (2): 202. <https://doi.org/10.4172/2155-9899.1000202>. PMID: 25525597; PMCID: PMC4248258.
10. Paller A.S., Spergel J.M., Mina-Osorio P., Irvine A.D. The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 143 (1): 46–55. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.10.022>. PMID: 30472251; PMCID: PMC6331280.
11. Spergel J.M. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010; 105 (2): 99–106. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2010.06.010>. PMID: 20674819; PMCID: PMC3680204.
12. Hill D.A., Spergel J.M. The atopic march: Critical evidence and clinical relevance. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018; 120 (2): 131–137. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.10.037>. PMID: 29413336; PMCID: PMC6028062.
13. Bousquet J., Anto J.M., Wickman M., et al. Are allergic multimorbidity and allergic multimorbidity in childhood associated with parental allergic multimorbidity? *Clin Transl Allergy*. 2016; 6: 23. <https://doi.org/10.1186/s13601-016-0110-8>. PMID: 27257469; PMCID: PMC4888285.
14. Gough H., Grabenhenrich L., Reich A., et al. Allergic multimorbidity of asthma, rhinitis and eczema over 20 years in the German birth cohort MAS. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015; 26 (5): 431–437. <https://doi.org/10.1111/pai.12410>. PMID: 25809294; PMCID: PMC4605200.
15. Demenais F., Margaritte-Jeannin P., Barnes K.C., et al. Multiancestry association study identifies new asthma risk loci that colocalize with immune-cell enhancer marks. *Nat Genet*. 2018; 50 (1): 42–53. <https://doi.org/10.1038/s41588-017-0014-7>. PMID: 29273806; PMCID: PMC5901974.
16. Смольникова М.В., Каспаров Э.В., Малинчик М.А., Копылова К.В. Генетические маркеры бронхиальной астмы у детей: предрасположенность к вариантам течения заболевания. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2023; 27(4): 393–400. <https://doi.org/10.18699/VJGB-23-47>
17. Шуматов В.Б., Просекова Е.В., Долгополов М.С., и др. Сравнительная характеристика генотипов интерлейкинов и риски реализации фенотипов бронхиальной астмы у детей. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2024; (1): 5–10. <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2024-1-5-10>.
18. Ober C., Yao T.C. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. *Immunol Rev*. 2011; 242 (1): 10–30. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2011.01029.x>. PMID: 21682736; PMCID: PMC3117500.
19. Weidinger S., Beck L.A., Bieber T., et al. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4 (1): 1. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0001-z>. PMID: 29930242; PMCID: PMC6178264.
20. Kim K.W., Ober C. Lessons Learned From GWAS of Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019; 11 (2): 170–187. <https://doi.org/10.4168/aaair.2019.11.2.170>. PMID: 30661310; PMCID: PMC6340805.
21. Togias A., Gergen P.J., Hu J.W., et al. Rhinitis in children and adolescents with asthma: Ubiquitous, difficult to control, and associated with asthma outcomes. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 143 (3): 1003–1011.e10. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.07.041>. PMID: 30213627; PMCID: PMC6408960.
22. Yang L., Fu J., Zhou Y. Research Progress in Atopic March. *Front Immunol*. 2020; 11: 1907. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01907>. PMID: 32973790; PMCID: PMC7482645.

23. Huang Z., Gan H., Huang Y., et al. Risk Assessment of Allergic Diseases Among Preschool Children in Guangzhou, China: A Cross-Sectional Study. *J Asthma Allergy*. 2023; 16: 501–513. <https://doi.org/10.2147/JAA.S405318>. PMID: 37181452; PMCID: PMC10171357.
24. Litonjua A.A., Carey V.J., Burge H.A., et al. Parental history and the risk for childhood asthma. Does mother confer more risk than father? *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158: 176–181. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.1.9710014>. PMID: 9655726.
25. Burke W., Fesinmeyer M., Reed K., et al. Family history as a predictor of asthma risk. *Am J Prev Med*. 2003; 24: 160–169. [https://doi.org/10.1016/s0749-3797\(02\)00589-5](https://doi.org/10.1016/s0749-3797(02)00589-5). PMID: 12568822.
26. Lim R.H., Kobzik L., Dahl M. Risk for Asthma in Offspring of Asthmatic Mothers versus Fathers: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2010; 5 (4): e10134. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010134>. PMID: 20405032; PMCID: PMC2853568.
27. Dold S., Wjst M., von Mutius E., et al. Genetic risk for asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis. *Arch Dis Child*. 1992; 67: 1018–1022. <https://doi.org/10.1136/adc.67.8.1018>. PMID: 1520004; PMCID: PMC1793604.
28. Gazibara T., Reljić H., Nikolić M., Maksimović N. Parental History of Atopic Diseases and Presence of Allergic Rhinitis and Asthma in Children with Atopic Dermatitis. *Central European Journal of Paediatrics*. 2020; 16 (1): 18–29. <https://doi.org/10.5457/p2005-114.253>.
29. Bjerg A., Hedman L., Perzanowski M.S. et al. Family history of asthma and atopy: in-depth analyses of the impact on asthma and wheeze in 7- to 8-year-old children. *Pediatrics*. 2007; 120 (4): 741–748. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-3742>. PMID: 17908760.
30. Arshad S.H., Karmaus W., Raza A., et al. The effect of parental allergy on childhood allergic diseases depends on the sex of the child. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130 (2): 427–434. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.03.042>. Epub 2012 May 18. PMID: 22607991; PMCID: PMC3409323.
31. Marenholz I., Esparza-Gordillo J., Lee Y.A. The genetics of atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014; 14 (5): 389–395. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000092>. PMID: 25102338; PMCID: PMC4161140.
32. Paternoster L., Standl M., Waage J., et al. Multi-ancestry genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2015; 47 (12): 1449–1456. <https://doi.org/10.1038/ng.3424>. PMID: 26482879; PMCID: PMC4682005.
33. Ravnborg N., Ambikaibalan D., Agnihotri G., et al. Prevalence of asthma in patients with atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2021; 84 (2): 471–478. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.02.055>. Epub 2020 Feb 26. PMID: 32112994.
34. Portelli M.A., Hodge E., Sayers I. Genetic risk factors for the development of allergic disease identified by genome-wide association. *Clin Exp Allergy*. 2015; 45 (1): 21–31. <https://doi.org/10.1111/cea.12327>. PMID: 24761924; PMCID: PMC4303982.
35. 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. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 145 (1): 70–80. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.06.049>. PMID: 31627910; PMCID: PMC6951655.
36. Portelli M.A., Sayers I. Genetic basis of asthma: a narrative review. *J Thorac Dis*. 2021; 13 (4): 2580–2591. <https://doi.org/10.21037/jtd-20-2421>. PMID: 34012607; PMCID: PMC8107515.
37. Demenais F., Margaritte-Jeannin P., Barnes K.C., et al. Multiancestry association study identifies new asthma risk loci that colocalize with immune-cell enhancer marks. *Nat Genet*. 2018; 50 (1): 42–53. <https://doi.org/10.1038/s41588-017-0014-7>. PMID: 29273806; PMCID: PMC5815962.
38. Ferreira M.A., Vonk J.M., Baurecht H., et al. Shared genetic origin of asthma, hay fever and eczema elucidates allergic disease biology. *Nat Genet*. 2017; 49 (12): 1752–1757. <https://doi.org/10.1038/ng.3985>. PMID: 29083406; PMCID: PMC5713734.
39. Torgerson D.G., Ampleford E.J., Chiu G.Y., et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse North American populations. *Nat Genet*. 2011; 43 (9): 887–892. <https://doi.org/10.1038/ng.888>. PMID: 21804549; PMCID: PMC3175611.
40. Moffatt M.F., Gut I.G., Demenais F., et al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N Engl J Med*. 2010; 363 (13): 1211–1221. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906312>. PMID: 20860503; PMCID: PMC4242355.
41. Zhu Z., Lee P.H., Chaffin M.D. et al. A genome-wide cross-trait analysis from UK Biobank highlights the shared genetic architecture of asthma and allergic diseases. *Nat Genet*. 2018; 50 (6): 857–864. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0121-0>. PMID: 29785011; PMCID: PMC5980731.
42. Kachroo P., Hecker J., Chawes B.L., et al. Polygenic risk score for atopic dermatitis in the critically assessed for risk of asthma in a pediatric population. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 145 (2): 544–547. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.09.023>. PMID: 31751699; PMCID: PMC7015802.

43. Belsky D.W., Sears M.R., Hancox R.J., et al. Polygenic risk and the development and course of asthma: an analysis of data from a four-decade longitudinal study. *Lancet Respir Med.* 2013; 1 (6): 453–461. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70101-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70101-2). PMID: 24429242; PMCID: PMC3937830.
44. Muraro A., Halken S., Arshad S.H., et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy.* 2014; 69 (5): 590–601. <https://doi.org/10.1111/all.12398>. PMID: 24697491; PMCID: PMC4490164.

REFERENCES

1. Martin J., Townshend J., Brodli M. Diagnosis and management of asthma in children. *BMJ Paediatr Open.* 2022; 6 (1): e001277. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2021-001277>. PMID: 35648804; PMCID: PMC9045042.
2. Zhou W., Tang J. Prevalence and risk factors for childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr.* 2025 Jan 20; 25 (1): 50. <https://doi.org/10.1186/s12887-025-05409-x>. PMID: 39833735; PMCID: PMC11744885.
3. 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>.
4. Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med.* 2012; 18 (5): 716–725. <https://doi.org/10.1038/nm.2678>. PMID: 22561835; PMCID: PMC3771894.
5. Tereshchenko S.Yu., Smolnikova M.V. Phenotypes and endotypes of bronchial asthma in children. *Pulmonology.* 2025; 35 (5): 623–634. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2025-35-5-623-634>.
6. Pavord I.D., Beasley R., Agusti A., et al. After asthma: redefining airways diseases. *Lancet.* 2018; 391 (10118): 350–400. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30879-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30879-6). PMID: 29224902; PMCID: PMC5844563.
7. Fitzpatrick A.M., Moore W.C. Severe asthma phenotypes — how should they guide evaluation and treatment? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5 (4): 901–908. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.03.021>. PMID: 28689839; PMCID: PMC5509480.
8. GINA. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023. <https://www.ginasthma.org>.
9. Bantz S.K., Zhu Z., Zheng T. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *J Clin Cell Immunol.* 2014; 5 (2): 202. <https://doi.org/10.4172/2155-9899.1000202>. PMID: 25525597; PMCID: PMC4248258.
10. Paller A.S., Spergel J.M., Mina-Osorio P., Irvine A.D. The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143 (1): 46–55. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.10.022>. PMID: 30472251; PMCID: PMC6331280.
11. Spergel J.M. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010; 105 (2): 99–106. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2010.06.010>. PMID: 20674819; PMCID: PMC3680204.
12. Hill D.A., Spergel J.M. The atopic march: Critical evidence and clinical relevance. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018; 120 (2): 131–137. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.10.037>. PMID: 29413336; PMCID: PMC6028062.
13. Bousquet J., Anto J.M., Wickman M., et al. Are allergic multimorbidity and allergic multimorbidity in childhood associated with parental allergic multimorbidity? *Clin Transl Allergy.* 2016; 6: 23. <https://doi.org/10.1186/s13601-016-0110-8>. PMID: 27257469; PMCID: PMC4888285.
14. Gough H., Grabenhenrich L., Reich A., et al. Allergic multimorbidity of asthma, rhinitis and eczema over 20 years in the German birth cohort MAS. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015; 26 (5): 431–437. <https://doi.org/10.1111/pai.12410>. PMID: 25809294; PMCID: PMC4605200.
15. Demenais F., Margaritte-Jeannin P., Barnes K.C., et al. Multiancestry association study identifies new asthma risk loci that colocalize with immune-cell enhancer marks. *Nat Genet.* 2018; 50 (1): 42–53. <https://doi.org/10.1038/s41588-017-0014-7>. PMID: 29273806; PMCID: PMC5901974.
16. Smolnikova M.V., Kasparov E.V., Malinchik M.A., Kopylova K.V. Genetic markers of bronchial asthma in children: predisposition to variants of disease course. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding.* 2023; 27 (4): 393–400. (In Russ.) <https://doi.org/10.18699/VJGB-23-47>.
17. Shumatov V.B., Prosekova E.V., Dolgoplov M.S., et al. Comparative characteristics of interleukin genotypes and risks of asthma phenotypes in children. *Pacific Medical Journal.* 2024; (1): 5–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2024-1-5-10>.
18. Ober C., Yao T.C. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. *Immunol Rev.* 2011; 242 (1): 10–30. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2011.01029.x>. PMID: 21682736; PMCID: PMC3117500.
19. Weidinger S., Beck L.A., Bieber T., et al. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018; 4 (1): 1. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0001-z>. PMID: 29930242; PMCID: PMC6178264.
20. Kim K.W., Ober C. Lessons Learned From GWAS of Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2019; 11 (2): 170–187. <https://doi.org/10.4168/aaair.2019.11.2.170>. PMID: 30661310; PMCID: PMC6340805.

21. Togias A., Gergen P.J., Hu J.W., et al. Rhinitis in children and adolescents with asthma: Ubiquitous, difficult to control, and associated with asthma outcomes. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143 (3): 1003–1011.e10. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.07.041>. PMID: 30213627; PMCID: PMC6408960.
22. Yang L., Fu J., Zhou Y. Research Progress in Atopic March. *Front Immunol.* 2020; 11: 1907. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01907>. PMID: 32973790; PMCID: PMC7482645.
23. Huang Z., Gan H., Huang Y., et al. Risk Assessment of Allergic Diseases Among Preschool Children in Guangzhou, China: A Cross-Sectional Study. *J Asthma Allergy.* 2023; 16: 501–513. <https://doi.org/10.2147/JAA.S405318>. PMID: 37181452; PMCID: PMC10171357.
24. Litonjua A.A., Carey V.J., Burge H.A., et al. Parental history and the risk for childhood asthma. Does mother confer more risk than father? *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158: 176–181. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.1.9710014>. PMID: 9655726.
25. Burke W., Fesinmeyer M., Reed K., et al. Family history as a predictor of asthma risk. *Am J Prev Med.* 2003; 24: 160–169. [https://doi.org/10.1016/s0749-3797\(02\)00589-5](https://doi.org/10.1016/s0749-3797(02)00589-5). PMID: 12568822.
26. Lim R.H., Kobzik L., Dahl M. Risk for Asthma in Offspring of Asthmatic Mothers versus Fathers: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2010; 5 (4): e10134. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010134>. PMID: 20405032; PMCID: PMC2853568.
27. Dold S., Wjst M., von Mutius E., et al. Genetic risk for asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis. *Arch Dis Child.* 1992; 67: 1018–1022. <https://doi.org/10.1136/adc.67.8.1018>. PMID: 1520004; PMCID: PMC1793604.
28. Gazibara T., Reljić H., Nikolić M., Maksimović N. Parental History of Atopic Diseases and Presence of Allergic Rhinitis and Asthma in Children with Atopic Dermatitis. *Central European Journal of Paediatrics.* 2020; 16 (1): 18–29. <https://doi.org/10.5457/p2005-114.253>.
29. Bjerg A., Hedman L., Perzanowski M.S. et al. Family history of asthma and atopy: in-depth analyses of the impact on asthma and wheeze in 7- to 8-year-old children. *Pediatrics.* 2007; 120 (4): 741–748. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-3742>. PMID: 17908760.
30. Arshad S.H., Karmaus W., Raza A., et al. The effect of parental allergy on childhood allergic diseases depends on the sex of the child. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130 (2): 427–434. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.03.042>. Epub 2012 May 18. PMID: 22607991; PMCID: PMC3409323.
31. Marenholz I., Esparza-Gordillo J., Lee Y.A. The genetics of atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014; 14 (5): 389–395. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000092>. PMID: 25102338; PMCID: PMC4161140.
32. Paternoster L., Standl M., Waage J., et al. Multi-ancestry genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2015; 47 (12): 1449–1456. <https://doi.org/10.1038/ng.3424>. PMID: 26482879; PMCID: PMC4682005.
33. Ravnborg N., Ambikaibalan D., Agnihotri G., et al. Prevalence of asthma in patients with atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2021; 84 (2): 471–478. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.02.055>. Epub 2020 Feb 26. PMID: 32112994.
34. Portelli M.A., Hodge E., Sayers I. Genetic risk factors for the development of allergic disease identified by genome-wide association. *Clin Exp Allergy.* 2015; 45 (1): 21–31. <https://doi.org/10.1111/cea.12327>. PMID: 24761924; PMCID: PMC4303982.
35. 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. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 145 (1): 70–80. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.06.049>. PMID: 31627910; PMCID: PMC6951655.
36. Portelli M.A., Sayers I. Genetic basis of asthma: a narrative review. *J Thorac Dis.* 2021; 13 (4): 2580–2591. <https://doi.org/10.21037/jtd-20-2421>. PMID: 34012607; PMCID: PMC8107515.
37. Demenais F., Margaritte-Jeannin P., Barnes K.C., et al. Multiancestry association study identifies new asthma risk loci that colocalize with immune-cell enhancer marks. *Nat Genet.* 2018; 50 (1): 42–53. <https://doi.org/10.1038/s41588-017-0014-7>. PMID: 29273806; PMCID: PMC5815962.
38. Ferreira M.A., Vonk J.M., Baurecht H., et al. Shared genetic origin of asthma, hay fever and eczema elucidates allergic disease biology. *Nat Genet.* 2017; 49 (12): 1752–1757. <https://doi.org/10.1038/ng.3985>. PMID: 29083406; PMCID: PMC5713734.
39. Torgerson D.G., Ampleford E.J., Chiu G.Y., et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse North American populations. *Nat Genet.* 2011; 43 (9): 887–892. <https://doi.org/10.1038/ng.888>. PMID: 21804549; PMCID: PMC3175611.
40. Moffatt M.F., Gut I.G., Demenais F., et al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N Engl J Med.* 2010; 363 (13): 1211–1221. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906312>. PMID: 20860503; PMCID: PMC4242355.

41. Zhu Z., Lee P.H., Chaffin M.D. et al. A genome-wide cross-trait analysis from UK Biobank highlights the shared genetic architecture of asthma and allergic diseases. *Nat Genet.* 2018; 50 (6): 857–864. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0121-0>. PMID: 29785011; PMCID: PMC5980731.
42. Kachroo P., Hecker J., Chawes B.L., et al. Polygenic risk score for atopic dermatitis in the critically assessed for risk of asthma in a pediatric population. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 145 (2): 544–547. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.09.023>. PMID: 31751699; PMCID: PMC7015802.
43. Belsky D.W., Sears M.R., Hancox R.J., et al. Polygenic risk and the development and course of asthma: an analysis of data from a four-decade longitudinal study. *Lancet Respir Med.* 2013; 1 (6): 453–461. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70101-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70101-2). PMID: 24429242; PMCID: PMC3937830.
44. Muraro A., Halken S., Arshad S.H., et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy.* 2014; 69 (5): 590–601. <https://doi.org/10.1111/all.12398>. PMID: 24697491; PMCID: PMC4490164.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

FUNDING SOURCES

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

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

THE AUTHORS' CONTRIBUTION THE WORK

All authors confirm that their authorship meets the international criteria of ICMJE (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, the conduct of the study, and the preparation of the article, and have read and approved the final version before publication).

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ И СОГЛАСИЕ НА УЧАСТИЕ

Клиническое исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (экспертное заключение № 2021/035-ДИ от 19 апреля 2021 года). Родители всех детей, принявших участие в исследовании, были ознакомлены с регламентом исследования и подписали информированное согласие.

ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE

The clinical trial was approved by the local ethics committee of the Volgograd State Medical University (review report No. 2021/035-DI dated April 19, 2021). The parents of all children participating in the study were familiarized with the study regulations and signed informed consent.

Эпидемиологический анализ динамики симптомов аллергического ринита у школьников Гродненской области за 15-летний период (2008–2023 гг.)

