

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ В ПЕДИАТРИИ

№ 2 (65), июнь 2021 г.

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

Официальный печатный орган Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР)

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 Заместитель главного редактора

Ю.С. Смолкин
Н.А. Лян

Главный научный консультант

И.И. Балаболкин

Научный консультант Заместитель научного консультанта

Р.Я. Мешкова
С.С. Масальский

Редакционная коллегия

Э.Б. Белан – Волгоград	Н.В. Малюжинская – Волгоград
Р.А. Беловолова – Ростов-на-Дону	Т.П. Маркова – Москва
О.В. Борисова – Самара	Д.Ш. Мачарадзе – Москва
Е.А. Бородулина – Самара	Н.Б. Мигачёва – Самара
В.А. Булгакова – Москва	Д.Б. Мунблит – Москва, Лондон
А.В. Жестков – Самара	Д.Ю. Овсянников – Москва
О.В. Зайцева – Москва	А.Н. Пампура – Москва
И.Н. Захарова – Москва	Д.В. Печкуров – Самара
А.В. Караулов – Москва	В.А. Ревякина – Москва
И.В. Кондратенко – Москва	Г.И. Смирнова – Москва
Н.Г. Короткий – Москва	Р.Ф. Хакимова – Казань
И.М. Корсунская – Москва	М.А. Хан – Москва
А.В. Кудрявцева – Москва	А.А. Чебуркин – Москва
Л.В. Лусс – Москва	Э.В. Чурюкина – Ростов-на-Дону
Т.Г. Маланичева – Казань	М.А. Шевцов – Санкт-Петербург, Мюнхен
	М. Шурин – Питтсбург

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.



Ассоциация детских аллергологов
и иммунологов России (АДАИР)

Адрес в Интернете: www.adair.ru
E mail: adair@adair.ru

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. Тираж: 5000 экз. Номер подписан в печать: 25.06.2021 г. При перепечатке любых материалов разрешение и ссылка на журнал «Аллергология и Иммунология в Педиатрии» обязательны.

Подписку на журнал «Аллергология и Иммунология в Педиатрии» можно оформить в любом отделении связи на территории России. Подписной индекс издания 47432.

ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY in PEDIATRICS

Volume 65 • Number 2 • June 2021

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

Official journal of the Association of Pediatric Allergists and Immunologists of Russia (APAIR)

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 Associate Editor

Smolkin Yuri S., *Moscow, Russia*
Lyan Natalya A., *Moscow, Russia*

Chief Scientific Consultant

Balabolkin Ivan I., *Moscow, Russia*

Scientific Consultant Deputy Scientific Consultant

Meshkova Raisa Y., *Smolensk, Russia*
Masalskiy Sergey S., *Moscow, Russia*

Editorial Board

Belan Eleonora B., <i>Volgograd, Russia</i>	Macharadze Dali, <i>Moscow, Russia</i>
Belovolova Rozaliya A., <i>Rostov-on-Don, Russia</i>	Malanicheva Tatiana G., <i>Kazan, Russia</i>
Borisova Olga V., <i>Samara, Russia</i>	Maluzhinskaya Natalia V., <i>Volgograd, Russia</i>
Borodulina Elena A., <i>Samara, Russia</i>	Markova Tatiana P., <i>Moscow, Russia</i>
Bulgakova Vilya A., <i>Moscow, Russia</i>	Migacheva Natalya B., <i>Samara, Russia</i>
Cheburkin Andrei A., <i>Moscow, Russia</i>	Munblit Daniil B., <i>Moscow, London</i>
Churyukina Ella V., <i>Rostov-on-Don, Russia</i>	Ovsyannikov Dmitry U., <i>Moscow, Russia</i>
Karaulov Aleksander V., <i>Moscow, Russia</i>	Pampura Alexander N., <i>Moscow, Russia</i>
Khakimova Rezeda F., <i>Kazan, Russia</i>	Pechkurov Dmitry V., <i>Samara, Russia</i>
Khan Maya A., <i>Moscow, Russia</i>	Revyakina Vera A., <i>Moscow, Russia</i>
Kondratenko Irina V., <i>Moscow, Russia</i>	Shevtsov Maxim A., <i>St. Petersburg, Munich</i>
Korotky Nikolay G., <i>Moscow, Russia</i>	Shurin Michael, <i>Pittsburgh, USA</i>
Korsunskaya Irina M., <i>Moscow, Russia</i>	Smirnova Galina I., <i>Moscow, Russia</i>
Kudryavtseva Asya V., <i>Moscow, Russia</i>	Zakharova Irina N., <i>Moscow, Russia</i>
Luss Ludmila V., <i>Moscow, Russia</i>	Zaytseva Olga V., <i>Moscow, Russia</i>
	Zhestkov Aleksander V., <i>Samara, Russia</i>

ОБЗОР

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ <i>К.П. Кузьмичева, Е.И. Малинина, О.А. Рычкова</i>	4
---	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ К БЫТОВЫМ АЛЛЕРГЕНАМ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ В Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ <i>О.В. Трусова, А.В. Камаев, Н.Л. Ляшенко, И.В. Макарова, Е.А. Столярова</i>	11
--	----

АНАЛИЗ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ <i>Р.Я. Мешкова, А.Е. Королева, В.В. Бекезин, О.С. Стунжас, И.Н. Сергеева</i>	19
--	----

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

ОЧЕВИДНЫЕ И НЕОЧЕВИДНЫЕ ПУТИ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ ПРИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ И АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ У ДЕТЕЙ <i>Т.С. Лепешкова, Е.В. Андропова, Л.Р. Закирова</i>	25
--	----

ХОЛИНЕРГИЧЕСКАЯ КРАПИВНИЦА В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА <i>Р.Ф. Хакимова, О.В. Скороходкина, А.Р. Ключарова</i>	31
---	----

REVIEW

THE ISSUE OF THE ALLERGIC DISEASES PREVALENCE AMONG CHILDREN: A CURRENT REVIEW <i>K.P. Kuzmicheva, E.I. Malinina, O.A. Richkova</i>	4
---	---

ORIGINAL ARTICLES

SENSITIZATION TO HOUSEHOLD ALLERGENS IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA AND ALLERGIC RHINITIS IN ST. PETERSBURG <i>O.V. Trusova, A.V. Kamaev, N.L. Lyashenko, I.V. Makarova, E.A. Stolyarova</i>	11
--	----

ANALYSIS OF COMORBID PATHOLOGY IN PRIMARY SCHOOL CHILDREN WITH ALLERGIC RHINITIS <i>R.Ya. Meshkova, A.E. Koroleva, V.V. Bekezin, O.S. Stunzhas, I.N. Sergeeva</i>	19
---	----

MEDICAL CASES

OBVIOUS AND HIDDEN WAYS OF SENSITIZATION FOR CHILDREN WITH FOOD ALLERGIES AND ATOPIC DERMATITIS <i>T.S. Lepeshkova, E.V. Andronova, L.R. Zakirova</i>	25
--	----

CHOLINERGIC URTICARIA IN PEDIATRICIANS' PRACTICE <i>R.F. Khakimova, O.V. Skorokhodkina, A.R. Klucharova</i>	31
--	----

Современный взгляд на проблему распространенности аллергических заболеваний у детей

DOI: 10.24412/2500-1175-2021-2-4-10

К.П. Кузьмичева, Е.И. Малинина, О.А. Рычкова

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень, Россия

Проблема роста распространенности аллергических заболеваний остается крайне актуальной на протяжении последних десятилетий, вследствие того, что данные официальной статистики не отражают истинного положения дел в отношении частоты встречаемости разных аллергических заболеваний. Так, только от бронхиальной астмы (БА) страдает по всему миру более 339 миллионов человек, хотя истинные значения могут быть в несколько раз выше. В настоящее время оценить распространенность БА и других аллергических заболеваний, в частности атопического дерматита (АтД), аллергического ринита (АР), позволяют глобальные популяционные исследования, такие как ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) и GAN (Global Asthma Network). Трудности в эпидемиологическом надзоре, диагностике, лечении и профилактике данных нозологий испытывают большинство стран мира, а в особенности развивающиеся страны, где имеются проблемы с доступностью терапии. Благодаря функционированию программы GAN формируются терапевтические рекомендации в целях снижения глобального бремени аллергопатологии. Цель данной статьи — представить результаты эпидемиологических исследований по распространенности аллергических заболеваний, а также факторы, влияющие на данные показатели в детской популяции.