RAR — научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2026-2-28-40>

УДК 616.211-002-036.2-07-053.2(476.6)

Дата поступления: 02.03.2026

Дата принятия: 10.04.2026

Дата публикации: 22.06.2026

Равская В. В., Парамонова Н. С., Хоха Р. Н.*Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет», 230009, Гродненская область, г. Гродно, ул. Горького, 80, Беларусь***Равская Виктория Викторовна** — старший преподаватель 2-й кафедры детских болезней Гродненского государственного медицинского университета, <https://orcid.org/0009-0003-4434-3128>; e-mail: rafaelkaby@gmail.com.**Парамонова Нэлла Сергеевна** — д. м. н., профессор, заведующий 2-й кафедры детских болезней Гродненского государственного медицинского университета, <https://orcid.org/0000-0003-4823-7819>; e-mail: pulmon@bk.ru.**Хоха Раиса Николаевна** — к. м. н., доцент 2-й кафедры детских болезней Гродненского государственного медицинского университета, <https://orcid.org/0000-0002-1002-1783>; e-mail: raisa_khokha@mail.ru.

Аннотация

Актуальность. Аллергический ринит становится все более распространенным заболеванием, затрагивая значительную часть населения, особенно детей. Неуклонный рост заболеваемости и сохраняющиеся трудности своевременной верификации диагноза диктуют необходимость углубленного изучения эпидемиологических аспектов данной патологии.

Цель. Оценить динамику распространенности симптомов аллергического ринита у школьников Гродненской области за 15-летний период (2008–2023 гг.) с использованием опросника ISAAC.

Результаты. Исследование, основанное на анкетировании школьников 6–7 лет и 13–14 лет, выявило неоднозначную динамику симптомов ринита. У младших школьников наблюдается рост чихания и заложенности носа без признаков простуды, а также увеличение случаев сенной лихорадки. У подростков, напротив, снизилась частота ринита без инфекции, но выросла частота симптомов, связанных с аллергическим конъюнктивитом, и увеличилась частота установленного диагноза поллиноза. Влияние симптомов на повседневную активность остается умеренным или незначительным в обеих возрастных группах.

Заключение. Улучшение диагностики и осведомленности может способствовать росту числа диагностированных случаев аллергических ринитов. Необходимы дальнейшие исследования для выявления причин роста аллергических заболеваний и разработки мер профилактики и лечения, включая алергообразование и сезонную терапию.

Ключевые слова: аллергический ринит, эпидемиология, симптомы, школьники, ISAAC

Конфликт интересов

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

Для цитирования: Равская В.В., Парамонова Н.С., Хоха Р.Н. Эпидемиологический анализ динамики симптомов аллергического ринита у школьников Гродненской области за 15-летний период (2008–2023 гг.). *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2026; 24 (2): 28–40. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2026-2-28-40>

Для корреспонденции:

Равская Виктория Викторовна, старший преподаватель.

Адрес: 230009, Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, д. 80.

E-mail: rafaelkaby@gmail.com.

For correspondence:

Victoria V. Ravskaya, senior lecturer.

Address: 80 Gorky Str., Grodno, 230009, Belarus.

E-mail: rafaelkaby@gmail.com.

Epidemiological analysis of the dynamics of symptoms of allergic rhinitis in schoolchildren of the Grodno region over a 15-year period (2008–2023)

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2026-2-28-40>

Date of receipt: 02.03.2026

Date of acceptance: 10.04.2026

Date of publication: 22.06.2026

Victoria V. Ravskaya, Nella S. Paramonova, Raisa N. Khokha.

Educational institution “Grodno State Medical University,” 80 Gorky Str., Grodno region, Grodno, 230009, Belarus

Victoria Viktorovna Ravskaya — Senior Lecturer 2nd Department of Childhood Diseases, Grodno State Medical University, Belarus, <https://orcid.org/0009-0003-4434-3128>, Grodno, e-mail: rafaelkaby@gmail.com.

Nella Sergeevna Paramonova — Doc. Sci., Professor of the 2nd Department of Childhood Diseases, Grodno State Medical University, Belarus, <https://orcid.org/0000-0003-4823-7819>, Grodno, e-mail: pulmon@bk.ru.

Raisa Nikolaevna Khokha — Cand. Sci., Associate Professor of the 2nd Department of Childhood Diseases, Grodno State Medical University, Belarus, <https://orcid.org/0000-0002-1002-1783>, Grodno, e-mail: raisa_khokha@mail.ru.

Abstract

Rationale: Allergic rhinitis is becoming an increasingly common disease, affecting a large proportion of the population, especially children. The steady increase in morbidity and the continuing difficulties of timely verification of the diagnosis dictate the need for an in-depth study of the epidemiological aspects of this pathology.

Objective: To assess the dynamics of the prevalence of symptoms of allergic rhinitis in schoolchildren of the Grodno region over a 15-year period (2008–2023) using the ISAAC questionnaire.

Materials and methods. The study, based on a survey of schoolchildren 6–7 years old and 13–14 years old, revealed an ambiguous dynamics of rhinitis symptoms. In younger students, there is an increase in sneezing and nasal congestion without signs of a cold, as well as an increase in cases of hay fever. Adolescents, by contrast, had decreased rates of rhinitis without infection, but increased rates of symptoms associated with allergic conjunctivitis and increased rates of established diagnosis of hay fever. The effect of symptoms on daily activity remains moderate or negligible in both age groups.

Conclusion. Improved diagnosis and awareness may contribute to the rise in diagnosed cases of allergic rhinitis. Further research is needed to identify the causes of the rise in allergic diseases and to develop prevention and treatment measures, including allergies and seasonal therapies.

Keywords: allergic rhinitis, epidemiology, symptoms, schoolchildren, ISAAC

Conflict of interest

The authors declare no clear and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Ravskaya V.V., Paramonova N.S., Khokha R.N. Epidemiological analysis of the dynamics of symptoms of allergic rhinitis in schoolchildren of the Grodno region over a 15-year period (2008–2023). *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2026; 24 (2): 28–40. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2026-2-28-40>

ВВЕДЕНИЕ

Аллергический ринит (АР) представляет собой одно из наиболее распространенных заболеваний в педиатрической практике, что обуславливает его высокую медико-социальную значимость [1]. Данное заболевание характеризуется не только широкой распространенностью, но и негативным влиянием на социальную адаптацию и качество жизни детей, а также частым сочетанием с другой соматической патологией, в частности с бронхиальной астмой [2].

Ученые прогнозируют дальнейшее увеличение распространенности и тяжести течения АР [3]. Это может быть обусловлено появлением новых факторов, таких как перекрестно-реагирующие аллергены, а также генетически модифицирован-

ные продукты [4]. Воздействие этих факторов может привести к более тяжелому течению заболевания и частым обострениям, что подчеркивает актуальность дальнейших исследований и разработки эффективных стратегий профилактики и лечения АР [5].

АР в последние десятилетия демонстрирует устойчивую тенденцию к росту, что позволяет рассматривать его как одну из эпидемий постиндустриальной эпохи [6]. Данное заболевание характеризуется значительной распространенностью в общей популяции, варьирующей, по различным оценкам, от 7,5 до 30 %. Особую тревогу вызывает рост заболеваемости среди детей, где этот показатель приближается к 40 % [7]. Результаты недавних исследований, проведенных

в развитых странах, свидетельствуют о том, что каждый шестой житель страдает от АР. В индустриально развитых регионах распространенность заболевания может достигать 40 % [8]. Однако следует отметить, что представленные статистические данные носят ориентировочный характер и, вероятно, не в полной мере отражают истинную картину [9]. Это связано с тем, что значительная часть пациентов с АР не обращается за медицинской помощью, что затрудняет как диагностику, так и адекватное лечение данной патологии [10]. Темпы прироста заболеваемости АР также вызывают серьезную обеспокоенность [11]. Заболевание чаще всего манифестирует в детском возрасте: у 70 % пациентов симптомы развиваются до шести лет. При этом процесс постановки окончательного диагноза может занимать до 5–6 лет. В большинстве случаев развитию АР предшествует сенсибилизация [12]. Показательно, что более половины детей, не имеющих симптомов АР в возрасте четырех лет, демонстрируют их появление к восьми годам [13]. Эти данные подчеркивают необходимость ранней диагностики и своевременного вмешательства для эффективного управления АР и предотвращения его прогрессирования [14].

В настоящее время оценить распространенность аллергических заболеваний, в частности АР, позволяют глобальные популяционные исследования, такие как Международное исследование по астме и аллергии (International Study of Asthma and Allergy in Childhood — ISAAC) и GAN (Global Asthma Network) [5].

Согласно данным международного исследования ISAAC, АР выявляется у 8,5 % детей в возрасте 6–7 лет. Данная патология представляет собой распространенную хроническую нозологию, охватывающую не только младшие возрастные группы, но и подростковую популяцию: так, в возрасте 13–14 лет диагноз верифицирован у 14,6 % обследованных [15]. Географический анализ демонстрирует вариативность показателей распространенности АР. В европейских странах среди подростков 12–15 лет этот показатель колеблется от 15,1 до 37,8 %, в то время как в США у лиц 14–17 лет он достигает 24,8 % [4]. Результаты исследований 2008–2009 гг. указывают на наличие симптомов АР у 34,2 % европейских подростков 15–18 лет [16]. Примечательно, что детальное клиническое обследование подтвердило диагноз

в 10,4 % случаев, что вдвое превышает официальные статистические данные и коррелирует с результатами других научных работ, свидетельствующих о росте заболеваемости в данной возрастной среде [17].

В то же время современные исследования, проведенные в Южной Корее, выявили специфическую возрастную динамику течения заболевания. Отмечается снижение интенсивности клинических проявлений АР по мере взросления на фоне роста частоты его субклинических форм. В частности, распространенность симптомов ринита среди учащихся начальной, средней и старшей школы последовательно снижается с 58,8 и 52,9 до 49,7 % соответственно, что указывает на рост частоты субклинического течения АР [18].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ — оценить динамику распространенности симптомов аллергического ринита у школьников Гродненской области за 15-летний период (2008–2023 гг.) по опроснику программы ISAAC.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В рамках реализации IV фазы программы ISAAC (2023 г.) было проведено скрининговое исследование методом анкетирования в случайно отобранных общеобразовательных учреждениях Гродненской области. Методология сбора данных варьировалась в зависимости от возрастной группы: для учащихся 6–7 лет (первые классы) опросники заполнялись законными представителями (родителями), в то время как подростки 13–14 лет (восьмые классы) отвечали на вопросы анкеты самостоятельно.

Общий объем выборки составил 2925 респондентов. Для последующего анализа было отобрано 2873 валидные анкеты, что обеспечило высокий уровень отклика — 98,2 %. Структура выборки была распределена следующим образом: первая возрастная группа (6–7 лет): 1694 ребенка, из которых 790 (46,6 %) составили мальчики и 904 (53,4 %) — девочки; вторая возрастная группа (13–14 лет): 1179 подростков, включая 556 (47,2 %) мальчиков и 623 (52,8 %) девочки.

Оценка пятнадцатилетних трендов распространенности симптомов АР осуществлялась посредством сравнительного анализа полученных результатов с данными аналогичных мониторинговых исследований, проведенных в регионе

Таблица 1. Частота симптомов ринита среди школьников 6–7 лет, % (95% ДИ) (таблица автора)
Table 1. Incidence of rhinitis symptoms among schoolchildren 6–7 years old, % (95% CI) (author's table)

Признаки	2008 г.			2014 г.			2023 г.		
	м	д	всего	м	д	всего	м	д	всего
Чихание, насморк или заложенный нос когда-либо в прошлом без простуды или гриппа	29,7 (25,2–34,0)	29,9 (25,7–34,4)	29,7 (26,7–32,85)	23,2 (19,7–27)	23,6 (20,1–27,45)	23,4 (20,9–26,1)	33,92 (29,31–38,53) ###	31,86 (27,42–36,3) **	32,82 (29,62–36,02) ###
Симптомы ринита в течение последних 12 месяцев, предшествовавших анкетированию	23,6 (19,75–27,9)	20,9 (19,3–27,3)	23,3 (20,6–26,0)	21,0 (17,3–24,4)	19,2 (16–23,9)	19,9 (17,5–22,5)	11,65 (5,48–17,82) *** ###	11,5 (5,73–17,27) *, ##	11,57 (7,36–15,78) *** ###
За последние 12 месяцев заболевание носа сопровождалось зудом глаз и слезотечением	4,1 (2,6–6,5)	3,6 (2,5–6,3)	4,1 (3–6)	4,6 (3,1–6,9)	3,2 (1,96–5,1)	3,9 (2,9–5,3)	15,32 (9,41–21,27) *** ###	17,26 (11,86–22,66) *** ###	16,35 (12,37–20,33) *** ###
Симптомы ринита оказывали: — незначительное влияние на ежедневную активность	12,2 (9,35–15,7)	10,8 (8,2–14,1)	11,5 (9,5–13,8)	11 (8,5–13,9)	11,1 (8,6–14,1)	11 (9,2–13,1)	15,57 (9,68–21,46)	15,27 (9,78–20,8)	15,41 (11,38–19,44) *, #
— умеренное	4,9 (3,2–7,4)	4,2 (2,7–6,6)	4,5 (3,4–6,3)	2,8 (1,7–4,7)	2,2 (1,2–3,9)	2,5 (1,7–3,7)	6,58 (0,06–13,10) #	7,3 (1,25–13,35) ###	6,97 (2,54–11,4) *, ###
— сильное	1,0 (0,4–2,5)	0,4 (0,1–1,5)	0,7 (0,3–1,6)	0,6 (0,2–1,8)	0,6 (0,2–1,7)	0,6 (0,3–1,3)	1,27 (0,69–2,32)	0,33 (0,11–0,97)	0,77 (0,45–1,31)
Ранее, до проведения анкетирования в учреждениях здравоохранения, диагноз поллиноза, сенной лихорадки, сезонного ринита был выставлен	4,6 (3,0–7,1)	6,8 (4,8–9,6)	5,7 (4–7,5)	5,8 (4,1–8,3)	4,4 (2,9–6,5)	5,1 (3,9–6,6)	11,52 (5,35–17,69) **, ##	11,39 (6,3–16,45) *, ####	11,45 (7,23–15,67) *** ###

Примечание: *, **, ***, **** — различия статистически значимы при сравнении 2023 г. с 2008 г. — $p < 0,01$, $p < 0,001$, $p < 0,0001$, $p = 0,00001$ соответственно; #, ##, ###, #### — различия статистически значимы при сравнении 2023 г. с 2014 г. — $p < 0,01$, $p < 0,001$, $p < 0,0001$, $p = 0,00001$ соответственно; м — мальчики, д — девочки.

Note: *, **, ***, **** — the differences are statistically significant when comparing 2023. since 2008 — $p < 0,01$, $p < 0,001$, $p < 0,0001$, $p = 0,00001$, respectively; #, ##, ###, #### — differences are statistically significant when comparing 2023 from 2014 — $p < 0,01$, $p < 0,001$, $p < 0,0001$, $p = 0,00001$, respectively; m — boys, d — girls.

в 2008 [19] и 2014 годах [20]. Это позволило проследить динамику эпидемиологических показателей за длительный временной период.

План исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Родители всех детей, принявших участие в исследовании, были ознакомлены с регламентом исследования и подписали информированное согласие.

Качественные (бинарные) переменные были представлены в виде абсолютных чисел и относительных частот (%). Рассчитывали 95% доверительные интервалы (ДИ) частоты встречаемости признака. Для расчета ДИ использовали

онлайн-калькулятор (<http://vassarstats.net/prop1.html>). Для сравнения частот качественных признаков использовали критерий χ^2 Пирсона, точный критерий Фишера.

Статистическая обработка проводилась на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ MS Excel (Microsoft Office 2010). Статистическую значимость различия величин, полученных в разные временные интервалы, вычисляли как сравнение двух выборочных долей вариант с помощью ППП STATISTICA 10.0. Статистически значимы были результаты при $p < 0,05$.

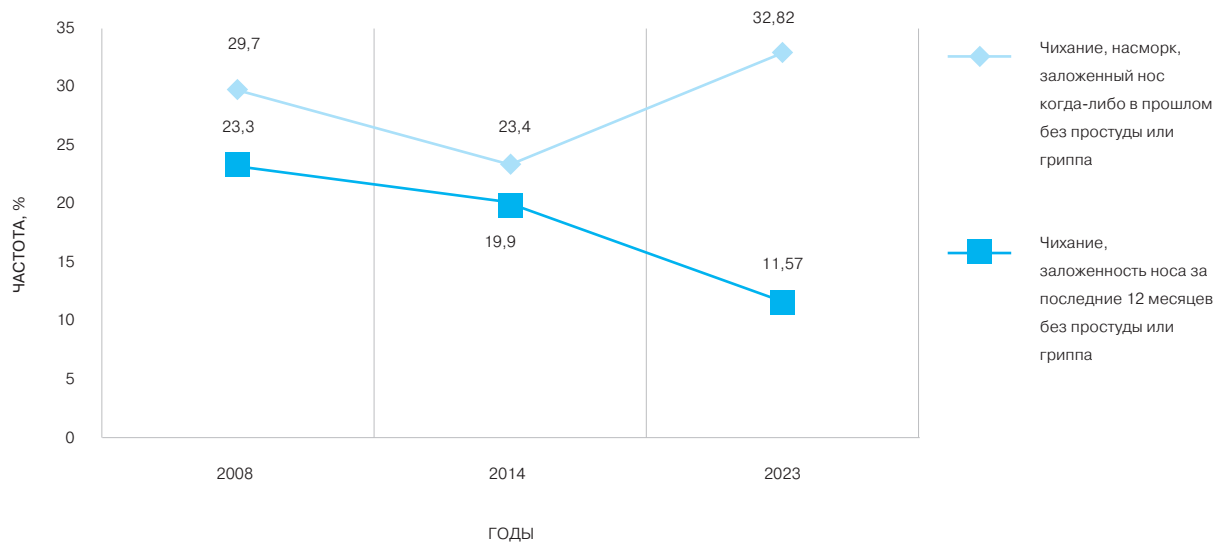


Рис. 1. Частота симптомов ринита (чихание, насморк, заложенность) когда-либо в прошлом без простуды или гриппа и за последние 12 месяцев у детей 6–7 лет (рис. автора)

Fig. 1. Frequency of rhinitis symptoms (sneezing, runny nose, and congestion) in the past without a cold or flu and in the last 12 months in children aged 6–7 years (the author's fig.)

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Положительные ответы на вопросы анкеты были зарегистрированы у 717/1694 учащихся первых классов и 569/1179 учащихся восьмых классов. Наличие симптомов ринита в анамнезе (чихание, насморк или заложенный нос когда-либо в прошлом без простуды или гриппа) отметили родители 556/1694 первоклассников и 439/1179 восьмиклассников. Текущие симптомы ринита (в течение 12 месяцев, предшествовавших исследованию) наблюдались у 196/1694 детей 6–7 лет и 153/1179 подростков 13–14 лет. Сочетание назальных симптомов с признаками аллергического конъюнктивита последние 12 месяцев (заболевание носа сопровождалось зудом глаз и слезотечением) за последний год зафиксировано у 277/1694 и 238/1179 обследованных соответственно. Оценка влияния заболевания на качество жизни показала, что симптомы ринита ограничивали ежедневную активность незначительно у 261/1694 первоклассников и 209/1179 восьмиклассников; умеренное влияние отметили 118/1694 и 90/1179 учащихся. Выраженное влияние на повседневную деятельность наблюдалось лишь в 13/1694 и 12/1179 случаях соответственно. До проведения анкетного скрининга диагноз «поллиноз», «сенная лихорадка» или «сезонный ринит» в учреждениях здравоохранения был верифицирован у 194/1694 детей

6–7 лет и у 158/1179 — 13–14 лет (табл. 1). Результаты анкетного скрининга у детей 6–7 лет Гродненской области, проведенного с 2008 по 2023 гг. представлены в таблице 1.

1. Чихание, насморк, заложенный нос когда-либо в прошлом без простуды или гриппа

Согласно полученным данным распространенность симптомов у первоклассников выросла с 249/836 в 2008 г. и с 234/1000 в 2014 г. до 556/1694 в 2023 г. ($p > 0,05$ и $p = 0,0001$ в сравнении с 2008 и 2014 гг. соответственно) (рис. 1). В 2008 г. этот показатель у мальчиков составил 122/411, у девочек — 127/425, в 2014 г. — 115/495 и 120/505. К 2023 г. наблюдается значительный рост частоты подобных симптомов до 575/1694 у мальчиков ($p = 0,0001$ в сравнении с 2014 г.) и до 288/904 у девочек ($p = 0,001$ в сравнении с 2014 г.). В сравнении с 2008 г. частота этих симптомов в 2023 г. не изменилась как у девочек, так и у мальчиков ($p > 0,05$).

2. Симптомы ринита в течение последних 12 месяцев, предшествовавших анкетированию

Согласно результатам мониторинга, в 2008 г. указанные симптомы выявлялись практически у каждого четвертого первоклассника (195/836). К 2014 г. наблюдалось незначительное снижение их частоты до 199/1000, а к 2023 г. зафиксировано

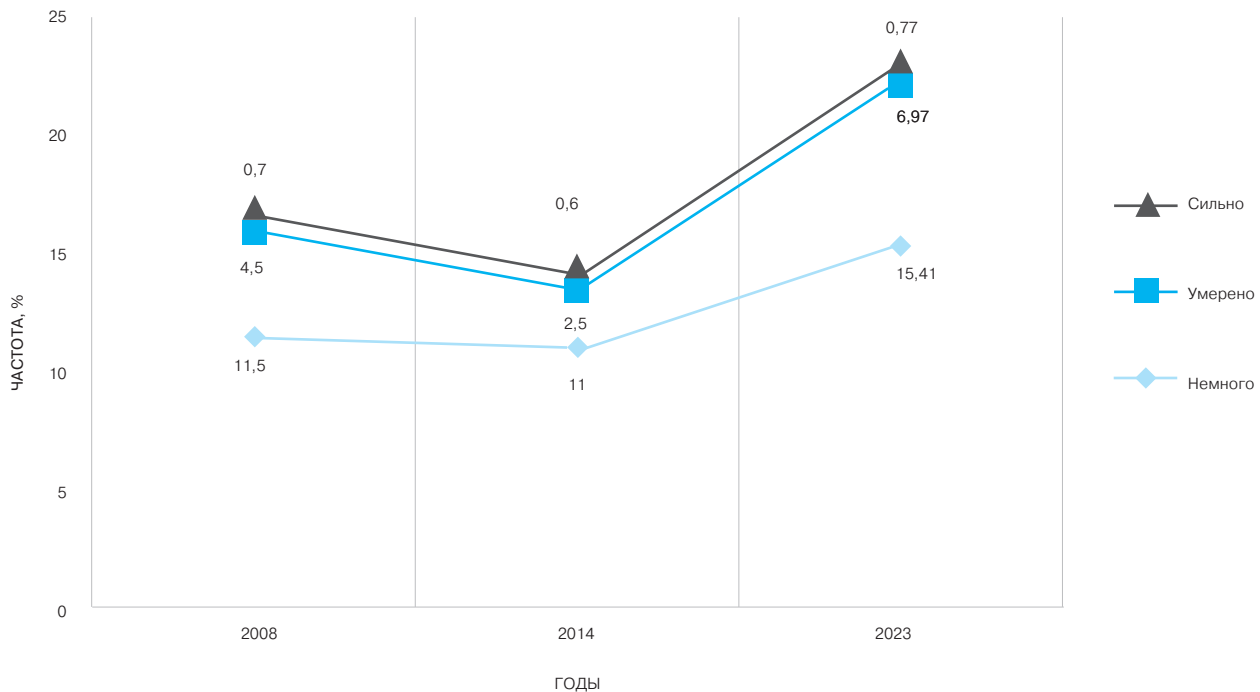


Рис. 2. Частота влияния назальных симптомов на повседневную активность за 12 месяцев у детей 6–7 лет (рис. автора)

Fig. 2. Frequency of nasal symptoms affecting daily activity in 6–7-year-old children over a 12-month period (the author's fig.)

статистически значимое сокращение доли детей с данными проявлениями ($p = 0,0001$ при сравнении с показателями 2008 и 2014 гг.) (рис. 1). В 2023 г. тенденция к снижению частоты симптомов прослеживалась и в обеих гендерных группах. Так, среди мальчиков распространенность симптомов уменьшилась с 97/411 в 2008 г. и с 104/495 в 2014 г. до 92/790 в 2023 г. ($p = 0,0001$). Аналогичная динамика отмечалась у девочек: частота выявления симптомов снизилась с 89/425 в 2008 г. и с 97/505 в 2014 г. до 104/904 в 2023 г. ($p = 0,002$ и $p = 0,001$ в сравнении с 2008 и 2014 гг. соответственно).

3. За последние 12 месяцев заболевание носа сопровождалось зудом глаз и слезотечением

Сопутствующие симптомы, такие как зуд глаз и слезотечение, также демонстрируют рост в 2023 г. с 34/836 в 2008 г. и с 39/1000 в 2014 г. до 277/1694 ($p = 0,0001$ и $p = 0,0001$ в сравнении с 2008 и 2014 гг. соответственно) (рис. 3). Причем такая же тенденция в 2023 г. прослеживалась также в обеих гендерных группах. Так среди мальчиков распространенность симптомов увеличилась с 17/411 в 2008 г. и с 23/495 в 2014 г. до 121/790 в 2023 г. ($p = 0,0001$), у дево-

чек: частота выявления симптомов увеличилась с 15/425 в 2008 г. и с 16/505 в 2014 г. до 156/904 в 2023 г. ($p = 0,0001$ и $p = 0,0001$ в сравнении с 2008 и 2014 гг. соответственно).

4. Симптомы ринита оказывали влияние на ежедневную активность

Согласно результатам исследования, доля первоклассников, чья повседневная активность была незначительно ограничена заболеванием носа, варьировала в разные периоды наблюдения. Так, в 2008 г. частота симптомов составила 96/836, в 2014 г. — 110/1000, а к 2023 г. зафиксировано статистически значимое увеличение до 264/1694 ($p = 0,002$ и $p = 0,009$ соответственно) (рис. 2). Тенденция к росту частоты встречаемости данного симптома наблюдалась в обеих гендерных группах, однако не достигла уровня статистической значимости ($p > 0,05$) (табл. 1). Анализ показал значимое увеличение числа случаев умеренного влияния заболевания носа на активность с 38/836 в 2008 г. и с 25/1000 в 2014 г. до 118/1694 в 2023 г. ($p = 0,01$ и $p = 0,0001$ соответственно) (рис. 2). Мальчики и девочки демонстрируют более низкие показатели в 2008 г. (мальчики — 20/411, девочки — 18/425) и 2014 г.

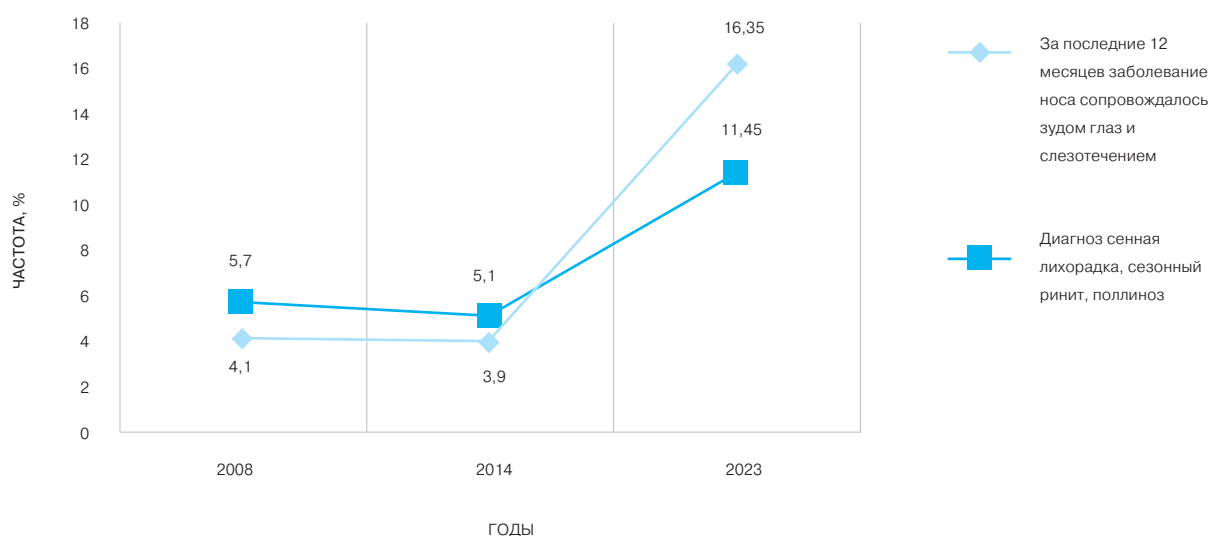


Рис. 3. Частота риноконъюнктивального синдрома за последние 12 месяцев и ранее установленного диагноза (сенная лихорадка, поллиноз, сезонный ринит) у детей 6–7 лет (рис. автора)

Fig. 3. Frequency of rhinoconjunctival syndrome in the last 12 months and previously established diagnosis (hay fever, pollinosis, seasonal rhinitis) in children aged 6–7 years (the author's fig.)

(мальчики — 14/495, девочки — 11/505) по сравнению с 2023 г. (мальчики — 52/790 ($p > 0,05$ и $p = 0,003$ соответственно), девочки — 66/904 ($p > 0,05$, $p = 0,0001$ соответственно)). Также анализ данных за 2008, 2014 и 2023 годы показал, что доля лиц, испытывающих сильное негативное воздействие заболевания носа на свою жизнедеятельность, остается низкой и статистически не значимой ($p > 0,05$) независимо от гендерного признака (рис. 2).

5. Диагноз сенная лихорадка, сезонный ринит, поллиноз, выставленный ранее до проведения анкетирования в учреждениях здравоохранения

Анализ частоты выставления диагноза сенная лихорадка, сезонный ринит, поллиноз выявил ее достоверное увеличение в 2023 г. (194/1694) относительно данных 2008 г. (48/836, $p = 0,0001$) и 2014 г. (51/1000; $p = 0,0001$) (рис. 3). В гендерном разрезе динамика также имела восходящий характер: у мальчиков: рост до 91/790 в 2023 г. против 19/411 в 2008 г. ($p = 0,001$) и против 29/495 в 2014 г. ($p = 0,001$); у девочек: рост до 103/904 в 2023 г. против 29/425 в 2008 г. ($p = 0,009$) и против 22/505 в 2014 г. ($p = 0,00001$).

Результаты анкетного скрининга у детей 13–14 лет Гродненской области, проведенного с 2008 по 2023 гг. представлены в таблице 2.

1. Чихание, насморк, заложенный нос когда-либо в прошлом без простуды или гриппа

В 2008 г. около половины подростков (449/951) сообщали о случаях чихания, насморка или заложенности носа, не связанных с простудой или гриппом (мальчики — 221/468, девочки — 229/483). В 2014 г. наблюдается заметное снижение частоты данных симптомов до 426/1091 (мальчики 174/467, девочки 252/624). В 2023 г. (438/1179 случаев) частота встречаемости указанных симптомов была сопоставима с показателями 2014 г. ($p > 0,05$), но ниже, чем в 2008 г. ($p = 0,00001$) (рис. 4). Аналогичная тенденция наблюдается в обеих гендерных группах: среди мальчиков частота симптомов в 2023 г. составила 207/556 ($p = 0,001$ и $p > 0,05$ в сравнении с 2008 и 2014 г. соответственно), среди девочек — 232/623 ($p = 0,0007$ в сравнении с 2008 г., $p > 0,05$ в сравнении с 2014 г.).

2. Симптомы ринита в течение последних 12 месяцев, предшествовавших анкетированию

Распространенность симптомов ринита за последние 12 месяцев, предшествовавших анкетированию в 2023 г., характеризовалась выраженной отрицательной динамикой в течение 15-летнего периода. Если в 2008 г. указанные признаки отмечались у 312/951 респондентов, а в 2014 г. — у 300/1091, то к 2023 г. частота снизилась до

Таблица 2. **Частота симптомов ринита среди школьников 13–14 лет, % (95% ДИ) (таблица автора)**
 Table 2. **Incidence of rhinitis symptoms among 13–14-year-olds, % (95% CI) (author's table)**

Признаки	2008 г.			2014 г.			2023 г.		
	м	д	всего	м	д	всего	м	д	всего
Чихание, насморк или заложенный нос когда-либо в прошлом без простуды или гриппа	47,2 (42,7–51,75)	47,3 (42,8–51,7)	47,2 (44–50)	37,3 (33–41,7)	40,4 (36,6–44,3)	39,05 (36,2–41,98)	37,23 (32,0–42,43)***	37,24 (32,31–42,17)***	37,2 (33,62–40,78)*****
Симптомы ринита в течение последних 12 месяцев, предшествовавших анкетированию (текущие симптомы)	40,7 (32,7–41,4)	39,4 (35,1–43,8)	38,2 (35–41)	31,7 (27,6–36)	31,7 (28,2–35,5)	27,5 (24,9–30,2)	12,23 (4,93–19,53)****,###	13,64 (6,85–20,43)****,###	13,0 (8,03–17,97)****,###
За последние 12 месяцев заболевание носа сопровождалось зудом глаз и слезотечением	6,6 (4,2–8,5)	10,0 (7,5–13)	8,0 (6–10)	8,99 (6,7–11,9)	11,4 (9,1–14,1)	10,4 (8,7–12,3)	17,63 (10,78–24,48)****,##	22,47 (16,38–28,56)****,####	20,19 (15,63–24,75)****,####
Симптомы ринита оказывали: — незначительное влияние на ежедневную активность	11,5 (8,95–14,75)	24,8 (21,2–28,9)	18,3 (15,97–20,9)	17,9 (14,8–21,7)	20,8 (17,8–24,2)	19,6 (17,4–22,1)	15,66 (8,63–22,67)	19,58 (13,26–25,9)	17,73 (13,03–22,43)
— умеренное	14,5 (11,6–18)	11,2 (8,5–14,1)	12,7 (10,75–14,99)	3,2 (1,95–5,2)	4,5 (3,1–6,4)	3,9 (2,9–5,3)	7,6 (0,16–15,26)****,##	7,7 (0,45–15,0)*,##	7,63 (2,36–12,9)****,##
— сильное	0,85, (0,3–2,1)	0,4, (0,1–1,5)	0,6, (0,3–1,4)	0,4, (0,1–1,5)	0,2, (0,03–0,9)	0,3, (0,1–0,8)	1,26, (0,61–2,58)	0,8, (0,34–1,86)	1,02, (0,58–1,77)
Ранее, до проведения анкетирования в учреждениях здравоохранения, диагноз поллиноза, сенной лихорадки, сезонного ринита был выставлен	3,2 (1,96–5,2)	4,0 (2,5–6,1)	3,6 (2,6–4,7)	6,2 (4,4–8,8)	5,8 (4,2–7,9)	5,96 (4,7–7,5)	14,57 (7,46–21,68)****,####	12,36 (5,47–19,25)****,###	13,4 (8,45–18,35)****,####

Примечание: *, **, ***, ****, ***** — различия статистически значимые при сравнении 2023 г. с 2008 г. — $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$, $p < 0,0001$, $p = 0,00001$ соответственно; *, **, ***, ****, ***** — различия статистически значимы при сравнении 2023 г. с 2014 г. — $p < 0,01$, $p < 0,001$, $p < 0,0001$, $p = 0,00001$ соответственно; м — мальчики, д — девочки.

Note: *, **, ***, ****, ***** — statistically significant differences when comparing 2023 with 2008 — $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$, $p < 0,0001$, $p = 0,00001$, respectively; *, **, ***, ****, ***** — statistically significant differences when comparing 2023 with 2014 — $p < 0,01$, $p < 0,001$, $p < 0,0001$, $p = 0,00001$, respectively; m — boys, d — girls.

153/1179, что является статистически значимым по отношению к периодам 2008 и 2014 гг. ($p = 0,0001$) (рис. 4). Анализ гендерных различий также показал существенное снижение частоты распространенности показателя в 2023 г. в обеих группах: до 68/556 среди мальчиков и до 85/623 среди девочек ($p = 0,0001$ в сравнении с данными 2008 и 2014 гг.).

3. За последние 12 месяцев заболевание носа сопровождалось зудом глаз и слезотечением

Распространенность назальных симптомов, сопровождающихся зудом глаз и слезотечением, демонстрирует устойчивый рост на протяжении всего периода наблюдения. Если в 2008 г. частота встречаемости данных проявлений составляла

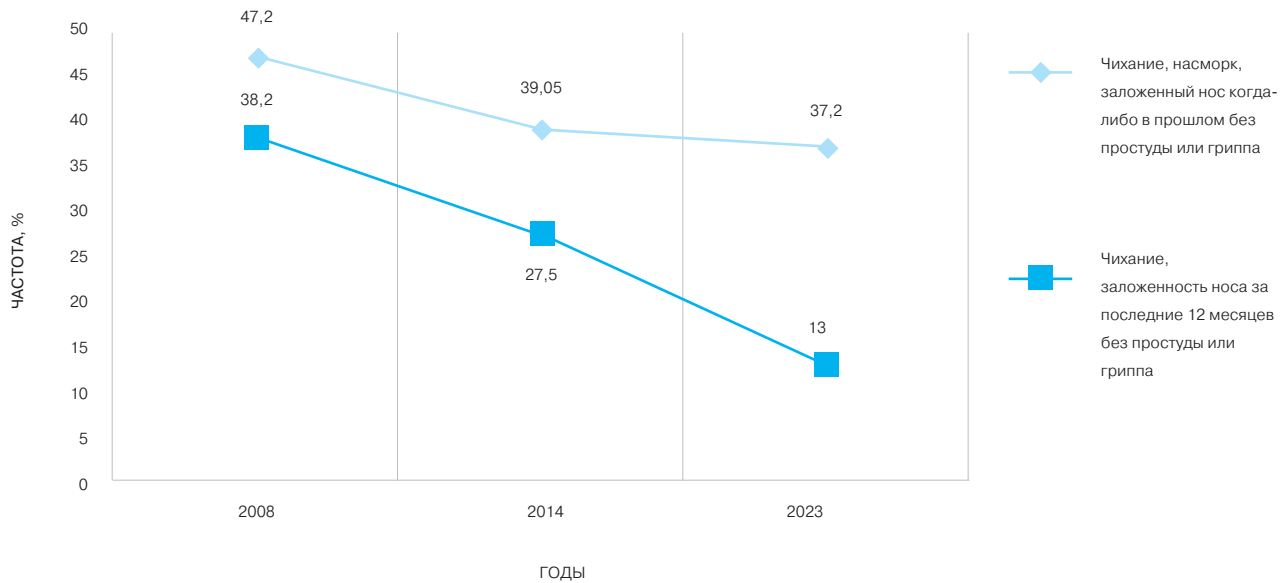


Рис. 4. Частота симптомов ринита (чихание, насморк, заложенность) когда-либо в прошлом без простуды или гриппа и за последние 12 месяцев у детей 13–14 лет (рис. автора)

Fig. 4. Frequency of rhinitis symptoms (sneezing, runny nose, and congestion) in the past without a cold or flu and in the last 12 months in children aged 13–14 (the author's fig.)