Ключевые слова: бронхиальная астма, атопический дерматит, аллергический ринит, распространенность.

Для цитирования: Кузьмичева КП, Малинина ЕИ, Рычкова ОА. Современный взгляд на проблему распространенности аллергических заболеваний у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2021; 2 (65): 4–10. <https://doi.org/10.24412/2500-1175-2021-2-4-10>.

The issue of the allergic diseases prevalence among children: a current review

DOI: 10.24412/2500-1175-2021-2-4-10

K.P. Kuzmicheva, E.I. Malinina, O.A. Richkova

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

The problem of upgrowth the allergic diseases prevalence remain extremely relevant over the recent decade, due to the fact that official statistics do not reflect the true state of affairs regarding the frequency of various allergic diseases. Thus, more than 339 million people suffer from bronchial asthma (BA) worldwide, although the true values may be several times higher. Currently, global population studies, such as the International Study of Asthma and Allergies in Childhood — ISAAC, and the Global Asthma Network — GAN, allow us to assess the prevalence of allergic diseases, in particular atopic dermatitis (AtD) and allergic rhinitis (AR). Difficulties in epidemiological surveillance, diagnosis, treatment and prevention of these nosologies are experienced by most countries of the world, and especially developing countries where there are problems with the availability of therapy. Owing to the GAN program, therapeutic recommendations are formed in order to reduce the global burden of allergopathology. The purpose of this article is to present the results of epidemiological studies on the prevalence of allergic diseases, as well as factors affecting these indicators in the child population.

Key words: bronchial asthma, atopic dermatitis, allergic rhinitis, prevalence.

For citation: Kuzmicheva KP, Malinina EI, Richkova OA. The issue of the allergic diseases prevalence among children: a current review. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2021; 2 (65): 4–10. <https://doi.org/10.24412/2500-1175-2021-2-4-10>.

Для корреспонденции:

Кузьмичева Ксения Павловна, аспирант кафедры детских болезней лечебного факультета с курсом иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России
ORCID ID: 0000-0003-2014-4709

Адрес: Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54
E-mail: ksyu-sidorova@list.ru

For correspondence:

Kseniya P. Kuzmicheva, postgraduate student at the Children' Diseases with course of immunology and allergology Department of the Faculty of General Medicine, Tyumen State Medical University
ORCID ID: 0000-0003-2014-4709

Address: Odesskaya Str., 54, 625023, Tyumen, Russia
E-mail: ksyu-sidorova@list.ru

ВВЕДЕНИЕ

Во второй половине XX века произошел бурный подъем аллергических заболеваний, в частности аллергического ринита (АР) и бронхиальной астмы (БА), особенно в детской популяции, что сформировало представление об аллергии как «эпидемии» или «пандемии» XX века [1]. Так, в Российской Федерации, только по данным официальной статистики, за период с 1998 по 2003 г. абсолютное число детей до 15 лет с аллергическими болезнями увеличилось более чем в 2,8 раза, а подростков (15–17 лет) — в 3,6 раза [2]. Тем самым выводятся аллергические заболевания на одно из первых мест по распространенности среди хронических заболеваний у детей и подростков. По данным ВОЗ, аллергопатология, именуемая как «неинфекционная эпидемия», наносит стойкий вред здоровью, влечет за собой социально-экономическое бремя для общества и государства [3]. Экономическое бремя болезни — это понятие, которое включает в себя расходы на медицинские услуги, медикаменты, визиты к врачу (прямые расходы), а также расходы для общества из-за потерь, связанных с производительностью труда (косвенные расходы).

Высокий рост распространенности аллергических заболеваний не может быть объяснен только изменениями в генетических факторах, свой негативный вклад вносит и окружающая среда, согласно мировым эпидемиологическим данным. К факторам окружающей среды относят: улучшение гигиены, ликвидацию большинства глистно-паразитарных инвазий, изменения в системах отопления жилищ и вентиляции, а также рацион питания, образ жизни, снижение физической активности людей. Отсутствие полного понимания возможной роли эпигенетических изменений в развитии аллергических заболеваний и аллергических фенотипов, а также ее эпидемиология, бесспорно, требует дальнейшего изучения в рамках современных медицинских исследований в педиатрии [4].

ТЕОРИЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Наиболее популярной теорией возникновения аллергических заболеваний остается гигиеническая, которая впервые была предложена в 1989 году [5]. Предпосылками ее становления стали изменения в гигиене быта (длительная изоляция в помещении, повышение температуры в жилище,

почти повсеместное применение настенных и половых ковровых покрытий) и образе жизни жителей североευропейских городов [1]. В пользу данной теории свидетельствуют результаты наблюдения за британскими семьями, имеющими более одного ребенка, где показатели аллергических заболеваний у младших детей были ниже в сравнении с семьями с одним ребенком [5]. В подтверждение британские исследователи обнаружили, что аллергическая сенсibilизация у детей младшего возраста была менее выражена, если родители «чистили» пустышки, используемые в младенчестве, обсасывая их, по сравнению с другими методами, такими как полоскание соски в воде [6]. Канадские исследователи, изучая когорту детей раннего возраста, страдающих атопическим дерматитом (АтД) или эпизодами свистящего дыхания, пришли к выводу о скудности микробиоты слизистых у детей данной группы [7]. Выше описанные факты не могли объяснить рост аллергопатологии только генетической предрасположенностью. Поэтому по всему миру проводятся эпидемиологические исследования по вопросам взаимодействия генов и факторов окружающей среды — эта сложная модель взаимодействия оказалась весьма противоречивой [8].

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ДЕТСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Нужно отметить, что истинная распространенность аллергических заболеваний не только в России, но и в других странах значительно превышает показатели официальной статистики, что подтверждает масштабное эпидемиологическое исследование «Международное исследование астмы и аллергии у детей» (International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)), в основе которого лежала стандартизированная методология, рекомендованная и одобренная ВОЗ, согласно которой имеются существенные различия в частоте встречаемости аллергических заболеваний не только между странами, но и между регионами в одной стране [9]. Так, например, астмоподобные симптомы среди респондентов 6–7-летнего возраста варьируют от 2,4 до 37,6%, имея минимальные показатели в Индии, Индонезии и максимальные — в Австралии, Бразилии. В свою очередь, у школьников 13–14 лет колебания

распространенности астмоподобных симптомов составили от 0,8 до 32,6%, показывая низкие цифры в Китае и Индии, тогда как в Австралии, Бразилии, Новой Зеландии, Ирландии и Соединенном Королевстве Великобритании отмечались более высокие цифры. Высокий уровень распространенности симптомов астмы отмечается в англоговорящих странах, отражая общую тенденцию роста распространенности в более развитых, богатых странах Западной Европы, что, вероятно, связано с воздействием различных факторов риска, например диеты. Но в отдельных странах люди из более низких социально-экономических слоев чаще страдают астмой, как это ни парадоксально [10].

В Российской Федерации программа ISAAC по изучению распространенности аллергических заболеваний проводилась именно в два этапа только в нескольких городах: Москве (1993–2002), Новосибирске (1996–2002) и Томске (2000–2007), в которых также наблюдались общемировые тренды [11]. Но даже согласно данным официальной статистики, цифры неутешительные: так, по данным Департамента мониторинга анализа и стратегического развития здравоохранения МЗ РФ, в 2017 году в России было зарегистрировано 262 793 ребенка с БА или 1028,6 случая БА на 100000 детского населения до 14 лет [12].