76/951, то к 2014 г. она увеличилась до 113/1091, а к 2023 г. достигла 238/1179, что является статистически высоко значимым по отношению к показателям 2008 и 2014 гг. ($p = 0,00001$) (рис. 6). Гендерный анализ подтверждает общепопуляционную тенденцию в обеих группах. Среди мальчиков частота симптомов возросла с 31/468 в 2008 г. и с 42/467 в 2014 г. до 98/556 в 2023 г. ($p = 0,00001$ и $p = 0,002$ в сравнении с 2008 и 2014 гг.). У девочек динамика была еще более выраженной: рост с 48/483 в 2008 г. и с 71/624 в 2014 г. до 140/623 в 2023 г. ($p = 0,00001$ в сравнении с 2008 и 2014 гг.).

4. Симптомы ринита оказывали влияние на ежедневную активность

Анализ влияния симптомов ринита на повседневную активность подростков выявил ряд значимых закономерностей (рис. 5). Доля респондентов, отмечавших незначительное ограничение жизнедеятельности, в долгосрочной перспективе существенно не изменилась: 174/951 в 2008 г. и 209/1179 в 2023 г. ($p > 0,05$). Промежуточный показатель в 2014 г. был несколько выше в сравнении с 2023 г. и составлял 213/1091, однако данное различие не достигло статистической значимости ($p > 0,05$). При гендерном анализе установлены разнонаправленные тенденции. Среди девочек наблюдалась

относительная стабилизация показателя с незначительным снижением частоты встречаемости симптомов с 120/483 в 2008 г. и с 130/624 в 2014 г. до 122/623 в 2023 г. ($p > 0,05$). Напротив, в группе мальчиков зафиксирована статистически не значимая ($p > 0,05$) тенденция к росту числа лиц, чья активность незначительно ограничивалась ринитом: если в 2008 г. этот показатель составлял 54/468, то к 2014 г. он увеличился 84/467 и сохранялся на уровне 87/556 в 2023 г. Динамика частоты симптомов ринита, оказывающих умеренное влияние на активность подростков, за 15-летний период характеризуется нелинейностью. В сравнении с 2008 г., когда частота симптомов составила 121/951 случаев, к 2014 г. зафиксировано снижение до 43/1091, а к 2023 г. отмечен повторный рост анализируемых симптомов до 90/1179, что статистически значимо отличается как от показателей 2008 г. ($p = 0,0001$), так и 2014 г. ($p = 0,0002$). Гендерный анализ выявил схожие тенденции: в группе мальчиков распространенность симптомов снизилась с 68/468 в 2008 г. до 15/467 в 2014 г., достигнув 42/556 в 2023 г. ($p = 0,0001$ и $p = 0,003$ относительно 2008 и 2014 гг.); среди девочек частота сократилась с 54/483 в 2008 г. до 28/624 в 2014 г., с последующим ростом до 48/623 в 2023 г. ($p = 0,04$ и $p = 0,01$ в сравнении

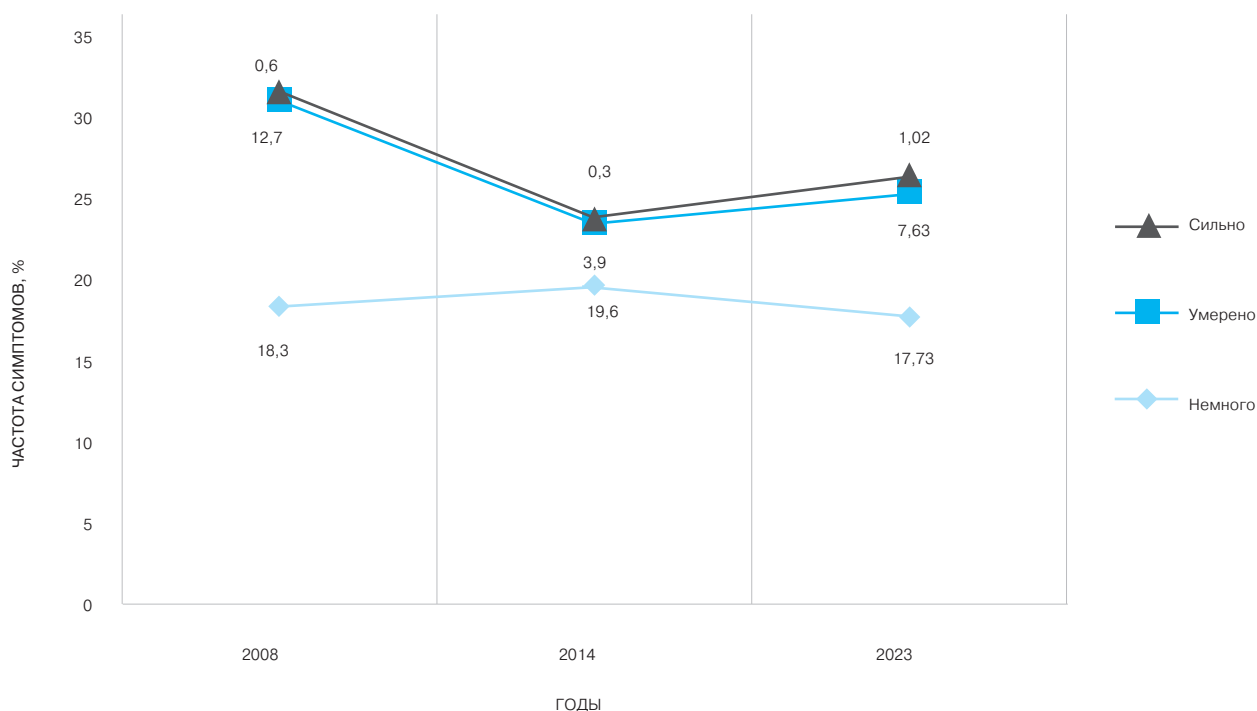


Рис. 5. Частота влияния назальных симптомов на повседневную активность за 12 месяцев у детей 13–14 лет (рис. автора)

Fig. 5. Frequency of nasal symptoms affecting daily activity over 12 months in 13–14-year-old children (the author's fig.)

с 2008 и 2014 гг.). Распространенность выраженного (сильного) влияния симптомов ринита на повседневную активность подростков на протяжении всего периода наблюдения оставалась стабильно низкой (табл. 2).

5. Диагноз сенная лихорадка, сезонный ринит, поллиноз, выставленный ранее до проведения анкетирования в учреждениях здравоохранения

За анализируемый период зафиксирован значительный рост количества подростков,

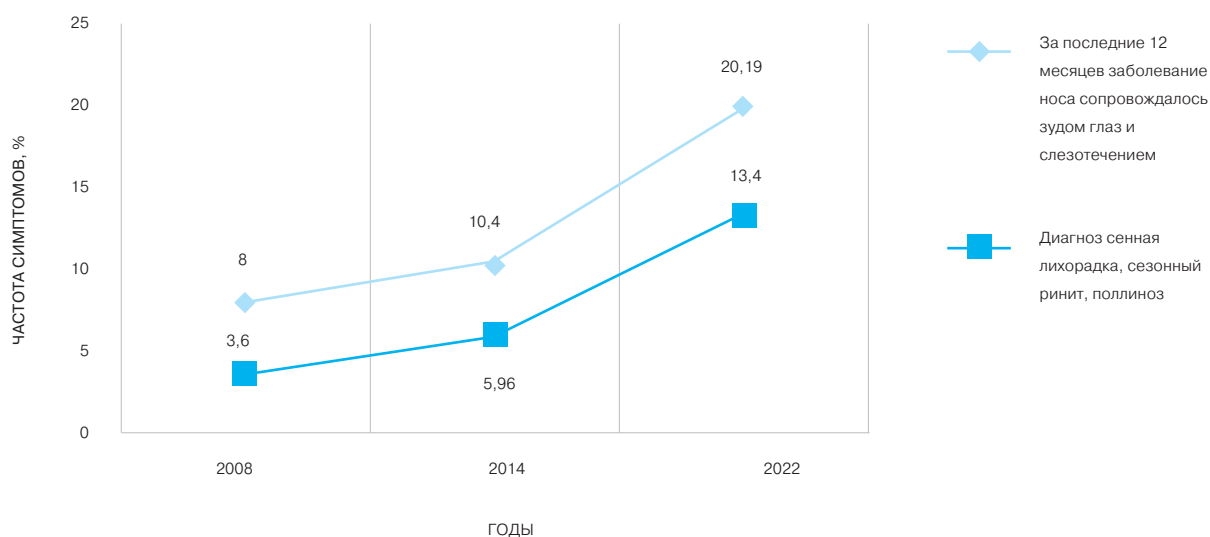


Рис. 6. Частота риноконъюнктивального синдрома за последние 12 месяцев и ранее установленного диагноза (сенная лихорадка, поллиноз, сезонный ринит) у детей 13–14 лет (рис. автора)

Fig. 6. Frequency of rhinoconjunctival syndrome in the last 12 months and previously established diagnosis (hay fever, pollinosis, seasonal rhinitis) in children aged 13–14 years (the author's fig.)

которым ранее был поставлен диагноз сенная лихорадка, сезонный ринит, поллиноз в медицинских учреждениях. Если в 2008 г. доля респондентов с установленным диагнозом составляла 34/951, то к 2014 г. увеличилась до 65/1091, а к 2023 г. достигла 158/1179, что статистически значимо превышает значения предыдущих периодов наблюдения ($p = 0,00001$) (рис. 6). Гендерный анализ показал сопоставимый рост распространенности диагноза в обеих группах. В 2008 г. частота симптомов составила 15/468 случаев среди мальчиков и 19/483 среди девочек. К 2014 г. она увеличилась до 29/467 и 36/624 соответственно. В 2023 г. частота верифицированных случаев достигла 81/556 у мальчиков ($p = 0,00001$ в сравнении с 2008 и 2014 гг.) и 77/623 у девочек ($p = 0,00001$ в сравнении с 2008 г.; $p = 0,0001$ в сравнении с 2014 г.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе многолетнего мониторинга среди учащихся первых и восьмых классов наблюдается снижение распространенности текущих симптомов ринита (за последние 12 месяцев), но при этом растет доля случаев симптомов аллергического риноконъюнктивита, а также сохраняется одинаковая частота выраженного влияния симптомов ринита на повседневную активность школьников. Рост числа верифицированного диагноза поллиноза, сенной лихорадки, сезонного ринита в обеих возрастных группах может быть обусловлен как истинным ростом заболеваемости, так и повышенной осведомленностью и доступностью медицинской помощи. Среди потенциальных детерминант наблюдаемых тенденций следует рассматривать климатические изменения, возрастающую антропогенную нагрузку на окружающую среду, а также модификацию образа жизни детского населения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сидорович О.И., Лусс Л.В. Аллергический ринит с позиции аллерголога. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (3): 75–78. <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.3.190290>.
2. Seidman M.D., Gurgel R.K., Lin S.Y., et al. Clinical Practice Guideline: Allergic Rhinitis: Allergic Rhinitis. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2015; 152 (1_suppl): S1–S43. <https://doi.org/10.1177/0194599814561600>.
3. Науменко М.Л., Шишиморов И.Н., Магницкая О.В. и др. Фармакоэпидемиологический мониторинг терапии аллергического ринита у детей. *Вестник ВолГМУ*. 2024; 21 (1): 154–159. <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-1-154-159>.
4. Каширская Е.И., Каширский А.В., Штепо М.В. Современные представления об аллергическом рините у детей. *Астраханский медицинский журнал*. 2021; 16 (1): 32–45. <https://doi.org/10.48612/agmu/2021.16.1.32.45>.
5. Кузьмичева К.П., Малинина Е.И., Рычкова О.А. Современный взгляд на проблему распространенности аллергических заболеваний у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2021; (2): 4–10. <https://doi.org/10.24412/2500-1175-2021-2-4-10>.
6. Астафьева Н.Г., Баранов А.А., Вишнева Е.А. и др. Аллергический ринит. *Российский аллергологический журнал*. 2022; 19 (1): 100–141. <https://doi.org/10.36691/RJA1524>.
7. Savouré M., Bousquet J., Jaakkola J., et al. Worldwide prevalence of rhinitis in adults: A review of definitions and temporal evolution. *Clin Transl Allergy*. 2022; 12 (3): e12130. <https://doi.org/10.1002/clt2.12130>.
8. Асманов А.И., Пивнева Н.Д., Злобина Н.В. и др. Аллергический ринит у детей: от диагностики к терапии. Что нового? (Обзор литературы.) *Вестник оториноларингологии*. 2020; 85 (1): 74–78. <https://doi.org/10.17116/otorino20208501174>.
9. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М. и др. Аллергический ринит у детей: принципы своевременной диагностики и эффективной терапии. Краткий обзор клинических рекомендаций. *Педиатрическая фармакология*. 2017; 14 (4): 272–282. <https://doi.org/10.15690/pf.v14i4.1758>.
10. Измайлович М.Р., Газалиева М.А., Глушкова Н.Е. и др. Эозинофильный катионный белок у пациентов с аллергическими ринитами. *Наука и здравоохранение*. 2020; 22 (5): 71–76. <https://doi.org/10.34689/SH.2020.22.1.004>.
11. Равская В.В., Парамонова Н.С., Хоха Р.Н. Прогнозирование риска развития тяжелого течения аллергического ринита, ассоциированного с сенсибилизацией к пыльце растений. *Вестник ВГМУ*. 2024; 23 (4): 105–112. <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2024.4.105>.
12. Курбачева О.М., Польнер С.А., Смирнов Д.С. Аллергический ринит. Вечная проблема и ее современное решение. *Медицинский Совет*. 2015; (3): 84–91. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-3-84-91>.
13. Alduraywish S.A., Lodge C.J., Campbell B., et al. The march from early life food sensitization to allergic disease: a systematic review and meta-analyses of birth cohort studies *Allergy*. 2016; 71 (1): 77–89. <https://doi.org/10.1111/all.12784>.

14. Скороходкина О.В., Волкова Д.А., Лунцов А.В. и др. Выбор оптимальной фармакотерапии аллергического ринита с позиций клинических рекомендаций и наблюдений в реальной клинической практике. Медицинский совет. 2023; 17 (7): 80–88. <https://doi.org/10.21518/ms2023-058>.
15. Астафьева Н.Г., Баранов А.А., Вишнева Е.А. и др. Современные клинические рекомендации по ведению пациентов с аллергическим ринитом. Педиатрическая фармакология. 2024; 21 (4): 320–343. <https://doi.org/10.15690/pf.v21i4.2774>.
16. Asher M.I., Montefort S., Björkstén B., et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* (London, England), 368 (9537), 733–743. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69283-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69283-0).
17. Шабанов Д.В., Федосеева В.Н. Современные аспекты терапии аллергического ринита. Медицинский совет. 2019; 8: 54–59. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-54-59>.
18. Lee Y.J., Jee H.M., Seo G., et al. The Prevalence of Allergic Rhinitis in Korean Children: Nationwide Surveys in the Periods 1995–2022. *Allergy, asthma & immunology research*, 17 (6), 754–764. <https://doi.org/10.4168/aaair.2025.17.6.754>.
19. Хоха Р.Н. Распространенность симптомов аллергических заболеваний среди детей Гродненской области (Республика Беларусь). Российский аллергологический журнал. 2014; 11 (5): 46–50. <https://doi.org/10.36691/RJA525>.
20. Хоха Р.Н. Динамика распространенности симптомов аллергического ринита у детей (Исаас, III фаза). Медицинские новости. 2016; 5 (260): 57–61.

REFERENCES

1. Sidorovich O.I., Luss L.V. Allergic rhinitis from the perspective of an allergist. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (3): 75–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.3.190290>.
2. Seidman M.D., Gurgel R.K., Lin S.Y., et al. Clinical Practice Guideline: Allergic Rhinitis: Allergic Rhinitis. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2015; 152 (1_suppl): S1–S43. <https://doi.org/10.1177/0194599814561600>.
3. Naumenko M.L., Shishimorov I.N., Magnitskaya O.V., et al. Pharmacoepidemiological monitoring of allergic rhinitis therapy in children. *VolSMU Bulletin*. 2024; 21 (1): 154–159. (In Russ.) <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2024-21-1-154-159>.
4. Kashirskaya E.I., Kashirskiy A.V., Shtepo M.V. Modern concepts of allergic rhinitis in children. *Astrakhan Medical Journal*. 2021; 16 (1): 32–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.48612/agmu/2021.16.1.32.45>.
5. Kuzmicheva K.P., Malinina E.I., Rychkova O.A. A modern view on the prevalence of allergic diseases in children. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2021; (2): 4–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2500-1175-2021-2-4-10>.
6. Astafieva N.G., Baranov A.A., Vishneva E.A., et al. Allergic rhinitis. *Russian Journal of Allergology*. 2022; 19 (1): 100–141. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RJA1524>.
7. Savouré M, Bousquet J, Jaakkola J., et al. Worldwide prevalence of rhinitis in adults: A review of definitions and temporal evolution. *Clin Transl Allergy*. 2022; 12 (3): e12130. <https://doi.org/10.1002/ctt2.12130>.
8. Asmanov A.I., Pivneva N.D., Zlobina N.V., et al. Allergic rhinitis in children: from diagnosis to therapy. What's new? (Literature review.) *Bulletin of otolaryngology*. 2020; 85 (1): 74–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20208501174>.
9. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Khaitov R.M., et al. Allergic rhinitis in children: principles of timely diagnosis and effective therapy. A brief review of clinical guidelines. *Pediatric pharmacology*. 2017; 14 (4): 272–282. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v14i4.1758>.
10. Izmailovich MR, Gazalieva MA, Glushkova NE, et al. Eosinophilic cationic protein in patients with allergic rhinitis. *Science and Health*. 2020; 22(5):71-76. (In Russ.) <https://doi.org/10.34689/SH.2020.22.1.004>.
11. Ravskaya V.V., Paramonova N.S., Khokha R.N. Predicting the risk of severe allergic rhinitis associated with pollen sensitization. *Vestnik VSMU*. 2024; 23 (4): 105–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2024.4.105>.
12. Kurbacheva O.M., Polner S.A., Smirnov D.S. Allergic rhinitis. An eternal problem and its modern solution. *Medical Council*. 2015; (3): 84–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-3-84-91>.
13. Alduraywish S.A., Lodge C.J., Campbell B., et al. The march from early life food sensitization to allergic disease: a systematic review and meta-analyses of birth cohort studies. *Allergy*. 2016; 71 (1): 77–89. <https://doi.org/10.1111/all.12784>.
14. Skorokhodkina O.V., Volkova D.A., Luntsov A.V., et al. Selection of optimal pharmacotherapy for allergic rhinitis from the standpoint of clinical guidelines and observations in real clinical practice. *Medical Council*. 2023; 17 (7): 80–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-058>.
15. Astafieva N.G., Baranov A.A., Vishneva E.A., et al. Current clinical guidelines for the management of patients with allergic rhinitis. *Pediatric Pharmacology*. 2024; 21 (4): 320–343. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v21i4.2774>.

16. Asher M. I., Montefort S., Björkstén B., et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* (London, England), 368 (9537), 733–743. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69283-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69283-0).
17. Shabanov D.V., Fedoseeva V.N. Modern aspects of allergic rhinitis therapy. *Medical Council*. 2019; 8: 54–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-54-59>.
18. Lee Y. J., Jee H. M., Seo G., et al. The Prevalence of Allergic Rhinitis in Korean Children: Nationwide Surveys in the Periods 1995–2022. *Allergy, asthma & immunology research*, 17 (6), 754–764. <https://doi.org/10.4168/aaair.2025.17.6.754>.
19. Khokha, R.N. Prevalence of allergic disease symptoms among children of the Grodno region (Republic of Belarus). *Russian Journal of Allergology*. 2014; 11 (5): 46–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RJA525>.
20. Khokha R. N. Dynamics of the prevalence of allergic rhinitis symptoms in children (Isaac, phase III). *Medical News*. 2016; 5 (260): 57–61. (In Russ.)

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнялась по теме НИР: «Прогнозирование контроля аллергического ринита в детском возрасте». Приказ № 166 от 17.04.2023 «О принятии к исполнению и выделении финансирования на выполнение грантов» УО «Гродненский государственный медицинский университет».

FUNDING SOURCES

This work was carried out under the research topic “Predicting the Control of Allergic Rhinitis in Children.” Order No. 166 of April 17, 2023, “On the Acceptance for Execution and Allocation of Funding for the Implementation of Grants,” issued by Grodno State Medical University.

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение следования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Равская В. В. — сбор, обработка и анализ полученных данных, написание текста статьи.

Парамонова Н. С. — разработка концепции, осуществление общего руководства и редактирование текста статьи.

Хоха Р. Н. — дизайн исследования, анализ полученных данных, написание статьи.

THE AUTHORS' CONTRIBUTION TO THE WORK

All authors confirm that their authorship meets the international criteria of ICMJE (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, the conduct of the study, and the preparation of the article, and have read and approved the final version before publication).

Victoria V. Ravskaya — data collection, processing, and analysis, manuscript writing.

Nella S. Paramonova — concept development, general supervision, and manuscript editing.

Raisa. N. Khokha — study design, clinical data analysis, manuscript writing.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ И СОГЛАСИЕ НА УЧАСТИЕ

План исследования был одобрен локальным этическим комитетом МЗ РБ УЗ «ГОДКБ» (Протокол № 1 от 28.01.2022 г.). Родители всех детей, принявших участие в исследовании, были ознакомлены с регламентом исследования и подписали информированное согласие.

ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE

The study plan was approved by the local ethics committee of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, the City Regional Children's Clinical Hospital (Protocol No. 1, dated January 28, 2022). The parents of all children participating in the study were familiarized with the study regulations and signed informed consent.

Поствакцинальный иммунитет против гепатита В у детей с синдромом Дауна

RAR — научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2026-2-41-53>

УДК 616.982/984:616-056.31-053.6:616.15-008.931.1

Дата поступления: 01.03.2026

Дата принятия: 11.05.2026

Дата публикации: 22.06.2026



Чиркова А. Ю.¹, Новопольцева Е. Г.^{1,2}, Тарасова А. А.¹, Стрелкова И. Г.¹, Бакланова И. С.², Баскакова Е. Ю.¹, Веселова А. С.¹, Медведева А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, 10/1, 603000

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Нижегородская областная детская клиническая больница», г. Нижний Новгород, ул. Ванеева, 211, 603136

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., доцент, 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., доцент, профессор кафедры факультетской и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, ORCID ID: 0000-0002-2591-6571, e-mail: taras.al@mail.ru.

Стрелкова Ира Геннадьевна — к. б. н., биолог лаборатории биохимии и неотложной диагностики лабораторного отдела университетской клиники, и. о. заведующий лабораторией биохимии и лабораторией неотложной диагностики лабораторного отдела университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, ORCID ID: 0009-0006-0936-7425, e-mail: strelokig@yandex.ru.

Бакланова Ирина Сергеевна — заведующий дневным стационаром ГБУЗ НО «НОДКБ» Минздрава России, ORCID ID: 0009-0004-2284-3719, e-mail: iraladysant@yandex.ru.

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

Веселова Алина Сергеевна — ординатор 1-го года по специальности «неонатология» ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, ORCID ID: 0000-0002-4927-6353, e-mail: vas0721@yandex.ru.

Медведева Ангелина — студент 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, ORCID ID: 0009-0006-5891-5360, e-mail: angelina1medvedeva@mail.ru.

Резюме статьи

Актуальность. Актуальной задачей современной медицины является оценка эффективности иммунного ответа на вакцинацию против гепатита В у детей с синдромом Дауна. Исследования показывают, что у большинства детей с синдромом Дауна после стандартной схемы вакцинации против гепатита В не формируется достаточный титр защитных антител. Оценка эффективности иммунного ответа позволит разработать персонализированные программы вакцинации для детей с синдромом Дауна.

Цель: оценка эффективности иммунного ответа на вакцинацию против гепатита В у детей с синдромом Дауна путем изучения концентрации специфических антител в сыворотке крови и сопоставления полученных данных со статусом вакцинации обследованных.

Материалы и методы. Выполнено поперечное когортное исследование с участием 102 детей с синдромом Дауна в возрасте от 1 до 17 лет. Анализировалась концентрация титров антител IgG к гепатиту В, исходя из возраста и статуса вакцинации (полная, частичная вакцинация, отсутствие вакцинации).

Результаты. Законченную вакцинацию против гепатита В среди всех исследуемых имели 73 ребенка (71,6 %). Концентрация антител к гепатиту В у детей с синдромом Дауна заметно снижается с возрастом, достигая титра ниже 10 мМЕ/мл у большинства подростков старше 12 лет. У детей с законченной вакцинацией в группе «1–5 лет» средняя геометрическая величина титров антител составила 24,5 мМЕ/мл, в группе «6–11 лет» — 26,7 мМЕ/мл, тогда как у детей 12–17 лет титры антител были ниже защитного порога, средняя геометрическая титров антител составила 2,13 мМЕ/мл, что указывает на

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.

необходимость ревакцинации в дальнейшем при определенных условиях. Корреляционный анализ выявил отрицательную связь между возрастом и уровнем антител ($r = -0,3205$, $p = 0,0057$). У детей с синдромом Дауна отсутствует эпидемиологическое благополучие по гепатиту В в «индикаторных» группах.

Заключение. Среди детей с синдромом Дауна в возрасте от 12 лет, получивших полный курс вакцинации против гепатита В, очень высокий процент тех, кто не имеет защитный титр антител. Рекомендуется разработка персонализированного подхода к ревакцинации и мониторинг поствакцинальных антител для поддержания адекватного уровня защиты.

Ключевые слова: синдром Дауна, вакцинация, поствакцинальный иммунитет против гепатита В

Конфликт интересов

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

Для цитирования: Чиркова А. Ю., Новопольцева Е. Г., Тарасова А. А., Стрелкова И. Г., Бакланова И. С., Баскакова Е. Ю., Веселова А. С., Медведева А. Поствакцинальный иммунитет против гепатита В у детей с синдромом Дауна. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2026; 24 (2): 41–53. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2026-2-41-53>

Post-vaccination immunity against hepatitis B in children with Down syndrome

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2026-2-41-53>

Date of receipt: 01.03.2026

Date of acceptance: 11.05.2026

Date of publication: 22.06.2026

Anna Yu. Chirkova¹, Ekaterina G. Novopoltseva^{1,2}, Alla A. Tarasov¹, Ira G. Strelkova¹, Irina S. Baklanova², Evgenia Yu. Baskakova¹, Alina S. Veselova¹, Angelina Medvedeva¹.

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 Gennadievna 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.

Ira Gennadievna Strelkova — Ph.D. in Biology, biologist at the Laboratory of Biochemistry and Emergency Diagnostics, Head of the Laboratory of Biochemistry and Emergency Diagnostics (acting), ORCID ID: 0009-0006-0936-7425, e-mail: strellokig@yandex.ru.

Irina Sergeevna Baklanova — Head of Day Hospital, State Budgetary Healthcare, ORCID ID: 0009-0004-2284-3719, e-mail: iraladyasant@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.

Alina Sergeevna Veselova — Resident Year 1 in Neonatology, ORCID ID: 0000-0002-4927-6353, e-mail: vas0721@yandex.ru.

Angelina Medvedeva — 6th year student of the Faculty of Medicine, ORCID ID: 0009-0006-5891-5360, e-mail: angelina1medvedeva@mail.ru.

Abstract

Relevance. An urgent task of modern medicine is to assess the effectiveness of the immune response to hepatitis B vaccination in children with Down syndrome. Studies show that most children with Down syndrome do not develop sufficient levels of protective antibodies after standard hepatitis B vaccination. Assessing the effectiveness of the immune response will allow for the development of personalized vaccination programs for children with Down syndrome.

Objective: to assess the effectiveness of the immune response to hepatitis B vaccination in children with Down syndrome by studying the concentration of specific antibodies in their blood serum and comparing the results with their vaccination status.

Materials and methods. A cross-sectional cohort study was performed with the participation of 102 children with Down syndrome aged from 1 to 17 years. The concentration of IgG antibody titers to hepatitis B was analyzed, based on age and vaccination status (full, partial vaccination, no vaccination).

Results. 73 (71,6 %) children had completed hepatitis B vaccination among all the subjects. The concentration of hepatitis B antibodies in children with Down syndrome decreases significantly with age, reaching a titer below 10 mIU/ml in most adolescents over 12 years of age. In children with complete vaccination in the 1–5 years group, the geometric mean of antibody titers was 24.5 mIU/ml, in the 6–11 years group, it was 26.7 mIU/ml, while in children aged 12–17 years, the antibody titers were below the protective threshold, with a geometric mean of 2.13 mIU/ml, indicating the need for further revaccination under certain conditions. Correlation analysis revealed a negative relationship between age and antibody levels ($r = -0.3205$, $p = 0.0057$). Children with Down syndrome do not have an epidemiological advantage for hepatitis B in “indicator” groups.

Conclusion. Among children with Down syndrome aged 12 years and older who have received a full course of hepatitis B vaccination, there is a very high percentage of those who do not have a protective antibody titer. It is recommended to develop a personalized approach to revaccination and monitor post-vaccination antibodies to maintain an adequate level of protection.

Keywords: Down syndrome, vaccination, post-vaccination immunity against hepatitis B

Conflict of interest

The authors declare no clear and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Chirkova A. Yu., Novopoltseva E. G., Tarasova A. A., Strelkova I. G., Baklanova I. S., Baskakova E. Yu., Veselova A. S., Medvedeva A. Post-vaccination immunity against hepatitis B in children with Down syndrome. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2026; 24 (2): 41–53. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2026-2-41-53>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Вакцинация является одним из важнейших достижений медицинской науки, обеспечивающим значительное снижение числа заболеваний и смертей, обусловленных инфекционной природой патологий [1]. Тем не менее, несмотря на современные возможности здравоохранения, в 2021 году примерно пять миллионов детей моложе пяти лет скончались, главным образом, от предотвратимых инфекций [2, 3].

Гепатит В по-прежнему является серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире. По оценкам, 296 миллионов человек во всем мире являются хроническими носителями вируса гепатита В, при этом около 820 тыс. человек ежегодно умирают от осложнений, в основном связанных с циррозом печени и гепатоцеллюлярной карциномой, вызванными вирусом гепатита В [4].

Особый интерес представляет проблема эффективной защиты от инфекционных агентов детей с синдромом Дауна. Синдром Дауна является одним из самых распространенных хромосомных заболеваний во всем мире в целом и в России в частности. В Нижегородской области распространенность данной патологии составляет 8,7 случая на 10 тыс. новорожденных [5]. Данные пациенты демонстрируют повышенный риск тяжелого течения респираторных инфекций ввиду выраженных нарушений в функционировании иммунной системы, обусловленных структурными особенностями организма и дефицитом клеточного и гуморального иммунитета [6, 7]. Также дети с синдромом Дауна подвержены повышенному риску инфицирования вирусом гепатита В, что обусловлено более частой необходимостью госпитализаций и хирургических вмешательств по сравнению с общей популяцией. Среди значимых факторов риска выделяются следующие аспекты:

- **Иммуносупрессия.** У детей с синдромом Дауна выявлены существенные изменения в функциях клеток врожденного и адаптивного иммунитета, включая дефекты активности лимфоцитов, макрофагов и нейтрофилов, а также недостаточную продукцию цитокинов и специфических антител [8, 9, 10].
- **Анатомическое строение.** Специфическая структура черепа (укорочение средней трети лица, увеличение размеров языка, укороченные евстахиевы трубы), затрудняющая вентиляцию легких и ухудшающая локальную защиту органов дыхания [6].

Принимая во внимание особую уязвимость детей с синдромом Дауна перед инфекционными агентами, целесообразно рассматривать своевременную вакцинацию как обязательную меру первичной профилактики. Вместе с тем важно учитывать, что первичный адекватный иммунный ответ на прививки со временем может снижаться, приводя к отсутствию долговременного иммунитета [11]. Например, исследования Eijssvoegel et al. показали, что у детей с синдромом Дауна защитные уровни антител HBsAg после иммунизации против гепатита В ниже, чем у здоровых сверстников. До трех лет все обследованные дети обладали защитным уровнем специфических антител, однако к десяти годам показатель снизился до 31,9% [12]. Аналогично, Familiar-Macedo et al. установили, что дети с синдромом Дауна хуже отвечают на прививку от краснухи (вакцину MMR): концентрация защитных антител IgG к краснухе оказалась ниже, чем у контрольной группы [3]. Поскольку имеющиеся публикации недостаточны для однозначного представления существующих закономерностей, мы провели собственное исследование особенностей формирования иммунного ответа после профилактических прививок, включенных в национальный календарь.

ЦЕЛЬ: оценить эффективность иммунного ответа на вакцинацию против гепатита В у детей с синдромом Дауна путем изучения концентрации специфических антител в сыворотке крови и сопоставления полученных данных со статусом вакцинации испытуемых.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено поперечное когортное исследование. В исследование вошли 102 ребенка с синдромом Дауна, проживающих в г. Нижний Новгород, из них 54 девочки и 48 мальчиков.

Критерии включения: дети с подтвержденным синдромом Дауна (кариотипирование); возраст от 1 года до 17 лет; срок, прошедший от последней прививки до обследования на наличие гепатита В составил не менее 3 месяцев (для детей, у которых имелась вакцинация); наличие законного представителя для подписания информированного согласия. Критерии исключения: острые инфекционные заболевания на момент забора крови; прием иммуносупрессивной терапии; терминальные стадии соматических заболеваний; лица, находящиеся на стационарном или амбулаторном лечении; лица, имеющие противопоказания к отбору крови.

Средний возраст детей составил $10,36 \pm 4,42$ года, $Me = 9$ года ($min = 1$ год, $max = 17$ лет). У детей был произведен забор крови методом сплошной выборки (независимо от прививочного анамнеза) с учетом методических рекомендаций. Забор образцов крови проведен на базе дневного стационара ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница» МЗ РФ (зав. отделением Бакланова И. С.).

Изучен прививочный анамнез (форма № 063/у). Проведен анализ историй развития ребенка (форма № 112/у) на наличие у детей в анамнезе изучаемых в исследовании инфекций. Данных за перенесенный гепатит В ни у одного ребенка, принявшего участие в исследовании, выявлено не было.

Анализ образцов сыворотки проведен в лаборатории НИИ профилактической медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, Нижний Новгород. Лабораторное исследование включило исследование IgG к гепатиту В. Анализ выполнялся методом иммуноферментного анализа с применением диагностических наборов ВектоHBsAg-антитела: REF D-0562, Lot 216, Производитель Вектор Бест,

Россия. Согласно инструкции к применяемому диагностическому набору серонегативными считались дети, имеющие концентрации HBsAg-антитела < 10 мМЕ/мл.

При анализе данных дети были поделены на три возрастные группы, согласно методическим рекомендациям «Профилактика инфекционных болезней. Организация и проведение сероэпидемиологических популяционных исследований в Российской Федерации» (от 19.05.2025 г): 1–5 лет (31 человек), 6–11 лет (33 человека) и 12–17 лет (38 человек). Каждая группа дополнительно подразделялась на три подгруппы в зависимости от статуса вакцинации у детей: полный цикл вакцинации (законченная вакцинация), частичный (незаконченная вакцинация) и отсутствие вакцинации (непривитые).

При оценке эпидемиологического благополучия были выделены возрастные группы детей согласно методическим указаниям «Профилактика инфекционных болезней. Организация и проведение серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета к инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики (дифтерия, столбняк, коклюш, корь, краснуха, эпидемический паротит, полиомиелит, гепатит В)». В «индикаторные» группы были включены дети, имеющие документально подтвержденный прививочный анамнез. При этом срок, прошедший от последней прививки до обследования на наличие коклюшных агглютининов, антител к вирусам кори, краснухи, гепатита В, составил не менее 3 месяцев.

Статистический анализ проводился с использованием пакета программного обеспечения StatPlus. Были использованы следующие подходы. Средняя геометрическая величина титра антител (СГТА) сравнивалась между группами с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Для выявления взаимосвязи между качественными признаками использовался критерий χ^2 . Для нормального распределения данных применялось логарифмическое преобразование ($\log_{10}$). Однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) применялся для сравнения средних значений антител в различных возрастных группах. Коэффициент корреляции Пирсона использован для оценки силы линейной связи между уровнем антител и возрастом. Расчет необходимого размера выборки проводился с использованием метода

Таблица 1. Охват вакцинацией против гепатита В детей в зависимости от возраста (табл. авт.)
Table 1. Vaccination coverage against hepatitis B among children by age (authors' table)

Вакцинальный статус	Возрастная категория			Общее количество детей n = 102
	1–5 лет n = 31	6–11 лет n = 33	12–17 лет n = 38	
Непривитые	12 (38,7%)	3 (9,1%)	3 (7,9%)	18 (17,6%)
2 прививки	4 (12,9%)	4 (12,1%)	3 (7,9%)	11 (10,8%)
3 прививки	15 (48,4%)	26 (78,8%)	32 (84,2%)	73 (71,6%)

оценки численности выборки для заданного уровня доверия 95 %. Для достижения статистически значимых выводов была выбрана формула расчета минимально достаточной выборки, обеспечивающая точность оценивания исследуемых показателей с уровнем значимости $\alpha = 0,05$ и точностью Δ . Полученная выборка объемом $n = 102$ единицы признана достаточной для обеспечения репрезентативности и надежности результатов исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Был изучен прививочный анамнез своевременности и несвоевременности прививок. Анализ прививочного анамнеза показал, что дети недостаточно привиты против гепатита В. В медицинской документации медицинские отводы у невакцинированных детей были аргументированы врачами амбулаторного звена наличием синдрома Дауна

у 8 детей (44,4 %), а также отказами родителей от вакцинации у 10 детей (55,6 %).

Законченную вакцинацию против гепатита В среди всех исследуемых имели 73 ребенка (71,6 %) (табл. 1). Все дети, имеющие законченную вакцинацию, были своевременно вакцинированы от гепатита В. Незаконченная вакцинация включала себя 2 прививки и была выявлена у 11 детей. Детей, имеющих только одну прививку от гепатита В, в исследовании не было. А также в исследовании приняли участие 18 детей, не имеющих вакцинацию от гепатита В.

Следующим этапом работы было изучение титров антител к гепатиту В. Из числа невакцинированных у 100 % детей не было защитного титра анти-HbsAg (более 10 мМЕ/мл), в сравнении с группами детей, имеющих 2 (χ^2 , $p < 0,0001$) и 3 прививки (χ^2 , $p < 0,0001$). У детей, имевших незаконченную вакцинацию (2 прививки), серо-

Таблица 2. Концентрация анти-HbsAg у детей в зависимости от количества прививок (табл. авт.)
Table 2. Concentration of anti-HbsAg in children, depending on the number of vaccinations (authors' table)

Вакцинальный статус	Количество детей, имеющих концентрацию анти-HbsAg менее 10 мМЕ/мл (абс., %)
Непривитые (n = 18)	18 (100%)
2 прививки (n = 11)	2 * (18,2%)
3 прививки (n = 73)	29 * (39,7%)

* $p < 0,001$ по сравнению с непривитыми.

Таблица 3. Средняя геометрическая титров антител к гепатиту В (табл. авт.)
Table 3. Geometric mean of hepatitis B antibody titers (authors' table)

	Средняя геометрическая титров антител, мМЕ/мл (lg M ± m)			p
	1-я группа Непривитые	2-я группа Дети, имеющие 2 прививки	3-я группа Дети, имеющие законченную вакцинацию	
1–5 лет	0,88 (–0,053 ± 0,102)	3,7 (1,0567 ± 0,436)	24,5 (1,392 ± 0,206)	p _{1,2} < 0,0001 p _{1,3} < 0,0001 p _{2,3} < 0,0001
6–11 лет	0,307 (–0,515 ± 0,375)	10,2 (1,010 ± 0,228)	26,7 (1,427 ± 0,646)	p _{1,2} < 0,0001 p _{1,3} < 0,0001 p _{2,3} < 0,0001
12–17 лет	1,38 (0,1397 ± 0,1266)	2,03 (0,309 ± 0,036)	2,13 (0,328 ± 0,213)	p _{1,2} < 0,0001 p _{1,3} < 0,0001 p _{2,3} = 0,02
Все исследуемые	0,92 (–0,034 ± 0,283)	4,77 (0,676 ± 0,569)	2,1 (0,326 ± 0,311)	p _{1,2} < 0,0001 p _{1,3} < 0,0001 p _{2,3} < 0,0001

негативными были 2 ребенка (18,2 %). Из числа детей, имеющих законченную вакцинацию, процент серонегативных составил 39,7% (табл. 2).