В продолжение изучения вопросов эпидемиологии аллергических заболеваний был создан проект на основе союза двух других организаций «Международного исследования распространенности аллергии и астмы у детей» (International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)) и «Международного союза по борьбе с туберкулезом и болезнями легких» (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD)), целью которого является снижение смертности от БА и уменьшения социально-экономического ущерба от аллергопатологии. По данным «Global Asthma Report 2018», около 1150 человек умирает от БА ежедневно во всем мире, для сравнения: малярия, как более опасное заболевание, убивает около 1175 человек в день [13]. За последние полвека отмечается два отчетливых пика смертности от БА в странах с более высоким уровнем дохода среди пациентов от 5 до 34 лет. Первый (середина и конец 1960-х годов), вероятно, связан с использованием изопреналиновых инга-

ляторов, которые оказывали токсическое действие на сердце во время острых приступов астмы. Второй (середина 1980-х годов) связан с широким применением фенотерола, обладающего кардиотоксичностью. Несмотря на снижение показателей смертности от БА во многих странах с высоким уровнем дохода, имеются данные о чрезмерном использовании бронхолитиков короткого и длительного действия, что ухудшает прогноз течения заболевания. На данный момент времени риск умереть от БА минимальный в развитых странах, тогда как в развивающихся странах Африканского континента, где отсутствует доступность медицинской помощи, показатели смертности остаются на высоких цифрах. С начала 2000-х отмечается 50%-е снижение смертности от БА в возрастной группе 5–34 лет. Тем не менее при правильном диагнозе и лечении можно предотвратить еще большее число летальных исходов [14]. БА занимает 15-е место в рейтинге причин инвалидизации пациентов, по данным GBD (Global Burden of Disease) 2013 года, вследствие отсутствия оптимальной терапии [15].

Самым частым хроническим заболеванием в детском возрасте, помимо БА, является АР. Его распространенность значительно варьируется в различных регионах мира, при этом в одних странах отмечается рост, а в других — снижение числа заболевших. Между тем эта патология значительно снижает качество жизни детей, требует высоких затрат на лечение, а также служит наиболее значимым фактором риска формирования бронхиальной астмы. По данным исследования ISAAC (2009 г.), средний показатель распространенности аллергического ринита у детей в возрасте 13–14 лет составляет 31,7%, максимальный показатель зафиксирован в Парагвае — 45,1%, минимальный — в Грузии и Латвии (4,5%) [16]. Средняя общая распространенность симптомов АР у подростков 13–14 лет составила 14,6%, а у детей 6–7 лет — 8,5%. Текущие симптомы риноконъюнктивита имеют глобальные различия в распространенности в странах с разным уровнем дохода, выявлено, что наиболее тяжелые симптомы АР встречаются в странах с низким уровнем дохода населения [17]. О высоком уровне распространенности АР (9%) также свидетельствует перекрестное исследование 33 378 семей, проведенное в 9 странах тихоокеанского региона «Аллергия в тихоокеанском регионе» (The Allergies in Asia-Pacific Study, AIAP) [18].

Не стоит забывать о таком хроническом воспалительном заболевании кожи с ранним дебютом и рецидивирующим течением, как атопический дерматит (АтД), который является самым ранним проявлением атопии в детском возрасте и медико-социальной проблемой во всем мире [19]. По данным ISAAC, средняя распространенность симптомов АтД у детей в возрасте 6–7 лет составила 7,9%, а в возрасте 13–14 лет — 7,3%, имея тенденцию к увеличению распространенности как в развитых странах, так и в странах с низким социально-экономическим уровнем жизни [20]. Показатели, полученные в единичных эпидемиологических исследованиях в отдельных регионах России, значительно превосходят данные официальной статистики, однако оценить реальную распространенность АтД в различных регионах оказывается затруднительным в связи с отсутствием масштабных эпидемиологических исследований. Все больше данных в научной литературе свидетельствуют о том, что АтД оказывает серьезное негативное влияние на качество жизни пациентов и их семей [21]. Анализ заболеваемости АтД в РФ, по официальным данным за период 2005–2009 гг., установил рост общей заболеваемости среди детей до 14 лет (в 2009 г. изменение показателя составило +9,66%), так же как и выявленный рост числа детей 0–14 лет с впервые установленным диагнозом АтД (динамика интенсивного показателя составила +16,01%). Согласно данным Федерального статистического наблюдения, в 2014 году в Российской Федерации распространенность АтД составила 1709,7 случаев на 100000 детского населения (в возрастной группе 0–14 лет) и 1148,3 случаев на 100000 подростков (в возрасте 15–17 лет). Почти у половины детей с АтД в последующем присоединяются респираторная аллергия [22]. Установлено, что у пациентов с АтД сенсibilизация к пище варьируется от 30% до 80%, но фактическая частота подтвержденной пищевой аллергии намного ниже [23, 24]. Основные эпидемиологические исследования, посвященные распространенности АтД, сконцентрированы на изучении старших возрастных групп, тогда как дети более раннего возраста имеют анатомо-физиологические особенности, предрасполагающие к кожным проявлениям атопии. Немногочисленные опубликованные исследования, проведенные в странах Западной Европы и Центральной Америке, свидетельствуют о выраженной вариабельности данного

показателя: 10,6% — в Испании, 28,2% — в Гондурасе, 11–15% — в США. Отягощенный наследственный анамнез по аллергическим заболеваниям увеличивал риск развития у младенцев АтД, тогда как пол, размер семьи, грудное вскармливание и социально-экономический статус семьи не оказывали достоверного влияния на заболеваемость АтД [25]. В подавляющем большинстве случаев атопический дерматит начинается в возрасте до пяти лет, имеет персистирующее течение и диагностируется примерно у 50% пациентов [26].

ОКРУЖАЮЩАЯ СРЕДА И БЫТ

Доказано, что БА — это полигенное заболевание, более 100 генов участвует в ее развитии, однако имеет место взаимодействие между генами и факторами окружающей среды, такими как табачный дым и металлы, которые, влияя на экспрессию метилтрансфераз ДНК, могут изменять иммунный ответ на аллергены [27]. В современном мире загрязнение воздуха помещений продуктами стирания (например, NO₂, макрочастицы) может быть результатом использования газовых приборов, печей, каминов [28]. Организм ребенка подвергается воздействию сотен тысяч антигенов, среди которых есть и разнообразные химические вещества, входящие в состав различных предметов обихода и продуктов питания. Например, фталаты — это химические вещества, которые делают пластик и винил более мягкими и эластичными. Эти химические вещества встречаются в широком спектре потребительских товаров, хотя их использование в производстве пустышек и зубных изделий было запрещено в Соединенных Штатах еще в 1999 г. [29].

Помимо проживания ребенка в городских условиях, большинство детей также с младенчества посещает и сельскую местность и знакомится с животными, находящимися там. С одной стороны, контакт с сельскохозяйственными животными, особенно в раннем возрасте, негативно сказывается на развитии аллергических заболеваний, данный факт подтверждается многочисленными международными исследованиями [30–32]. С другой стороны, дети, проживающие в сельской местности физически активны, с низким средним содержанием жира в организме и, как правило, мало времени проводят в помещении, кроме того, имеют высокий общий сывороточный IgE, что соответствует

высокой частоте паразитарных инфекций, которые оказывают протективный эффект [33, 34].

Не стоит забывать о вирусиндуцированной БА: вирусные и бактериальные респираторные инфекции являются хорошо известными причинами обострения астмы у детей и взрослых [35, 36]. Остается неясным, являются ли респираторные инфекции причиной астмы, маркером восприимчивости к астме или протективным фактором [37].

В многочисленных исследованиях подтвержден факт негативного влияния как пренатального использования ацетаминофена, так и постнатального на первом году жизни. Пренатальное использование ацетаминофена ассоциировалось с повышенным риском развития астмы в возрасте от 3 до 5 лет, но не в возрасте от 7 до 10 лет. Выявлена дозозависимая связь в использовании ацетаминофена в отношении развития симптомов БА (ОШ 1,61 [95% ДИ 1,46–1,77] и (или) 3,23 [95% ДИ 2,91–3,60] для среднего и высокого употребления и отсутствия применения соответственно) [38, 39].

Следующим важным фактором, повышающим вероятность развития БА у детей в раннем детском возрасте, является плохой контроль материнской астмы во время беременности. Данный вывод основан на результатах проспективного популяционного когортного исследования, результаты которого опубликованы были в 2017 г. [40]. Оперативное родоразрешение — интранатальный фактор риска развития БА, вследствие отсутствия ранней иммунной модуляции, что является расширением гигиенической теории, согласно которой перинатальное воздействие микроорганизмов при прохождении через родовый канал влияет на раннюю иммунную модуляцию [41].

Несмотря на всю пользу грудного вскармливания, протективная функция в отношении аллергических заболеваний остается дискуссионной, особенно в отношении АР и экземы [42]. Исключительно грудное вскармливание в первые четыре месяца жизни может снизить риск аллергии на коровье молоко в раннем детстве [42].

Важная проблема современности — гиподинамия и малое время, которое уделяется прогулкам на улице среди детей любого возраста. Начиная с середины 1950-х годов и в последующие пятнадцать лет просмотр телевизионных программ заменил детям прогулки и подвижные игры на свежем воздухе, что способствовало как росту ожирения у детей, так и бронхиальной астмы, рассматривая ожирение одним из факторов риска бронхиальной астмы [43]. Доказано, что у подростков с астмой наблюдается более высокий уровень АТД, чем у детей без астмы [44].

Но несмотря на внедрение национальных программ диагностики и лечения основных аллергических заболеваний, показатель заболеваемости данными нозологиями среди детей от 0–14 лет неуклонно растет и остается на высоких цифрах, что требует дальнейшей актуализации и совершенствования знаний в этой области.

ВЫВОДЫ:

1. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о неуклонном росте распространенности аллергических заболеваний.
2. Важно понимать, что гигиеническая теория не полностью объясняет высокую распространенность аллергических заболеваний у детей.
3. Необходимо акцентировать фокус внимания на эпигенетических изменениях, а также на взаимодействии генов и факторов окружающей среды.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Platts-Mills T.A. How environment affects patients with allergic disease: indoor allergens and asthma // *Ann Allergy*. 1994; 72(4): p. 381. doi: 10.1016/j.jaci.2015.03.048
2. Кубанова А.А., Лесная И.Н., Мелехина Л.Е. и др. Анализ эпидемиологической ситуации и динамики заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, и дерматозами на территории Российской Федерации // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2010; 5: с. 4–21. [Kubanova A.A., Lesnaya I.N., Melekhina L.Ye. i dr. Analysis of the epidemiological situation and dynamics of STD and dermatosis morbidity in the territory of the Russian Federation // *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2010; 5: s. 4–21. (In Russ)]. doi:10.25208/vdv913
3. G.A. Network. *The Global Asthma Report Asthma affects*. 2018: p. 12–22.

4. Bégin P., Nadeau K.C. Epigenetic regulation of asthma and allergic disease // *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*. 2014; 1–12. doi: 10.1186/1710-1492-10-27
5. Strachan D.P. Hay fever, hygiene, and household size // *Br Med J*. 1989; 99: p. 1259–1260. doi: 10.1136/bmj.299.6710.1259
6. Hesselmar B., Sjöberg F., Saalman R. et al. Pacifier cleaning practices and risk of allergy development // *Pediatrics*. 2013; 131(6): p. 1829–1837. doi: 10.1542/peds.2012-3345
7. Arrieta M.C., Stiemsma L.T., Dimitriu P.A. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma // *Sci Transl Med*. 2015; 7(307): ra152. doi: 10.1126/scitranslmed.aab2271
8. Kobayashi Y., Bossley C., Gupta A. et al. Passive Smoking Impairs Histone // *Chest*. 2014; 2(February): p. 305–312. doi: 10.1378/chest.13-0835
9. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *The Lancet* (London, England). 1998; 351: p. 1225–1232. doi: doi.org/10.1016/S0140-6736(97)07302-9
10. Wang D., Xiao W., Ma D. et al. Cross-sectional epidemiological survey of asthma in Jinan, China // *Respirology*. 2013; 18: p. 313–322. doi: 10.1111/resp.12005
11. Камалтынова Е.М., Деев И.А., Белоногова Е.Г. Сравнительная эпидемиологическая характеристика бронхиальной астмы по данным программы «Международное исследование астмы и аллергии у детей» (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) // *Бюллетень Сибирской Медицины*. 2009, 8(4): с. 92–97. [Kamaltynova E.M., Deev I.A., Belonogova E.G. Sravnitel'naya epidemiologicheskaya harakteristika bronhial'noj astmy po dannym programmy «Mezhdunarodnoe issledovanie astmy i allergii u detej» (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) // *Byulleten' Sibirskoj Mediciny*. 2009, 8(4): с.92–97. (In Russ.)]. doi:10.20538/1682-0363-2009-4-92-97
12. Зайцева С.В., Зайцева О.В., Локишина Э.Э., Застрожина А.К., Муртазаева О.А. Тяжелая бронхиальная астма у детей // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2019; 58(3): с. 4–14. [Zajceva S.V., Zajceva O.V., Lokshina E.E., Zastrozhina A.K., Murtazaeva O.A. Tyazelaya bronhial'naya astma u detej // *Allergologiya i immunologiya v pediatrii*. 2019; 58(3): с. 4–14. (In Russ)]. doi: 10.24411/2500-1175-2019-00011
13. Bousquet J., Mantzouranis E., Crus A.A. et al. Workshop summary uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: Document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma // *Allergy Clin Immunol*. 2010; 126(5): p. 926–938. doi: 10.1016/j.jaci.2010.07.019
14. G.A. Network. The Global Asthma Report Asthma may affect as many as. 2014.
15. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Bu. *The Lancet*. 2015; 386(9995): p. 743–800. doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60692-4
16. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Кубанова А.А. и др. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии // *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15(3): с. 279–294. [Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A., Kubanova A.A. i dr. Atopicheskij dermatit u detej: sovremennye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i terapii // *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2016; 15(3): с. 279–294. (In Russ.)]. doi.org/10.15690/vsp.v15i3.1566
17. Katelaris C.H., Lee B.W., Potter P.C. et al. Prevalence and diversity rhinitis in regions of the world beyond Europe and North America // *Clin Exp Allergy*. 2012; 42(2): p. 186–207. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03891.x
18. Katelaris C., Lai K.W., Rhee C.S. et al. Nasal allergies in the Asia-Pacific population: results from the allergies in Asia-Pacific survey // *Am J Rhinol Allergy*. 2011; 25(5): p. 3–15. doi: 10.2500/ajra.2011.25.3674
19. Brain M. Filaggrin mutations strongly predispose to early-onset and extrinsic atopic dermatitis // *J Invest Dermatol*. 2007; 127(3): p. 724–726. doi: 10.1038/sj.jid.5700630
20. Mallol J., Crane J., Mutius E. et al. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis // *Allergol Immunopathologia*. 2013; 41(2): p. 73–85. doi: 10.1016/j.aller.2012.03.001
21. Альбанова В.И., Пампура А.Н. Атопический дерматит. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. С. 128. [Al'banova V.I., Pampura A.N. Atopicheskii dermatit. — Moskva: GEHOTAR-Media, 2016. S. 128. (In Russ)].
22. Somanunt S., Chinratanapisit S., Pacharn P. et al. The natural history of atopic dermatitis and its association with Atopic March // *Asian Pacific J Allergy Immunol*. 2017; 35(3): p. 137–143. doi: 10.12932/AP0825