Среди детей в возрасте от 1 до 5 лет с различным статусом вакцинации против гепатита В выявлено следующее распределение концентрации антител. Среди полностью вакцинированных детей наблюдался наибольший «разброс» показателей концентрации антител в крови: минимальное значение составило 1,55 мМЕ/мл, максимальное — 752,87 мМЕ/мл, СГТА была достаточно высокая 24,5 мМЕ/мл (lg 1,392 ± 0,206) (табл. 3). У детей с частичной вакцинацией (2 прививки) минимальная концентрация антител составила 0,69 мМЕ/мл, максимальная — 62,92 мМЕ/мл. Средняя геометрическая оказалась намного ниже и равнялась 3,7 мМЕ/мл (lg 0,567 ± 0,436). В группе детей без вакцинации минимальное значение составило 0,05 мМЕ/мл, максимальное — 2,32 мМЕ/мл, СГТА была 0,88 мМЕ/мл 26,7 (lg –0,053 ± 0,102).

Анализ данных в возрастной группе от 6 до 11 лет выявил значительные различия в концентрациях специфических антител против гепатита В. Среди детей с полной вакцинацией (n = 26) концентрации антител варьировали от 4,12 мМЕ/мл до 323,06 мМЕ/мл, средняя геометрическая в данной возрастной группе оказалась самой высокой и составила 26,7 мМЕ/мл (lg 1,427 ± 0,646). Группа с незавершенным курсом вакцинации (n = 4) продемонстрировала более низкую концентрацию антител: минимальное значение составляло 7,25 мМЕ/мл, максимальное — 22,24 мМЕ/мл,

СГТА = 10,2 мМЕ/мл (lg 1,010 ± 0,228). Непривитые (n = 3) имели самые низкие показатели антител: 0,13–0,73 мМЕ/мл, СГТА составила 0,307 мМЕ/мл (lg –0,515 ± 0,375).

В возрастной группе от 12 до 17 лет у детей, имеющих законченную вакцинацию минимальное значение титра антител было 2 мМЕ/мл, максимальное — 34,20 мМЕ/мл, СГТА в данной группе очень низкая и равна 2,13 мМЕ/мл (lg 0,328 ± 0,213). У детей, имеющих 2 прививки, результаты были следующими: минимальное значение — 1,89 мМЕ/мл, максимальное значение — 2,23 мМЕ/мл, средняя геометрическая титров антител — 2,03 мМЕ/мл (lg 0,309 ± 0,036). У непривитых детей данной группы минимальное значение титров антител составило 1,03 мМЕ/мл, максимальное значение — 1,82 мМЕ/мл, СГТА — 1,38 мМЕ/мл (lg 0,1397 ± 0,1266).

Средняя геометрическая величина титров антител в различных возрастных группах показала, что полный курс вакцинации обеспечивает высокий уровень поствакцинальных антител у детей младшего возраста, однако с возрастом наблюдается тенденция к снижению иммунитета. Частичная вакцинация и отсутствие вакцинации не обеспечивают защитного уровня антител. Полученные данные подтверждают необходимость контроля иммунного статуса у подростков и рассмотрения вопроса о ревакцинации для поддержания коллективного иммунитета.

Полученные выше данные подтверждаются корреляционным анализом. По данным анализа, концентрация поствакцинальных антител к гепа-

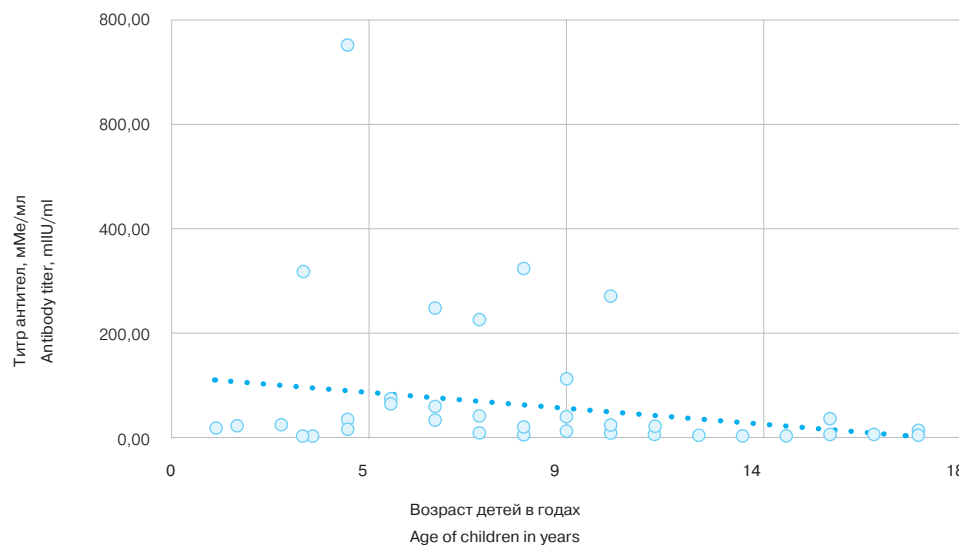


Рис. 1. Динамика содержания антител к гепатиту В у детей с законченной вакцинацией в зависимости от возраста (рис. авт.)

Fig. 1. Dynamics of hepatitis B antibody levels in children with completed vaccination, depending on their age (authors' fig.)

титру В у детей с синдромом Дауна с законченной вакцинацией снижается с возрастом ($r = -0,3205$, $p = 0,0057$) (рис. 1). Это приводит к тому, что большинство подростков имеет концентрацию антител ниже защитного уровня (10 МЕ/мл). Данный факт свидетельствует о необходимости возможной дополнительной вакцинации в случае планируемого переливания крови или контакта с носителем вируса гепатита В, после предварительного измерения титра антител.

При проведении однофакторного дисперсионного анализа все данные были преобразованы в $\log_{10}$ для стабилизации дисперсии. Анализируя график, следует опираться на норму 10 МЕ/мл, возведенную в $\log_{10}$, что равняется 1. При этом сами результаты анализа мы представили в нормальных значениях. В группе исследования 1–5 лет среди детей с полным циклом вакцинации медиана титра антител составила 20 мМЕ/мл [13,9; 29,7], у частично вакцинированных — 1,4 мМЕ/мл [1,04; 2,22], у невакцинированных — 1,03 мМЕ/мл [0,5; 1,54] (рис. 2). Полученные данные подтверждают, что только полный курс вакцинации обеспечивает формирование достаточного уровня поствакцинальных антител против гепатита В у детей в возрасте 1–5 лет ($p = 0,004$). Частичная вакцинация не приводит к статистически значимому увеличению титра антител по сравнению с невакцинированными детьми ($p = 0,24$), что

подчеркивает важность соблюдения полной схемы иммунизации для достижения эффективной защиты.

В группе исследования 6–11 лет среди детей с полным циклом вакцинации медиана титра антител составила 18,6 мМЕ/мл [7,73; 38,52], у частично вакцинированных — 8,25 мМЕ/мл [7,75; 8,25], у невакцинированных — 0,21 мМЕ/мл [0,17; 0,25]. Исходя из расчетов определяется статистически значимая разница между подгруппой детей, прошедших полный цикл вакцинации и подгруппой с частичным циклом вакцинации. ($p = 0,04$) (рис. 3). Между подгруппами детей, которые прошли частичный курс вакцинации и не прошли его вовсе, также определяется статистически значимая разница ($p = 0,09$), но концентрация антител у частично вакцинированных детей недостаточна для защиты от инфицирования. Полученные данные подтверждают, что у детей 6–11 лет только полный курс вакцинации обеспечивает формирование концентрации поствакцинальных антител, приближающийся к защитному.

В группе исследования 12–17 лет среди детей с полным циклом вакцинации медиана титра антител составила 2,23 мМЕ/мл [1,85; 3,62], у частично вакцинированных — 1,94 мМЕ/мл [1,91; 1,97], у невакцинированных — 1,61 мМЕ/мл [1,5; 1,71]. Исходя из расчетов между всеми подгруппами

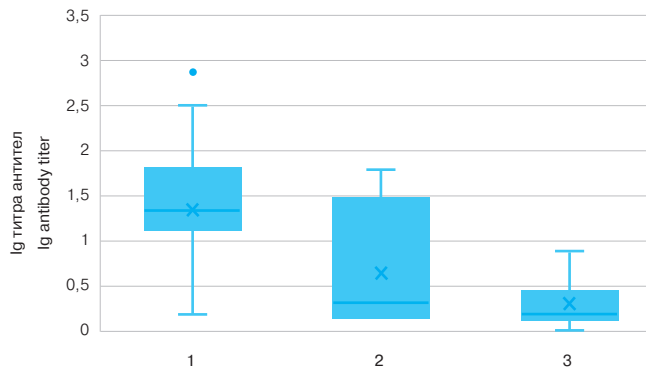


Рис. 2. Распределение $\log_{10}$ титра антител в зависимости от характера вакцинации в группе 1–5 лет (рис. авт.)

Fig. 2. Distribution of $\log_{10}$ antibody titer depending on the type of vaccination in the 1–5 year old group (authors' fig.)

Примечание к рисунку 2. 1 — полностью вакцинированные, 2 — частично вакцинированные, 3 — невакцинированные.

Note to Figure 2. 1 — fully vaccinated, 2 — partially vaccinated, 3 — unvaccinated.

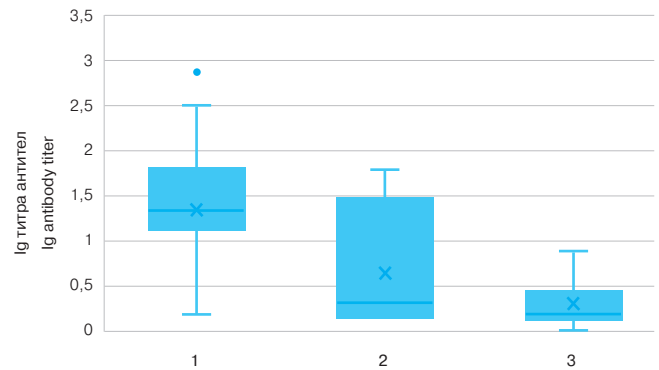


Рис. 3. Распределение $\log_{10}$ титра антител в зависимости от характера вакцинации в группе 6–11 лет (рис. авт.)

Fig. 3. Distribution of $\log_{10}$ antibody titer depending on the type of vaccination in the 6–11 year old group (authors' fig.)

Примечание к рисунку 3. 1 — полностью вакцинированные, 2 — частично вакцинированные, 3 — невакцинированные.

Note to Figure 3. 1 — fully vaccinated, 2 — partially vaccinated, 3 — unvaccinated.

исследования статистически значимой разницы не наблюдается ($p = 0,5$) (рис. 4). Во всех исследуемых подгруппах подростков 12–17 лет медианные значения концентрации поствакцинальных антител против гепатита В существенно ниже защитного порога (10 мМЕ/мл). Отсутствие статистически значимых различий между подгруппами свидетельствует о том, что ни полный, ни частичный курс вакцинации в исследуемой возрастной популяции не обеспечил сохранения достаточной концентрации титра антител для защиты от инфицирования гепатитом В.

Далее проводилась оценка эпидемиологического благополучия среди детей с синдромом Дауна согласно методическим указаниям. В качестве «индикаторных» групп были отобраны пациенты, обладающие документально подтвержденным прививочным анамнезом. При этом временной промежуток между последней вакцинацией и обследованием на наличие специфических антител составлял не менее трех месяцев. Серонегативными признавались субъекты, у которых концентрации антител к возбудителю гепатита В находились ниже порога в 10 мМЕ/мл. Методическими указаниями определены следующие индикаторные группы: для гепатита В — 3–4 года (оценка первичного сероконверсного ответа) и 16–17 лет (анализ длительности сохраненного гуморального иммунитета). В результате оценки «индикаторных

групп» было выявлено отсутствие эпидемиологического благополучия по гепатиту В. Среди возрастной группы 3–4 лет, в которую вошли 8 детей, 37,5% оказались серонегативными, что превышает рекомендуемый порог для приемлемого уровня защиты ($\leq 10\%$). Практически все подростки (94,4%) в возрасте 16–17 лет ($n = 18$) потеряли устойчивый иммунный ответ, что нарушает критерии эпидемиологического благополучия.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, представленное исследование подтверждает проблему быстрого снижения концентрации антител к гепатиту В у детей с синдромом Дауна в течение 5–10 лет, а также проблему организации вакцинопрофилактики у данной категории детей. Количество невакцинированных детей составило 18 человек (17,6%), у 11 детей (10,8%) была незаконченная вакцинация. Среди невакцинированных больше, чем у половины (55,6%), отсутствие прививок было связано с отказом родителей. Данный факт свидетельствует о необходимости врачей уделять больше внимания работе с родителями по вопросам вакцинации детей с синдромом Дауна. Так, систематический обзор Okoli et al. по изучению инициации и завершения вакцинации к гепатиту В показал, что для оптимизации программ вакцинации против гепатита В особое

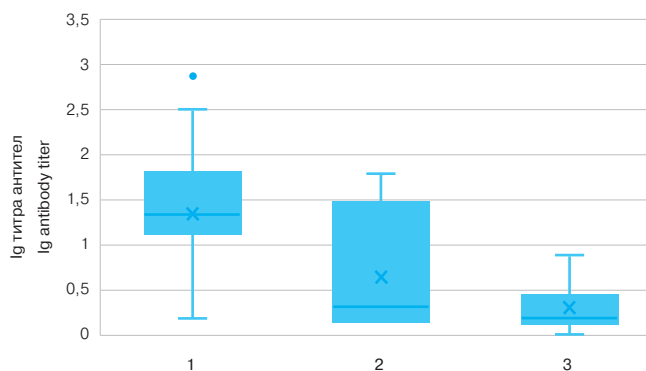


Рис. 4. аспределение $\log_{10}$ титра антител в зависимости от характера вакцинации в группе 6–11 лет (рис. авт.)

Fig. 4. Distribution of $\log_{10}$ antibody titer depending on the type of vaccination in the 6–11 year old group (authors' fig.)

Примечание к рисунку 4. 1 — полностью вакцинированные, 2 — частично вакцинированные, 3 — невакцинированные.

Note to Figure 4. 1 — fully vaccinated, 2 — partially vaccinated, 3 — unvaccinated.

внимание следует уделить развитию эффективных подходов к взаимодействию с различными целевыми группами населения, используя научно обоснованную целенаправленную коммуникацию и образовательные инициативы [13]. Исследование Fireizen et al. также показало, что родители, которые доверяют системе здравоохранения, будут вакцинировать всех своих детей, включая детей с пороками развития и нарушением интеллекта, в связи с чем родителям детей с синдромом Дауна нужна дополнительная информация. Этим родителям нужна дополнительная информация и рекомендации, а также дополнительные сведения и разъяснения, чтобы выстроить доверительные отношения с системой здравоохранения [14]. Вторая часть невакцинированных детей связана с необоснованными медицинскими отводами, что определяет необходимость дополнительного обучения врачей по вопросам вакцинопрофилактики. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что синдром Дауна не является противопоказанием к проведению вакцинации. Более того, дети с данным синдромом характеризуются повышенной восприимчивостью к инфекционным заболеваниям, что обуславливает необходимость их обязательной иммунизации в соответствии с национальным календарем профилактических прививок [15–17]. Каплина С. П. в исследовании показала, что дети с син-

дромом Дауна могут быть вакцинированы любыми живыми и неживыми прививками [18]

В исследовании было выявлено снижение поствакцинального иммунитета с увеличением возраста ребенка. У большинства обследованных лиц к 12 годам концентрация антител была ниже защитного порога (<10 мМЕ/мл). Подобные выводы подтверждают исследования Eijssvoogel et al., показавшие снижение защитных титров антител к 10-летнему возрасту примерно до 40 % [3]. Дополнительно подтвержден этот феномен в другом исследовании, проведенном Valentini D. et al., в котором описано, что несмотря на одинаковые условия первичного и повторного введения вакцин, дети с синдромом Дауна продемонстрировали существенно меньший объем синтеза специализированных В-клеток памяти после первой вакцинации в сравнении с их здоровыми родственниками, однако после повторной инъекции различия исчезали. Важно отметить, что выработка специфических антител была схожей в обеих группах независимо от наличия синдрома Дауна [19]. Также имеются данные, что у пациентов с синдромом Дауна снижена выработка поствакцинальных антител не только к гепатиту В, но и к другим инфекциям после вакцинации. Так, в исследовании Streng et al. выявлено, что у людей с синдромом Дауна после первичной и бустерной вакцинации против SARS-CoV-2 наблюдалось снижение концентрации антител и сывороточной нейтрализации по сравнению с контрольной группой [20]. Данные изменения поствакцинального иммунитета у пациентов с синдромом Дауна могут быть связаны с наблюдается уменьшение количества Т-лимфоцитов обеих основных подгрупп: $CD4^+$ и $CD8^+$ [21]. Хотя общее число Т-лимфоцитов может увеличиваться с возрастом, они демонстрируют пониженную способность реагировать на антигены, что снижает эффективность иммунной защиты против инфекций и других угроз [22].

Наше исследование показало, что у детей с синдромом Дауна нет эпидемиологического благополучия ни в одной из «индикаторных» групп, что может свидетельствовать о том, что стандартные схемы вакцинации против гепатита В неэффективны для многих детей с синдромом Дауна, особенно в долгосрочном периоде. В настоящий момент идет изучение зависимости иммунного

ответа на вакцинацию от генетической предрасположенности. Bartholomeus E. et al. в исследовании продемонстрировали сигнатуры экспрессии генов для прогнозирования выработки антител к поверхностному антигену гепатита В [23]. Также на сегодняшний день разработаны модели, которые указывают на то, что у вакцинированных людей необходимо смотреть время, прошедшее с момента вакцинации, называемое возрастом вакцинации, для решения вопроса о ревакцинации [24]. В связи с чем важным аспектом становится разработка индивидуального подхода к ревакцинации, учитывая продолжительность и качество поствакцинального иммунитета. Результаты серологического тестирования могут служить наиболее точным ориентиром при принятии клинических решений в отношении ревакцинации против гепатита В [25]. Также исследование титров поствакцинальных антител поможет педиатрам в просветительской работе с родителями о важности вакцинации в календарные сроки и в отношении дальнейшей вакцинации при передаче пациентов во взрослую сеть. В связи с тем, что данные исследования не входят в плановый мониторинг пациентов с орфанными заболеваниями, они могут быть выполнены только в индивидуальном порядке и (или) на платной основе.

Таким образом, возникает потребность пересмотреть существующие протоколы прививок для детей с данным генетическим нарушением, учитывая высокий риск инфекционных заболеваний на протяжении всей жизни. На данный мо-

мент действующие санитарные правила и нормы не предполагают дополнительную вакцинацию против гепатита В после завершения основного курса [26]. Исключение составляют случаи повышенного риска заражения вирусом, такие как переливания крови, контакт с больными людьми или путешествия в регионы с высоким уровнем распространения гепатита В.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлено, что среди детей с синдромом Дауна в возрасте от 12 до 17 лет, получивших полный курс вакцинации против гепатита В, очень высокий процент детей, не имеющих защитный титр антител. Результаты исследования определяют целесообразность персонализированного подхода к вакцинации и серологическому мониторингу детей с синдромом Дауна, учитывая повышенную восприимчивость к инфекционным заболеваниям, с включением в алгоритм диспансерного наблюдения поствакцинальное тестирование на anti-HBs. При необходимости ревакцинация должна проводиться на основе индивидуального серологического статуса («вакцинация по показаниям»). Это особенно критично перед планируемыми медицинскими вмешательствами (операции, госпитализации) или в эпидемиологически неблагоприятный период.