23. Eller E., Kjaer H.F., Host A. et al. Food allergy and food sensitization in early childhood: results from the DARC cohort // *Allergy*. 2009; 64(7): p. 1023–1029. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.01952.x
24. Kvenshagen B., Jacobsen M. Atopic dermatitis in premature and term children // *Arch Dis Child*. 2009; 94: p. 202–225. doi: 10.1136/adc.2008.142869
25. Shaw T.E., Currie G.P., Koudelka C.W. et al. Eczema prevalence in the United States: data from the 2003 // *Natl Surv Child Heal J Invest Dermatol*. 2011; 131(1): p. 67–73. doi: 10.1038/jid.2010.251
26. Mortz C.G., Andersen K.E., Dellgren C. et al. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities // *Allergy*. 2015; 70(7): p. 836–845. doi: 10.1111/all.12619
27. Liu F., Killian J.K., Yang M. et al. Epigenomic alterations and gene expression profiles in respiratory epithelia exposed to cigarette smoke condensate. 2010; (May): p. 3650–3664. doi: 10.1038/onc.2010.129
28. Belanger K., Gent J.F., Triche E.W. et al. Association of Indoor Nitrogen Dioxide Exposure with Respiratory Symptoms in Children with Asthma // *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173: p. 297–303. doi: 10.1164/rccm.200408-1123OC
29. Gascon M., Casas M., Morales E. et al. Prenatal exposure to bisphenol A and phthalates and childhood respiratory tract infections and allergy // *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Feb; 135(2): p. 370–378. doi: 10.1016/j.jaci.2014.09.030
30. Hanrahan J.P., Tager I.B., Segal M.R. et al. The effect of maternal smoking during pregnancy on early infant lung function // *Am Rev Respir Dis*. 1992; 145(5): p. 1129–1135. doi: 10.1164/ajrccm/145.5.1129
31. Braun-Fahrländer C., Riedler J., Herz U. et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children // *N Engl J Med*. 2002; 347(12): p. 869–877. doi: 10.1056/NEJMoa020057
32. Fall T., Lundholm C., Örtqvist A.K. et al. Early exposure to dogs and farm animals and the risk of childhood asthma // *JAMA Pediatr*. 2015; 169(11): p. 169:e153219. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.3219
33. Yemaneberhan H., Bekele Z., Venn A. et al. Prevalence of wheeze and asthma and relation to atopy in urban and rural Ethiopia. *The Lancet*. 1997; 350(9071): p. 85–90. doi: 10.1016/S0140-6736(97)01151-3
34. Perzanowski M.S., Ng'ang'a L.W., Carter M.C. et al. Atopy, asthma, and antibodies to *Ascaris* among rural and urban children in Kenya // *J Pediatr*. 2002; 140(5): p. 582–588. doi: 10.1067/mpd.2002.122937
35. Duchén K., Casas R., Fagerås-Böttcher M. et al. Human milk polyunsaturated long-chain fatty acids and secretory immunoglobulin A antibodies and early childhood allergy // *Pediatr Allergy Immunol*. 2000; 11(1): p. 29–39. doi: 10.1034/j.1399-3038.2000.00052.x
36. Dennison B., Erb T., Jenkins P. Television Viewing and Television in Bedroom Associated With Overweight Risk Among Low-Income Preschool Children // *Pediatrics*. 2002; 109(6): p. 1028–1035. doi: 10.1542/peds.109.6.1028
37. Platts-Mills T., Sporik R., Chapman M. et al. The role of domestic allergens. 1999; 206: p. 173–185. doi: 10.1002/9780470515334.ch11
38. Beasley R., Clayton T., Crane J. et al. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6–7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme // *The Lancet*. 2008; 372(9643): p. 1039–1048. doi: 10.26444/aaem/86336
39. Beasley R.W., Clayton T.O., Crane J. et al. Acetaminophen Use and Risk of Asthma, Rhinoconjunctivitis, and Eczema in Adolescents International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011; 183(2): p. 171–178. doi: 10.1164/rccm.201005-0757OC
40. Wright R.J. Asthma and lower airway disease Maternal asthma severity and control during pregnancy and risk of offspring asthma // *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141(3): p. 886–892. doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.016
41. Sevelsted A., Stokholm J., Bisgaard H. Risk of Asthma from Cesarean Delivery Depends on Membrane Rupture // *J Pediatr*. 2016; 171: p. 38–42.e4. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.12.066
42. Kramer M.S., Matush L., Vamilovich I. et al. Effect of prolonged and exclusive breast feeding on risk of allergy and asthma: cluster randomised trial // *BMJ*. 2007; 335: p. 815. doi: 10.1136/bmj.39304.464016.AE
43. Egan K.B., Ettinger A.S., Bracken M.B. Childhood body mass index and subsequent physician-diagnosed asthma: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies // *BMC Pediatr*. 2013; 13: p. 121. doi: 10.1186/1471-2431-13-121
44. Naldi L., Parazzini F., Gallus S. et al. Prevalence of Atopic Dermatitis in Italian Schoolchildren: Factors Affecting its Variation // *Acta Derm Venereol*. 2009; 89: p. 122–125. doi: 10.2340/00015555-0591

Сенсибилизация к бытовым аллергенам у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом в г. Санкт-Петербурге

DOI: 10.24412/2500-1175-2021-2-11-18

О.В. Трусова¹, А.В. Камаев¹, Н.Л. Ляшенко¹, И.В. Макарова¹, Е.А. Столярова²

¹ ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия;

² ООО «АВА-ПЕТЕР», клиника «Скандинавия», г. Санкт-Петербург, Россия

Локальные исследования спектра бытовой сенсибилизации у пациентов востребованы и имеют практическую ценность.

Цель исследования: изучить спектр бытовой сенсибилизации у детей с аллергическим ринитом (АР) и бронхиальной астмой (БА) в Санкт-Петербурге, в сопоставлении с основными клиническими данными.

Материалы и методы. В исследование включено 360 пациентов с бытовой аллергией, 216 мальчиков, 144 девочки, в возрасте от 5 до 17,9 года (средний возраст $9,13 \pm 3,41$ года). Кожные аллергологические пробы (прик-тест на передней поверхности предплечья) водно-солевыми экстрактами (АО «Биомед», Россия) проводили и оценивали по стандартной методике с аллергенами: домашняя пыль, *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, кошка, собака, лошадь, перо подушки. Считали пробу положительной при максимальном диаметре волдыря ≥ 3 мм через 15 минут после нанесения прика. Результаты. В структуре бытовой сенсибилизации у детей с АР и БА лидировали аллергены клещей домашней пыли; наиболее часто выявлялась сенсибилизация к *Dermatophagoides farinae* (70,3%) и *Dermatophagoides pteronyssinus* (60,8%), а также к кошке (54,2%) и собаке (52,8%). У детей с БА средней степени тяжести лидировал аллерген кошки, превышая уровень сенсибилизации к клещам домашней пыли. Частоты сенсибилизации к различным аллергенам существенно нарастали с увеличением продолжительности аллергического заболевания.

Выводы. Высокая значимость аллергенов клещей домашней пыли, а также эпидермальных аллергенов у детей с АР и БА круглогодичного течения должна учитываться при планировании аллергологического обследования и лечебных мероприятий.

Ключевые слова: сенсибилизация, бронхиальная астма, аллергический ринит, диагностика, дети.

Для цитирования: Трусова ОВ, Камаев АВ, Ляшенко НЛ, Макарова ИВ, Столярова ЕА. Сенсибилизация к бытовым аллергенам у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом в г. Санкт-Петербурге. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2021; 2 (65): 11–18. <https://doi.org/10.24412/2500-1175-2021-2-11-18>.

Sensitization to household allergens in children with bronchial asthma and allergic rhinitis in St. Petersburg

DOI: 10.24412/2500-1175-2021-2-11-18

O.V. Trusova¹, A.V. Kamaev¹, N.L. Lyashenko¹, I.V. Makarova¹, E.A. Stolyarova²

¹ Pavlov University, St. Petersburg, Russia;

² Scandinavia clinic, St. Petersburg, Russia

Local studies of various types of domestic sensitization in patients are in demand and have practical value.

Objective: to study the spectrum of domestic sensitization in children with allergic rhinitis (AR) and bronchial asthma (BA) in St. Petersburg, in connection with the main clinical data. Materials and methods. The study included 360 patients with perennial allergies, 216 boys, 144 girls, aged 5 to 17.9 years (mean age 9.13 ± 3.41 years). Skin prick tests on the front surface of the forearm with water-salt extracts (joint stock company Biomed, Russia) were carried out and evaluated accor-

Для корреспонденции:

Трусова Ольга Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. ак. Черноруцкого с клиникой ПСПбГМУ им. ак. И.П. Павлова

ORCID ID: 0000-0002-0854-1536

Адрес: 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

E-mail: o-tru@mail.ru

For correspondence:

Olga V. Trusova, PhD, assistant professor, department of Therapy with the course on allergy and immunology, Pavlov University

ORCID ID: 0000-0002-0854-1536

Address: 6-8 L'va Tolstogo Street, 197022, St. Petersburg, Russia

E-mail: o-tru@mail.ru

ding to the standard method with allergens: house dust, *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, cat, dog, horse, pillow feather. The test was considered positive with a maximum wheal diameter of ≥ 3 mm 15 min. after application.

Results. In the structure of domestic sensitization in children with AR and BA, house dust mite allergens were in the lead; the most common sensitization was to *D. farinae* (70.3%) and *D. pteronyssinus* (60.8%), as well as to a cat (54.2%) and a dog (52.8%). In children with moderate asthma, the cat allergen was in the lead, exceeding the level of sensitization to house dust mites. The frequency of sensitization to various allergens increased significantly with the increase in the allergic disease duration.

Conclusion. The high significance of house dust mite allergens, as well as epidermal allergens in children with perennial AR and BA, should be taken into account when planning allergological evaluation and treatment measures..

Key words: sensitization, bronchial asthma, allergic rhinitis, diagnostics, children.

For citation: Trusova OV, Kamaev AV, Lyashenko NL, Makarova IV, Stolyarova EA. Sensitization to household allergens in children with bronchial asthma and allergic rhinitis in St. Petersburg. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2021; 2 (65): 11–18. <https://doi.org/10.24412/2500-1175-2021-2-11-18>.

ВВЕДЕНИЕ

У больных аллергическими заболеваниями дыхательных путей возможны различные паттерны сенсibilизации к аллергенам, в зависимости от региона проживания, климата, нозологии. Межпопуляционные различия касаются в первую очередь пыльцевых аллергенов, но также затрагивают и бытовые аллергены. Так, исследования показывают, что распространенность и видовой состав клещей домашней пыли (КДП) и вместе с ними частота сенсibilизации и клиническая значимость при различных аллергических заболеваниях различны в разных местностях в зависимости от климата, географической широты местности и высоты над уровнем моря, стиля жизни населения и ряда других факторов [1].

Знание типичных спектров сенсibilизации в регионе оказывает влияние на ведение пациентов, в том числе позволяет рационально планировать аллергообследование пациента. В частности, при проведении кожных аллергологических проб (КАП), являющихся стандартом аллергологической диагностики, целесообразно начинать с минимального набора обследования и не использовать для диагностики аллергены, реакция на которые у пациента маловероятна (для снижения как затрат на обследование, так и степени дискомфорта для пациента) [2]. КАП, в свою очередь, рекомендованы как валидированный метод оценки частоты сенсibilизации к аллергенам в популяциях [1, 2].

В Практическом европейском руководстве по КАП [3] рекомендуется для использования в рутинной практике ограниченный набор аллергенов, который в большинстве случаев позволяет решить поставленные задачи обследования: из

бытовых аллергенов в этот набор вошли клещи домашней пыли двух видов: *D. pteronyssinus* и *D. farinae*, кошка, собака, таракан и плесень рода *Alternaria*.

Прямой перенос международных рекомендаций в локальные условия невозможен. Роль тех или иных аллергенов в провокации обострений бронхиальной астмы (БА) и аллергического ринита (АР) может различаться даже у жителей одного региона, в том числе в зависимости от возраста пациентов. Кроме того, вероятны изменения спектров сенсibilизации у населения одного и того же региона с ходом лет.

В исследовании И.М. Гайдук и соавт., 2012 г., у школьников Санкт-Петербурга в возрасте 7–8 лет с бытовым АР выявлена сенсibilизация преимущественно к домашней пыли (66%), реже сенсibilизация к КДП (28–34%), кошке (30%), собаке (23%), лошади (3%). У детей в возрасте 13–14 лет с бытовым АР сенсibilизация к домашней пыли подтверждена в 81% случаев, к КДП в 72–78%, кошке в 15%, собаке в 11%, лошади в 34% случаев [4], показана ведущая роль аллергенов домашней пыли и КДП.

Таким образом, локальные исследования частоты различных видов бытовой сенсibilизации у пациентов востребованы и имеют практическую ценность.

Цель исследования: изучить спектр бытовой сенсibilизации у детей с АР и БА в Санкт-Петербурге в сопоставлении с основными клиническими данными.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено в 5 детских аллергологических кабинетах г. Санкт-Петербурга (глав-

ный внештатный детский аллерголог — к.м.н., доцент И.В. Макарова).

В исследование включали последовательно всех обратившихся для аллергологического обследования пациентов, не имеющих критериев исключения. Методика сбора материала включала заполнение разработанной формализованной истории болезни (ФИБ), содержащей паспортную часть, анамнестическую часть с детализированными жалобами, результаты КАП с бытовыми аллергенами.

Устанавливали диагнозы АР, БА и определяли степень тяжести заболевания согласно клиническим рекомендациям [5, 6, 7].

У детей с установленным диагнозом БА перед постановкой КАП оценивали контроль астмы и проводили спирометрию с пробой с сальбутамолом, по стандартизированной методике, в соответствии с требованиями Европейского респираторного сообщества [8]. Контроль астмы оценивали с использованием вопросника АСТ (для детей в возрасте 12–17 лет) либо АСТ детский (для детей 4–11 лет), согласно рекомендациям [6].

Критерии включения в исследование:

- 1) мальчики и девочки в возрасте от 5 до 17 лет 11 мес. 29 дней;
- 2) подтвержденный аллергологом диагноз АР или АР в сочетании с БА;
- 3) жалобы и характер заболевания, указывающие предположительно на бытовую сенсibilизацию как причину обострений.

Критерии исключения из исследования:

- 1) тяжелое течение БА;
- 2) неконтролируемая БА (при сумме баллов вопросника АСТ, АСТ детский ≤ 19);
- 3) пациенты, у которых, по данным анамнеза и клинической картины заболевания, можно заподозрить изолированную пыльцевую сенсibilизацию.

Критерии допуска пациента к проведению КАП:

- 1) отсутствие противопоказаний к постановке КАП;
- 2) отмена препаратов, искажающих результат КАП, на достаточный срок, в соответствии с клиническими рекомендациями;
- 3) отсутствие острого интеркуррентного заболевания;
- 4) для пациентов с БА: отсутствие нарушений функции внешнего дыхания (в рамках данно-

го исследования, значимые нарушения определяли как ОФВ1/ФЖЕЛ $\leq 85\%$ и/или прирост ОФВ1 в пробе с сальбутамолом $\geq 9\%$).