Развитие новых методов поддержки иммунитета и внедрение дополнительных этапов вакцинации являются приоритетными направлениями дальнейшего научного изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Ten great public health achievements — United States, 1900-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1999; 48 (12): 241–243.
2. Alkema L., Chao F., You D., Pedersen J., Sawyer C.C. National, regional, and global sex ratios of infant, child, and under-5 mortality and identification of countries with outlying ratios: a systematic assessment. *Lancet Glob Health.* 2014; 2 (9): e521–e530. [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(14\)70280-3](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(14)70280-3).
3. Familiar-Macedo D., Dias H.G., Carvalho F.R., et al. Serological investigation of vaccine-induced antibodies for measles, rubella, and yellow fever viruses in children vertically exposed to Zika virus or with down syndrome. *Front Pediatr.* 2023; 11: 1250059. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1250059>.
4. Romano' L., Zanetti A.R. Hepatitis B Vaccination: A Historical Overview with a Focus on the Italian Achievements. *Viruses.* 2022; 14 (7): 1515. <https://doi.org/10.3390/v14071515>.
5. 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.
6. Danopoulos S., Deutsch G.H., Dumortier C., Mariani T.J., Al Alam D. Lung disease manifestations in Down syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2021; 321 (5): L892–L899. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00434.2020>.
7. Ram G., Chinen J. Infections and immunodeficiency in Down syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2011; 164 (1): 9–16. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2011.04335.x>.

8. Cruz N.V., Mahmoud S.A., Chen H., et al. Follow-up study of immune defects in patients with dysmorphic disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009; 102 (5): 426–431. [https://doi.org/10.1016/s1081-1206\(10\)60516-9](https://doi.org/10.1016/s1081-1206(10)60516-9).
9. Joshi A.Y., Abraham R.S., Snyder M.R., Boyce T.G. Immune evaluation and vaccine responses in Down syndrome: evidence of immunodeficiency? *Vaccine.* 2011; 29 (31): 5040–5046. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.04.060>.
10. Чиркова А.Ю., Новопольцева Е.Г., Тарасова А.А. и др. Подходы к диагностике иммунодефицитных состояний у детей с синдромом Дауна. *Аллергология и Иммунология в Педиатрии.* 2025; (3): 56–65. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-56-65>.
11. Huggard D., Doherty D.G., Molloy E.J. Immune Dysregulation in Children With Down Syndrome. *Front Pediatr.* 2020; 8: 73. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00073>.
12. Eijssvoogel N.B., Hollegien M.I., Bok V.L.A., et al. Declining antibody levels after hepatitis B vaccination in Down syndrome: A need for booster vaccination? *J Med Virol.* 2017; 89: 1682–1685. <https://doi.org/10.1002/jmv.24813>.
13. Okoli G.N., Grossman Moon A., Harper D.M. Hepatitis B vaccination initiation and vaccination series completion: An in-depth systematic evidence review, with meta-analysis of associations with individual socioeconomic and health-related factors. *Vaccine.* 2025; 55 (19): 127051. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2025.127051>.
14. Fireizen S.M., Finkelstein A., Benisti L., Tenenbaum A. Vaccination decision-making in children with intellectual and developmental disabilities — it's a matter of trust. *Vaccine.* 2026; 77: 128382. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2026.128382>.
15. Каплина С.П., Харит С.М., Скрипченко Н.В. Особенности иммунологического статуса детей с синдромом Дауна. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2012; (3): 61–70.
16. Dinleyici M., Carman K.B., Kilic O., Laciner Gurlevik S., Yazar C., Dinleyici E.C. The immunization status of children with chronic neurological disease and serological assessment of vaccine-preventable diseases. *Hum Vaccin Immunother.* 2018; 14 (8): 1970–1976. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1460986>.
17. Pandolfi E., Carloni E., Marino M.G., Ciofi degli Atti M.L., Gesualdo F., Romano M., Giannattasio A., Guarino A., Carloni R., Borgia P., et al. Immunization coverage and timeliness of vaccination in Italian children with chronic diseases. *Vaccine.* 2012; 30 (34): 5172–5178. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.02.099>.
18. Каплина С.П., Харит С.М., Скрипченко Н.В. Вакцинопрофилактика в России в современных условиях. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2018; 63 (1): 5–13. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-1-5-13>.
19. Valentini D., Marcellini V., Bianchi S., et al. Generation of switched memory B cells in response to vaccination in Down syndrome children and their siblings. *Vaccine.* 2015; 33 (48): 6689–6696. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.10.083>.
20. Streng B.M.M., Hensen L.C.M., Delemarre E.M., et al. Antibody concentration and function following SARS-CoV-2 vaccination decrease with age in adults and children with Down syndrome. *Vaccine.* 2026; 73: 128079. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2025.128079>.
21. Abbott R.K., Crotty S. Factors in B cell competition and immunodominance. *Immunol Rev.* 2020; 296 (1): 120–131. <https://doi.org/10.1111/imr.12861>.
22. Huggard D., Doherty D.G., Molloy E.J. Immune Dysregulation in Children With Down Syndrome. *Front Pediatr.* 2020; 8: 73. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00073>.
23. Bartholomeus E., De Neuter N., Meysman P., et al. Transcriptome profiling in blood before and after hepatitis B vaccination shows significant differences in gene expression between responders and non-responders. *Vaccine.* 2018; 36 (42): 6282–6289. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.09.001>.
24. Páez Chávez J., Gökçe A., Götz T., Gürbüz B. An SIRS-model considering waning efficacy and periodic re-vaccination. *Chaos Solitons Fractals.* 2025; 196. <https://doi.org/10.1016/j.chaos.2025.116439>.
25. Patel C., Wang X., Giles M., et al. The role of serological testing for vaccination with a focus on immunocompromised patients: a synthesis of current evidence. *Vaccine.* 2025; 63: 127659. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2025.127659>.
26. Профилактика вирусного гепатита В: Санитарно-эпидемиологические правила. Москва: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2008.

REFERENCE

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Ten great public health achievements — United States, 1900–1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1999; 48 (12): 241–243.
2. Alkema L., Chao F., You D., Pedersen J., Sawyer C.C. National, regional, and global sex ratios of infant, child, and under-5 mortality and identification of countries with outlying ratios: a systematic assessment. *Lancet Glob Health.* 2014; 2 (9): e521–e530. [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(14\)70280-3](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(14)70280-3).

3. Familiar-Macedo D., Dias H.G., Carvalho F.R., et al. Serological investigation of vaccine-induced antibodies for measles, rubella, and yellow fever viruses in children vertically exposed to Zika virus or with down syndrome. *Front Pediatr.* 2023; 11: 1250059. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1250059>.
4. Romano' L., Zanetti A.R. Hepatitis B Vaccination: A Historical Overview with a Focus on the Italian Achievements. *Viruses.* 2022; 14 (7): 1515. <https://doi.org/10.3390/v14071515>.
5. Chirkova A.Yu., Novopoltseva E.G., Tarasova A.A., et al. Retrospective epidemiological analysis of the incidence of Down syndrome in the Nizhny Novgorod region. *Treatment and Prevention.* 2024; 14 (2): 22–29. (In Russ.)
6. Danopoulos S., Deutsch G.H., Dumortier C., Mariani T.J., Al Alam D. Lung disease manifestations in Down syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2021; 321 (5): L892–L899. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00434.2020>.
7. Ram G., Chinen J. Infections and immunodeficiency in Down syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2011; 164 (1): 9–16. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2011.04335.x>.
8. Cruz N.V., Mahmoud S.A., Chen H., et al. Follow-up study of immune defects in patients with dysmorphic disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009; 102 (5): 426–431. [https://doi.org/10.1016/s1081-1206\(10\)60516-9](https://doi.org/10.1016/s1081-1206(10)60516-9).
9. Joshi A.Y., Abraham R.S., Snyder M.R., Boyce T.G. Immune evaluation and vaccine responses in Down syndrome: evidence of immunodeficiency? *Vaccine.* 2011; 29 (31): 5040–5046. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.04.060>.
10. Chirkova A.Yu., Novopoltseva E.G., Tarasova A.A., et al. Approaches to the diagnosis of immunodeficiency conditions in children with Down syndrome. *Allergology and Immunology in Paediatrics.* 2025; (3): 56–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-56-65>.
11. Huggard D., Doherty D.G., Molloy E.J. Immune Dysregulation in Children With Down Syndrome. *Front Pediatr.* 2020; 8: 73. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00073>.
12. Eijssvoegel N.B., Hollegien M.I., Bok V.L.A., et al. Declining antibody levels after hepatitis B vaccination in Down syndrome: A need for booster vaccination? *J Med Virol.* 2017; 89: 1682–1685. <https://doi.org/10.1002/jmv.24813>.
13. Okoli G.N., Grossman Moon A., Harper D.M. Hepatitis B vaccination initiation and vaccination series completion: An in-depth systematic evidence review, with meta-analysis of associations with individual socioeconomic and health-related factors. *Vaccine.* 2025; 55 (19): 127051. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2025.127051>.
14. Fireizen S.M., Finkelstein A., Benisti L., Tenenbaum A. Vaccination decision-making in children with intellectual and developmental disabilities — it's a matter of trust. *Vaccine.* 2026; 77: 128382. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2026.128382>.
15. Kaplina S.P., Kharit S.M., Skripchenko N.V. Osobennosti immunologicheskogo statusa detey s sindromom Dauna. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika.* 2012; (3): 61–70. (In Russ.)
16. Dinleyici M., Carman K.B., Kilic O., Laciner Gurlevik S., Yazar C., Dinleyici E.C. The immunization status of children with chronic neurological disease and serological assessment of vaccine-preventable diseases. *Hum Vaccin Immunother.* 2018; 14 (8): 1970–1976. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1460986>.
17. Pandolfi E., Carloni E., Marino M.G., Ciofi degli Atti M.L., Gesualdo F., Romano M., Giannattasio A., Guarino A., Carloni R., Borgia P., et al. Immunization coverage and timeliness of vaccination in Italian children with chronic diseases. *Vaccine.* 2012; 30 (34): 5172–5178. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.02.099>.
18. Kaplina S.P., Kharit S.M., Skripchenko N.V. Vaccination in Russia in modern conditions. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2018; 63 (1): 5–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-1-5-13>.
19. Valentini D., Marcellini V., Bianchi S., et al. Generation of switched memory B cells in response to vaccination in Down syndrome children and their siblings. *Vaccine.* 2015; 33 (48): 6689–6696. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.10.083>.
20. Streng B.M.M., Hensen L.C.M., Delemarre E.M., et al. Antibody concentration and function following SARS-CoV-2 vaccination decrease with age in adults and children with Down syndrome. *Vaccine.* 2026; 73: 128079. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2025.128079>.
21. Abbott R.K., Crotty S. Factors in B cell competition and immunodominance. *Immunol Rev.* 2020; 296 (1): 120–131. <https://doi.org/10.1111/imr.12861>.
22. Huggard D., Doherty D.G., Molloy E.J. Immune Dysregulation in Children with Down Syndrome. *Front Pediatr.* 2020; 8: 73. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00073>.
23. Bartholomeus E., De Neuter N., Meysman P., et al. Transcriptome profiling in blood before and after hepatitis B vaccination shows significant differences in gene expression between responders and non-responders. *Vaccine.* 2018; 36 (42): 6282–6289. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.09.001>.

24. Páez Chávez J., Gökçe A., Götz T., Gürbüz B. An SIRS-model considering waning efficacy and periodic re-vaccination. *Chaos Solitons Fractals*. 2025; 196. <https://doi.org/10.1016/j.chaos.2025.116439>.
25. Patel C., Wang X., Giles M., et al. The role of serological testing for vaccination with a focus on immunocompromised patients: a synthesis of current evidence. *Vaccine*. 2025; 63: 127659. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2025.127659>.
26. Prevention of Viral Hepatitis B: Sanitary and Epidemiological Rules. Moscow: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor; 2008. (In Russ.)

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

FUNDING SOURCES

The study was performed without sponsorship.

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ.

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

Тарасова А. А. — создание концепции исследования.

Стрелкова И. Г., Бакланова И. С. — работа с литературой, проведение экспериментального исследования, анализ и обобщение результатов исследования.

Веселова А. С., Медведева А. — работа с литературой, проведение экспериментального исследования, работа с текстом рукописи.

Баскакова Е. Ю. — анализ и обобщение результатов исследования.

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

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.

Alla A. Tarasova — creation of the research concept.

Ira G. Strelkova, Irina S. Baklanova — work with literature, conducting experimental research, analyzing and summarizing the research results.

Alina S. Veselova, Angelina Medvedeva — work with literature, conducting experimental research, work with the text of the manuscript.

Evgenia Yu. Baskakova — analysis and synthesis of research results.

All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ И СОГЛАСИЕ НА УЧАСТИЕ

Клиническое исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России (протокол №6 от 07.06.2024 г.). Родители всех детей, принявших участие в исследовании, были ознакомлены с регламентом исследования и подписали информированное согласие.

ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE

The clinical trial was approved by the local ethics committee of the Privolzhsky Research Medical University (Protocol No. 6 dated 06/07/2024). The parents of all children who participated in the study were familiarized with the study regulations and signed an informed consent.

Синдром Маршалла в практике педиатра (сложности диагностики)

RAR — научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2026-2-54-60>

УДК: 616-039.42-053.2

Дата поступления: 01.02.2026

Дата принятия: 15.03.2026

Дата публикации: 22.06.2026



Молотилев Б. А., Козина А. И.

Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 440060, Пензенская область, г. Пенза, ул. Стасова, дом 8А, Россия

Молотилев Борис Александрович — д. м. н., профессор кафедры аллергологии и иммунологии с курсом дерматовенерологии и косметологии, ПИУВ — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, ORCID ID: 0000-0003-4129-2815, e-mail: borismolotilov@yandex.ru.

Козина Алла Ильдаровна — к. м. н., доцент кафедры аллергологии и иммунологии с курсом дерматовенерологии и косметологии, ПИУВ — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, ORCID ID: 0009-0007-4931-8115, e-mail: allek_@rambler.ru.

Актуальность. Согласно многим авторам, распространенность синдрома Маршалла среди детей неизвестна. Пациенты с РЕАРА-синдромом могут быть ошибочно отнесены к группе часто болеющих детей. Диагностика в большинстве случаев основана на знании клинических симптомов болезни, описанных G. S. Marshall et al. (1987).

В последнее время аутовоспалительные заболевания находятся в центре внимания исследователей и практикующих врачей. В основе РЕАРА-синдрома прослеживается связь с цитокиновой дисфункцией и дисрегуляцией инфламмасы, и может быть классифицирован как аутовоспалительное синдромное заболевание, вызванное генетической дисрегуляцией врожденного иммунитета, связанного с интенсивной продукцией провоспалительных медиаторов (ИЛ-1, TNF α , ИЛ-6, ИЛ-12 и др.).

Материалы и методы. Проведен анализ научной медицинской литературы по РЕАРА-синдрому (Marshall syndrome) и представлен клинический случай ребенка с синдромом Маршалла.

Результаты. Наш клинический случай иллюстрирует сложность диагностики РЕАРА-синдрома. В настоящее время диагностика болезни основана на клинических критериях (периодическая лихорадка, афтозный стоматит, фарингит, шейный лимфаденит), и новые критерии необходимы. Этиология и патогенез болезни окончательно не установлены.

Ключевые слова: синдром Маршалла, часто болеющие дети, периодическая лихорадка, афтозный стоматит, шейный лимфаденит, аутовоспалительные синдромы

Конфликт интересов

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

Для цитирования: Молотилев Б.А., Козина А.И. Синдром Маршалла в практике педиатра (сложности диагностики). *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2026; 24 (2): 54–60. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2026-2-54-60>

Marshall's Syndrome in pediatric practice (challenges in diagnosis)

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2026-2-54-60>

Date of receipt: 01.02.2026

Date of acceptance: 15.03.2026

Date of publication: 22.06.2026

Boris A. Molotilov, Alla I. Kozina

Penza Institute for Further Training of Physicians — Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 8A, Stasova Str., Penza, 440060, Russia

Boris Aleksandrovich Molotilov — Dr. Sci., professor, PIFTPh — of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, ORCID ID: 0000-0003-4129-2815, Penza, e-mail: borismolotilov@yandex.ru.

Для корреспонденции:

Козина Алла Ильдаровна, доцент.

Адрес: 440060, Пензенская область, г. Пенза, ул. Стасова, дом 8А, Россия.

E-mail: allek_@rambler.ru.

For correspondence:

Alla I. Kozina, associate professor.

Address: 8A, Stasova Str., Penza, 440060, Russia.

E-mail: allek_@rambler.ru.

Alla Ildarovna Kozina — Cand. Sci., associate professor, PIFTPh — of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, ORCID ID: 0009-0007-4931-8115, Penza, e-mail: allek_@rambler.ru.

Relevance. According to some authors, the prevalence of Marshall syndrome in the pediatric population is unknown. The patients with PFAPA syndrome can be mistakenly follow up within the group of frequently ill children. The diagnosis is largely based on the knowledge of the main clinical symptoms of the disease, described by G. S. Marshall et al. (1987).

In the last time, hereditary autoinflammatory diseases are in the focus of research and practical interests of clinicians. The nature of the PFAPA syndrome is associated with cytokine dysfunction and dysregulation of the inflammasome, with allow it to be, classified as an autoinflammatory syndrome the disease is triggered by genetically determined dysregulation of congenital immunity associated with excessive production of inflammation mediators (IL-1, TNF α , IL-6, IL-12, etc.)

Material and methods. An analysis of the scientific medical literature on PFAPA syndrome (Marshall syndrome) and clinical case, of child with Marshall syndrome is presented.

Results. Our clinical example illustrates the problem of late diagnosis of PFAPA syndrome. In now time diagnosis of the disease is based on clinical criteria (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical lymphadenitis) and new criteria are the necessary. The etiology and pathogenesis of the disease have not been definitive established.

Keywords: PFAPA syndrome, frequently ill children, periodic fever, aphthous stomatitis, cervical lymphadenitis, autoinflammatory syndromes

Conflict of interest

The authors declare no clear and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Molotilov B.A., Kozina A.I. Marshall's Syndrome in pediatric practice (challenges in diagnosis). *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2026; 24 (2): 54–60. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2026-2-54-60>

В настоящее время в литературе довольно активно обсуждаются вопросы диагностики, патогенеза и лечения синдрома Маршалла. Известно, что впервые в 1987 году Marshall G. S. et al. [1] описали синдром, который характеризовался периодическими лихорадками (periodic fever), афтозными стоматитами (aphthous stomatitis), фарингитами (pharyngitis) и шейными лимфаденитами (cervical lymphadenitis) или по первым буквам характерных симптомов этот синдром еще известен как PFAPA-синдром.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. Имеющиеся единичные эпидемиологические исследования, касающиеся данного синдрома, не позволяют объективно судить о его распространенности среди детей в различных географических регионах мира. По литературным данным, в Норвегии ежегодная заболеваемость данным синдромом составляет 2,3 ребенка на 10 000 [2]. Приведенные данные не могут отражать истинную картину заболеваемости в детской популяции. Известно, что часто болеющие дети в возрасте от 3 до 5 лет составляют основную группу больных детей, посещающих врача-педиатра, и, вполне возможно, с учетом возраста больного не всегда удастся заподозрить у них наличие этого синдрома, так как правильный диагноз можно выставить только при тщательно собранном анамнезе, внимательном и длительном

наблюдении за ребенком. Клинические критерии диагностики синдрома Маршалла, предложенные группой экспертов в 2019 году [3], нередко встречаются и у часто болеющих детей в период обострения заболевания, особенно если процесс воспаления касается ЛОР-органов. Учитывая низкую специфичность клинических критериев диагностики, авторы пытаются выработать новые диагностические критерии. В частности, группой исследователей Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) в 2020 году были предложены новые критерии диагностики заболевания, которые имеют ряд важных уточнений [4]. Прежде всего уточнена продолжительность атаки заболевания в 3–7 дней. Во-вторых, для диагностики синдрома необходимо учитывать 6 и более эпизодов обострений. В-третьих, вводится однозначное определение понятия «периодические атаки». В-четвертых, критерий начала болезни ранее 5 лет не считается необходимым. Наиболее важным критерием при диагностике заболевания остается поразительно быстрый эффект при назначении кортикостероидов, но врачи-педиатры, как правило, этим детям назначают антибиотикотерапию и симптоматические препараты.