Критерии исключения результатов КАП из статистического анализа (недостовверные результаты КАП):

- 1) отрицательный контроль ≥ 2 мм;
- 2) и/или положительный контроль (гистамин) < 3 мм.

КАП (прик-тест на передней поверхности предплечья) водно-солевыми экстрактами (АО «Био-мед», Россия) проводили и оценивали по стандартной методике [2, 3]. Использовали набор бытовых аллергенов: домашняя пыль, *D. pteronysinus*, *D. farinae*, кошка, собака, лошадь, перо подушки, а также тест-контрольную жидкость и раствор гистамина 0,01% в качестве негативного и позитивного контроля, соответственно. Считали пробу положительной при максимальном диаметре волдыря ≥ 3 мм через 15 мин. после нанесения прика [2, 3].

Полученные результаты обрабатывались с использованием пакета Statistica for Windows 10.0 (Statsoft Inc., USA). Данные представлены в виде среднего (M) и его стандартной ошибки ($\pm s$), в некоторых случаях в виде медианы (Me) с указанием первого и третьего квартилей [Q25; Q75]. Для оценки различий результатов выборок, учитывая вероятность отклонений от нормальности распределения, использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (U-критерий). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование проведено в период с октября 2017 г. по февраль 2021 г.

В исследование включено 379 детей. Из статистического анализа исключили результаты обследования у 19 детей, имевших отрицательный результат пробы с гистамином (несмотря на адекватно проведенную отмену фармако-препаратов). Положительной пробы с тест-контрольной жидкостью ни в одном случае не отмечено.

Таким образом, в статистический анализ включены результаты обследования 360 пациентов с бытовой аллергией. В исследование включено 216 мальчиков, 144 девочки, в возрасте от 5 до 17,9 года (средний возраст $9,13 \pm 3,41$ года).

Табл. 1. Распределение пациентов, включенных в исследование, по нозологии

Нозология	Возраст пациентов			
	5 лет — 11 лет 11 мес.		12 лет — 17 лет 11 мес.	
	Абс.	%	Абс.	%
АР, легкий изолированный	20	5,6	4	1,1
АР, средней тяжести — тяжелый изолированный	130	36,1	62	17,2
БА, легкое течение в сочетании с АР	64	17,8	20	5,6
БА, средней степени тяжести в сочетании с АР	50	13,8	10	2,8
Итого	264	73,3%	96	26,7%

В том числе в возрасте от 5 до 11 лет 264 детей (73,3%), в возрасте от 12 до 17 лет — 96 детей (26,7%). Распределение пациентов, включенных в исследование, по нозологии представлено в таблице 1.

Проявления АР были у всех пациентов. Наиболее часто пациенты жаловались на заложенность носа (76,4%), ринорею (57,3%), несколько реже — на чихание и зуд носа (39,5 и 36,7%, соответственно) и относительно редко — на глазные симптомы (зуд, слезотечение) — 23,6%.

Пациенты с бытовой сенсibilизацией отмечали определенную сезонность обострений, наиболее часто в конце осени и зимой: в ноябре (77,9% пациентов), декабре (71,6%), феврале (64,6%), реже — весной и осенью; обострения не только осенью-весной, но и в летние месяцы отмечали менее 10% пациентов. У них заболевание носило круглогодичный характер, без ремиссий.

Не все пациенты при сборе жалоб указывали на возможные провоцирующие аллергены. Связь симптомов с нахождением в квартире (ухудше-

ние при возвращении домой с улицы, при длительном пребывании дома) отметили 153 пациента из 360 (42,5%). Прямые реакции на пыль в виде симптомов АР и/или БА при уборке, перестилании постели, нахождении в запыленном помещении, игре на ковре и т.п. отмечали 50 пациентов из 360 (13,9%).

113 пациентов из 360 (31,4%) знали до начала обследования о том, что симптомы провоцирует кошка (собственная или в гостях).

104 пациента из 360 (28,9%) не смогли назвать возможный провоцирующий фактор. По мнению родителей 9 пациентов из 360 (2,5%), единственным провоцирующим обострения фактором являлась респираторная вирусная инфекция.

Результаты КАП. В таблице 2 и на рисунке 1 представлена общая частота сенсibilизации к бытовым аллергенам у детей.

В общей структуре сенсibilизации наибольший удельный вес имеют аллергены клещей домашней пыли (*Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*), а также домаш-

Табл. 2. Частота выявления сенсibilизации к бытовым аллергенам у детей крупного промышленного города с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом

N = 360	Абс.	%
<i>Dermatophagoides farinae</i>	253	70,3
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	219	60,8
Кошка	195	54,2
Собака	190	52,8
Домашняя пыль	181	50,3
Лошадь	41	11,4
Перо подушки	33	9,2

Рис. 1. Структура бытовой сенсibilизации у детей с АР, АР+БА в крупном промышленном городе

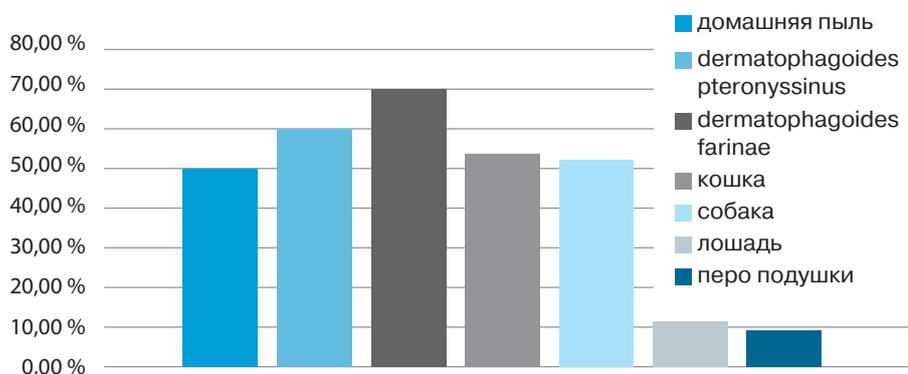


Рис. 2. Частота сенсibilизации к бытовым аллергенам у детей в возрасте 5–17 лет с различной нозологией