Следует сказать, что на сегодня нет и четких лабораторных критериев, характерных для данного синдрома, а поэтому поставить правильный диагноз не всегда удается. Аналогичной точке зрения

придерживаются и другие авторы [5, 6, 7]. Поэтому можно полагать, что этот синдром встречается чаще, чем о нем известно из литературных данных.

Приведем результаты собственного наблюдения за ребенком с синдромом Маршалла.

Мальчик 5 лет, родился от 1-й беременности доношенным ребенком, период новорожденности протекал без особенностей. Ребенок до 6 месяцев находился на грудном вскармливании, рос и развивался в соответствии с возрастом. На прививки реакций не было. Со стороны родителей аллергопатологии и других хронических заболеваний не отмечено. Впервые ребенок заболел в 3 года, когда пошел в детский сад. Заболевание началось с ангины и подъема температуры до 39 °С. Ребенок плохо себя чувствовал, особенно первые двое суток, отмечал головную боль, слабость и тремор во всем теле. В период обострения у ребенка наблюдался лейкоцитоз и повышение СОЭ, что в общем-то часто наблюдается при любых бактериальных инфекциях. При осмотре врачом-педиатром отмечено увеличение шейных лимфоузлов, кожные покровы чистые, сыпи нет. Кроме того, было обращено внимание на болезненный живот и частый жидкий стул. Однако афтозный стоматит не был выявлен. Ребенку было назначено лечение (антибиотики, жаропонижающие, диета). Выздоровление, со слов матери, наступило через неделю. В дальнейшем через 2 месяца у ребенка вновь появилась ангина, которая сопровождалась высокой температурой и другими однотипными клиническими симптомами. Ребенок был консультирован ЛОР-врачом, ревматологом, но точный диагноз не был установлен, и пациент был взят на учет, как часто болеющий ребенок. Ребенку проводилась санация небных миндалин, ставился вопрос об их удалении. Было проведено исследование мазка с небных миндалин и выявлена полиморфная микрофлора в низких титрах *Staphylococcus haemolyticus* (3×10^3), *Staphylococcus aureus* (6×10^3), единичные колонии *Streptococcus* spp. и бактероидов. При этом санация небных миндалин не повлияла на частоту обострений. После очередного обострения ребенку был выставлен диагноз хронического тонзиллита, и он продолжал наблюдаться педиатром и ЛОР-специалистом. Со слов матери, ранее в течение года у ребенка наблюдалось до 5–6 обострений с типичной клинической картиной: ангина, высокая температура, афтозный стоматит (не во всех случаях), увеличение шей-

ных лимфатических узлов, головная боль, слабость, боли в животе и диарея. По рекомендации лечащего врача мама ребенка обратилась за консультацией на кафедру аллергологии и иммунологии Пензенского института усовершенствования врачей с целью уточнения диагноза и проведения иммунологического обследования. Но уже при тщательном сборе анамнеза у ребенка был заподозрен синдром Маршалла, так как приступы болезни носили явный «периодичный» характер и характеризовались однотипными клиническими симптомами: тонзиллит, лихорадка с высокой температурой, шейный лимфаденит. Но были и некоторые особенности: не всегда отмечали наличие афтозного стоматита, но были жалобы на головную боль, болезненный живот и диарею. В период ремиссии ребенок чувствовал себя относительно хорошо и каких-либо осложнений не наблюдалось. Было рекомендовано с целью уточнения диагноза и лечения при очередном обострении заболевания вводить в/м преднизолон из расчета 1,5 мг/кг массы тела. В дальнейшем у ребенка еще 2 раза наблюдались очередные приступы болезни, которые быстро купировались введением преднизолона. В иммунограмме (выполнена в период ремиссии болезни) отмечено снижение γ -IFN — 517 пг/мл (норма 867–998 пг/мл) в стимулированном тесте, другие показатели гуморального, клеточного иммунитета и системы комплемента были в пределах нормы. Как известно γ -IFN относится к группе иммунорегуляторных цитокинов. За ребенком наблюдали 3 года, обострений заболевания больше не отмечалось.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Сегодня нельзя дать однозначный ответ на причину возникновения синдрома Маршалла, так как далеко не изучены патогенетические механизмы развития данного синдрома.

Имеется ряд литературных данных, где авторы пытаются связать наличие данного заболевания с инфекцией [8, 14]. Разумеется, латентные вирусы, такие как, например, herpes simplex 1, 2-го типов, цитомегаловирус и вирус Эпштейна — Барра, могут персистировать и периодически активироваться, вызывая воспалительный процесс. В то же время хорошее самочувствие больных в период ремиссии болезни, отсутствие каких-либо осложнений после перенесенной инфекции, быстрый эффект от лечения преднизолоном не позволяют

говорить об их этиологической роли, но в то же время мы не можем отрицать их триггерной значимости в развитии заболевания.

Роль миндалин в генезе PFAPA-синдрома также до конца не ясна, хотя и известно, что проведение тонзилэктомии в ряде случаев дает положительный эффект [9, 10, 11]. Видимо, значение роли миндалин при синдроме Маршалла следует рассматривать с двух сторон. Являясь важным органом иммунной системы, они могут явиться центром иммунной дисрегуляции, а с другой стороны, микробиота миндалин может явиться триггером иммунной дисрегуляции. В обоих случаях, в конечном итоге, результатом может быть аутовоспалительный процесс, который и определяет клиническую картину болезни Маршалла. Подобную точку зрения на роль миндалин в генезе данного заболевания разделяет и М. А. Кузнецова с соавт. [12].

Учитывая быстрый ответ на кортикостероиды, данный синдром следует рассматривать как аутовоспалительный процесс, развившийся на фоне иммунной дисрегуляции. Сегодня растет понимание возрастающей роли аутовоспаления через иммунный контроль. Становится очевидным, что первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) являются не просто дефектом иммунной системы, но и явными моногенными расстройствами, которые включают как различные формы иммунодефицитов, так и нарушения иммунной регуляции. В последней классификации ПИДС, предложенной Международным союзом иммунологических обществ (International Union of Immunologic Societies — IUIS), ПИДС делят на 9 основных групп, среди которых отдельную группу составляют аутовоспалительные заболевания [13]. Разумеется, в этой связи особого внимания заслуживают исследования по изучению цитокинового профиля у больных с PFAPA-синдромом.

К сожалению, мы не располагаем на сегодня достаточными данными, чтобы сделать окончательный вывод о значении различных провоспалительных цитокинов и их генетических дефектах для развития данного заболевания. Определенный взгляд по данному вопросу мы встречаем в работе А. В. Бурлуцкой с соавт. [14]. Авторы считают, что механизм развития PFAPA-синдрома связан с высоким цитокиновым профилем (IL-1, TNF α , IL-6, IL-12p70 и др.), обусловленным дисрегуляцией прежде всего врожденного (генетические дефекты в белках иммунной системы) и адаптивного

иммунитета. Мутации гена MEFV, которые встречаются у больных с PFAPA-синдромом экспрессируются в гранулоцитах, моноцитах, дендритных клетках, а также фибробластах кожи, брюшины и синовиальной оболочке с образованием белка пирин и криопириновой инфламмасомы. Как известно, инфламмазома играет важнейшую роль в системе врожденного иммунитета, регулируя образование и секрецию провоспалительных цитокинов при контакте клеток хозяина с микробными продуктами или другими неинфекционными агентами. В нормальных условиях NLRP3 (основной компонент одноименного типа инфламмасом) распознает инфекцию и неинфекционные патогены и вызывает защитное для организма воспаление и активацию врожденного иммунного ответа. При воспалении NLRP3 через цикл превращений прокаспазы-1 в каспазу-1, пирин-домен, участвующий в гомотипичных белковых взаимодействиях, инициирует переход неактивного про-IL-1 β в активный IL-1 β (основной провоспалительный цитокин) и обуславливает развитие лихорадки, анорексии и других симптомов и повышение уровня маркеров системного воспаления. Имеются данные и о нарушении регуляции других провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-6, IL-12), интерферона-гамма (INF- γ), ингибитора миграции макрофагов [15, 16, 17].

Также известны и другие варианты генов (MVK, PLCG2 и др.), относящихся к инфламмасоме, определяющие развитие аутовоспалительных заболеваний, дальнейшее изучение которых и их дефектов будет способствовать лучшему пониманию механизмов развития PFAPA-синдрома и разработке новых методов лечения и профилактики данного заболевания.

Кроме того, имеются сообщения о возможных мутациях гена каспазо-активирующего белка CARD15. Данный ген кодирует белок, содержащий домен активации каспазы [18]. Многие генетические варианты CARD15 оказывают влияние на аминокислотные последовательности в лейцин-обогащенных повторах. Белок CARD15 активирует фактор NF- κ B ядра клетки, и эта функция поддерживается лейцин-обогащенными повторами. Кроме того, лейцин-обогащенные повторы действуют как внутриклеточные рецепторы для компонентов болезнетворных микробов. Установлено, что указанный ген кодирует белок, который связывает бактериальные липополисахариды, ак-

тивирует секрецию провоспалительных цитокинов, апоптоз клеток и тем самым участвует в воспалительном процессе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Отсутствие специфических маркеров диагностики синдрома Маршалла вызывают трудности при постановке диагноза. Как следует из нашего примера, основное внимание должно быть уделено тщательному и детальному сбору анамнеза. Наличие на фоне лихорадки хотя бы трех основных признаков (афтозный стоматит, фарингит и шейный лимфаденит) должны настоятельно рождать врача. Конечно, могут быть исключения

в клинической картине болезни. Необходимо выяснить как развивался ребенок до начала болезни, длительность эпизода болезни (не должен превышать 5–7 дней), эффект от лечения. Определенную роль играет семейный анамнез.

На начальном этапе болезни необходимо исключить наличие острой респираторной вирусно-бактериальной инфекции, используя методы ПЦР и ИФА диагностики. Безусловно, необходим поиск новых специфических маркеров этого синдрома, которые будут доступны для практикующих врачей и позволят заподозрить наличие данного синдрома, чтобы назначить ребенку правильное лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Marshall G.S., Edwards K.M., Butler J., Lawton A.R. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J. Pediatr.* 1987; 110 (1): 43–46. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(87\)80285-8](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(87)80285-8).
2. Frsvoll J., Kristoffersenn E.K., Ymar K. Incidence clinical characteristics and outcome in Norwegian children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome; a population-based study. *Acta Paediatrica.* 2013; 102: 187–192. <https://doi.org/10.1111/apa.12069>.
3. Gattorno M., Hoffer M., Federici S. et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2019; 78: 1025–1032. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215048>.
4. Amarilyo G., Rothman D., Manthiram K. et al. Consensus treatment plans for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome (PFAPA): a framework to evaluate treatment responses from the childhood arthritis and rheumatology research alliance (CARRA) PFAPA work group. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2020; 18 (1): 31. <https://doi.org/10.1186/s12969-020-00424-x>.
5. Жданова Л.В., Бимбаев А.Б.-Ж. Клинико-лабораторная характеристика детей с синдромом Маршалла. *Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация.* 2017; 4: 33–37. <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-laboratornaya-harakteristika-detei-s-sindromom-marshalla>.
6. Майданник В.Г. Современные аспекты синдрома периодической лихорадки с афтозным стоматитом, фарингитом и шейным лимфаденитом (синдрома Маршалла) у детей. *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии.* 2013; 3 (3): 63–74.
7. Бабаченко И.В., Тянь Н.С., Шарипова Е.В., Орлова Е.Д. Синдром Маршалла у детей с рекуррентными респираторными инфекциями. *Клинический случай. Современная медицина.* 2021; 4 (23): 6–10. <http://infocompany-sovmed.ru/wp-content/uploads/2021/12/6-10.pdf>.
8. Hayem F. Les fièvres periodique. *Arch Pediatr.* 2002; 9 (6): 638–643. [https://doi.org/10.1016/s0929-693x\(01\)00936-8](https://doi.org/10.1016/s0929-693x(01)00936-8).
9. Rydenman K., Sparud-Lundin C., Karlsson-Bengtsson A. et al. Tonsillectomy reduces the family impact of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome and improves health-related quality of life in affected children. *Orphanet J Rare Dis.* 2023; 18 (1): 153. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02773-8>.
10. Renko M., Salo E., Putto-Laurila A. et al. A randomized, controlled trial of tonsillectomy in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome. *J. Pediatr.* 2007; 151: 289–292. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.03.015>.
11. Garavello W., Romagnoli M., Gaini R.M. Effectiveness of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome: a randomized study. *J. Pediatr.* 2009; 155: 250–253. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.02.038>.
12. Кузнецова М.А., Зрячкин Н.И., Царева Ю.А. и др. PFAPA-синдром: современная парадигма и описание клинического случая. *Альманах клинической медицины.* 2018; 46: 184–193. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-2-184-193>.
13. Кузьменко Н.Б., Щербина А.Ю. Классификация первичных иммунодефицитов как отражение современных представлений об их патогенезе и терапевтических подходах. *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2017; 4 (3): 51–57. <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2017-4-3-51-57>.
14. Бурлуцкая А.В., Статова А.В., Триль В.Е., и др. Синдром Маршалла: клинический случай. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2024; 31 (1): 88–98. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-1-88-98>.

15. De Jesus A.A., Canna S.W., Liu Y., Goldbach-Mansky R. Molecular mechanisms in genetically defined autoinflammatory diseases: disorders of amplified danger signaling. *Annu Rev Immunol.* 2015; 33: 823–874. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032414-112227>.
16. Masters S.L., Simon A., Aksentijevich I., Kastner D.L. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu Rev immunol.* 2009; 27: 621–668. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.25.022.106.141627>.
17. Лутфуллин И.Я., Салугина С.О., Даминова М.А., Газизов И.М. Современный взгляд на проблему РЕАРА-СИНДРОМА (СИНДРОМ МАРШАЛЛА) у детей (клиническое наблюдение). *Вестник современной клинической медицины.* 2021; 14 (4): 78–84. <https://doi.org/10.20969/VSKM.2021>.
18. Dagan E., Gershoni-Baruch R., Khatib I. et al. MEFV, TNF α , CARD15 and NLRP3 mutation analysis in PFAPA. *Rheumatol Int.* 2010; 30 (5): 633–636. <https://doi.org/10.1007/s00296-009-1037-x>.

REFERENCE

1. Marshall G.S., Edwards K.M., Butler J., Lawton A.R. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J. Pediatr.* 1987; 110 (1): 43–46. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(87\)80285-8](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(87)80285-8).
2. Frsvoll J., Kristoffersen E.K., Ymar K. Incidence clinical characteristics and outcome in Norwegian children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome; a population-based study. *Acta Paediatrica.* 2013; 102: 187–192. <https://doi.org/10.1111/apa.12069>.
3. Gattorno M., Hoffer M., Federici S. et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2019; 78: 1025–1032. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215048>.
4. Amarilio G., Rothman D., Manthiram K. et al. Consensus treatment plans for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome (PFAPA): a framework to evaluate treatment responses from the childhood arthritis and rheumatology research alliance (CARRA) PFAPA work group. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2020; 18 (1): 31. <https://doi.org/10.1186/s12969-020-00424-x>.
5. Zhdanova L.V., Bimbayev A.B.-Zh. Clinical and Laboratory Characteristics of Children with Marshall Syndrome. *Bulletin of the Buryat State University. Medicine and Pharmacy.* 2017; 4: 33–37. <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-laboratornaya-harakteristika-detei-s-sindromom-marshalla> (in Russ.).
6. Maidannik V.G. Modern aspects of periodic fever syndrome with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical lymphadenitis (Marshall syndrome) in children. *Mezhdunarodnyi Zhurnal Pediatrii, Akusherstva i Ginekologii.* 2013; 3 (3): 63–74. (In Russ.).
7. Babachenko I.V., Tyan N.S., Sharipova E.V., Orlova E.D. Marshall's syndrome in children with recurrent respiratory infections. *Clinical case. Modern medicine.* 2021; 4 (23): 6–10. (In Russ.) <http://infocompany-sovmed.ru/wp-content/uploads/2021/12/6-10.pdf>.
8. Hayem F. Les fièvres periodique. *Arch Pediatr.* 2002; 9 (6): 638–643. [https://doi.org/10.1016/s0929-693x\(01\)00936-8](https://doi.org/10.1016/s0929-693x(01)00936-8).
9. Rydenman K., Sparud-Lundin C., Karlsson-Bengtsson A. et al. Tonsillectomy reduces the family impact of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome and improves health-related quality of life in affected children. *Orphanet J Rare Dis.* 2023; 18 (1): 153. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02773-8>.
10. Renko M., Salo E., Putto-Laurila A. et al. A randomized, controlled trial of tonsillectomy in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome. *J. Pediatr.* 2007; 151: 289–292. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.03.015>.
11. Garavello W., Romagnoli M., Gaini R.M. Effectiveness of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome: a randomized study. *J. Pediatr.* 2009; 155: 250–253. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.02.038>.
12. Kuznetsova M.A., Zryachkin N.I., Tsareva Yu.A. et al. The PFAPA syndrome: current paradigm and a clinical case description. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018; 46: 184–193. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-2-184-193>.
13. Kuzmenko N.B., Shcherbina A.Yu. Classification of primary immunodeficiencies as a reflection of modern ideas about their pathogenesis and therapeutic approaches. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2017; 4 (3): 51–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2017-4-3-51-57>.
14. Burlutskaya A.V., Statova A.V., Tril V.E., Zenkina O.Yu. et al. Marshall's Syndrome: A Clinical Case. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2024; 31 (1): 88–98. (In Russ.) <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-1-88-98>.
15. De Jesus A.A., Canna S.W., Liu Y., Goldbach-Mansky R. Molecular mechanisms in genetically defined autoinflammatory diseases: disorders of amplified danger signaling. *Annu Rev Immunol.* 2015; 33: 823–874. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032414-112227>.
16. Masters S.L., Simon A., Aksentijevich I., Kastner D.L. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu Rev immunol.* 2009; 27: 621–668. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.25.022.106.141627>.

17. Lutfullin I.Ya., Salugina S.O., Daminova M.A., Gazizov I.M. A current view of PFAPA syndrome (Marshall syndrome) in children (clinical observation). The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021; 14 (4): 78–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.20969/VSKM.2021>.
18. Dagan E., Gershoni-Baruch R., Khatib I. et al. MEFV, TNF IrA, CARD15 and NLRP3 mutation analysis in PFAPA. Rheumatol Int. 2010; 30 (5): 633–636. <https://doi.org/10.1007/s00296-009-1037-x>.

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

Молотилов Б. А., Козина А. И. — разработка концепции, формальный анализ, подготовка текста — оценка и редактирование.

THE AUTHORS' CONTRIBUTION TO THE WORK

Boris A. Molotilov, Alla I. Kozina — conceptualization, formal analysis, visualization, writing — review & editing.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ

От родителей пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая, а также на использование его клинических и медицинских данных (результатов обследования, наблюдения и терапии) исключительно в научных целях.

CONSENT FOR PUBLICATION

Written voluntary informed consent has been obtained from the patient's parents to publish the description of the clinical case, as well as to use its clinical and medical data (examination results, observation and therapy) exclusively for scientific purposes.



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.