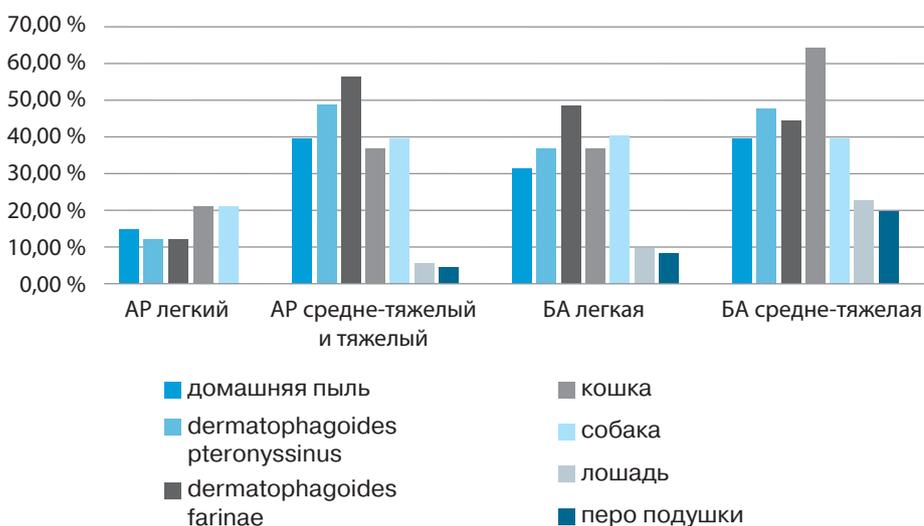
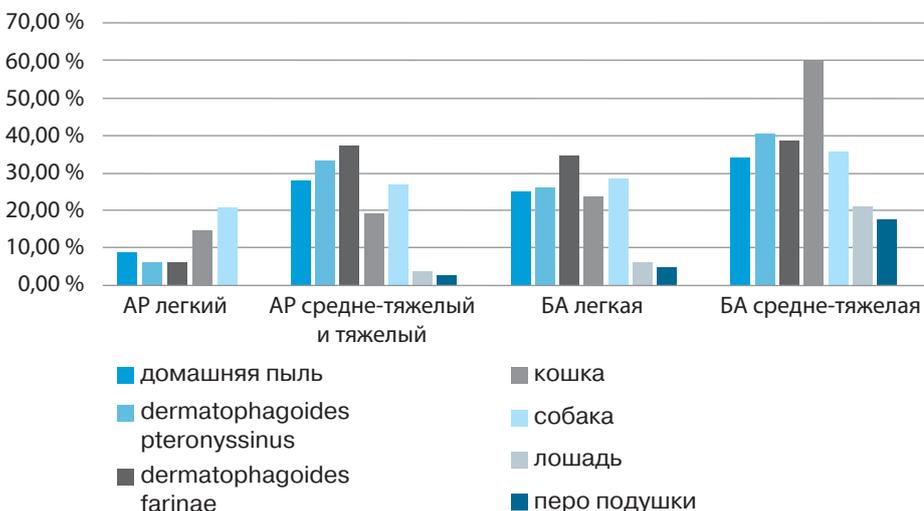


Рис. 3. Частота сенсibilизации к бытовым аллергенам у детей в возрасте 5–11 лет



ная пыль, однако сенсibilизация к эпидермальным аллергенам (кошка, собака) также весьма распространена и выявляется у половины пациентов. Аллергены лошади и пера подушки вызывают сенсibilизацию существенно реже.

Частоты сенсibilизации к бытовым аллергенам в подгруппах по возрастам при различной нозологии представлены на рисунках 2, 3.

Невозможно выделить один превалирующий аллерген в зависимости от нозологии. Аллергены КДП и эпидермальные аллергены кошки и собаки лидируют во всех нозологических группах. Особо выделяется высокий уровень сенсibilизации к кошке, превышающий 60%, у детей со средне-тяжелой БА. Аллергены лошади и пера подушки мало значимы во всех нозологических группах. У детей с легким течением аллергического ринита частоты сенсibilизации ко всем бытовым аллергенам существенно ниже, чем в других группах.

Частота сенсibilизации к различным бытовым аллергенам у детей в возрасте 5–11 лет несколько ниже, но принципиально не отличается от общей группы детей 5–17 лет в данном исследовании. Аллерген кошки лидирует (до 60%) в группе детей со средне-тяжелой БА. Обращает внимание низкая выявляемость всех аллергенов у детей 5–11 лет с легким течением АР, без астмы; в этом случае наиболее часто выявлялась сенсibilизация к аллергенам кошки и собаки.

Частота выявления сенсibilизации к бытовым аллергенам

Табл. 3. Частота выявления сенсibilизации к бытовым аллергенам у детей крупного промышленного города с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом с различной длительностью течения заболевания

	Длительность течения аллергического заболевания				Значимость различий, р
	Менее 5 лет от дебюта АЗ, n = 148		Более 5 лет от дебюта АЗ, n = 212		
	Абс.	%	Абс.	%	
Домашняя пыль	47	31,8	98	46,2	0,01
<i>D. pteronyssinus</i>	53	35,8	102	48,1	0,03
<i>D. farinae</i>	58	39,2	125	58,9	0,009
Кошка	55	37,2	116	54,7	0,012
Собака	58	39,2	73	34,4	0,063
Лошадь	21	14,2	15	7,1	0,18
Перо подушки	13	8,7	9	4,2	0,09
Полисенсibilизация (2 и более положительных КАП)	57	38,5	90	42,5	0,03

у детей с различной длительностью течения аллергического заболевания представлена в таблице 3.

На примере данной таблицы мы видим нарастание частоты сенсibilизации практически в полтора раза при сравнении пациентов с более длительным и более коротким стажем заболевания; важно, что это нарастание не зависит от тяжести заболевания. Статистически значимы различия частот для аллергенов, занимающих основные позиции в частоте сенсibilизации (домашняя пыль, клещи домашней пыли, кошка). Для каждого из этих аллергенов видна отчетливая тенденция к увеличению частоты выявления сенсibilизации с увеличением стажа аллергического заболевания. Такие изменения закономерно приводят к нарастанию частоты встречаемости полисенсibilизированных пациентов.

Практикующему аллергологу важно знать частые и редкие варианты сенсibilизации при той или иной нозологии, для того чтобы максимально эффективно планировать аллергологическое обследование у обратившегося пациента. Уже на стадии планирования обследования необходимо учитывать, что выявление причинно-значимого аллергена для пациента может стать поворотным моментом всей его жизни, потому что приведет к назначению аллерген-специфических мер по лечению, а именно элиминации причинного аллергена (если это возможно) и/или аллерген-специфической иммунотерапии.

До начала обследования лишь немногие пациенты могли предположить «виновные» аллерги-

ны либо видели связи симптоматики с определенной деятельностью и пребыванием дома либо в запыленном помещении, с контактом с домашними животными.

В целом при проведении аллерго-обследования методом КАП у детей, обратившихся с жалобами на бытовую, несезонную аллергию в форме АР или АР в сочетании с БА, в 71,5% случаев удалось получить информацию о характере сенсibilизации. Из 379 случаев в 19 (5%) получены нечитабельные пробы (отрицательный гистамин), у 89 пациентов (23,5%) все поставленные пробы были отрицательными, и в 271 случае (71,5%) получены положительные пробы с бытовыми аллергенами.

Таким образом, количество случаев недостоверных КАП (отрицательного гистамина) в целом невелико. Обращает внимание группа пациентов, у которых методом КАП сенсibilизация не была выявлена при наличии жалоб и клинических проявлений аллергического заболевания респираторного тракта. В этих случаях следует рассмотреть возможность сенсibilизации к более редким аллергенам, не вошедшим в стандартный набор для обследования, запланировать альтернативный способ обследования — например, исследование содержания специфического IgE сыворотки крови. У детей младшего возраста и/или у пациентов с недавним дебютом заболевания следует учитывать вероятность становления кожной чувствительности со временем, поэтому им показано повторное обследование методом КАП через 12–18 месяцев.

У детей, давших положительные кожные пробы с бытовыми аллергенами, выявлены следующие особенности сенсibilизации (см. рис. 1):

- 1) Наименьший удельный вес — у аллергенов лошади и пера подушки;
- 2) Конкурирующие высокие показатели у аллергенов КДП и эпидермальных аллергенов кошки и собаки.

Одну из лидирующих позиций занимает также аллерген домашней пыли. Выявление сенсibilизации к домашней пыли, как к многокомпонентному экстракту, может служить стимулом для дальнейшего уточнения характера сенсibilизации у пациента.

По данным исследований, проведенных в различных городах России, в спектре сенсibilизации у детей с респираторными аллергическими заболеваниями лидируют КДП (составляя не менее 60–70% в спектре сенсibilизации) и домашняя пыль [10, 11]. Таким образом, спектр сенсibilизации у детей Санкт-Петербурга отличается некоторыми особенностями.

Особый интерес представляют различия в частотах сенсibilизации у детей с продолжительностью заболевания менее 5 лет и более 5 лет. Данная находка, вероятно, отражает прогрессивное течение аллергического заболевания с момента дебюта, в том числе расширение спектра сенсibilизации со временем. Таким образом, этот феномен непрямым путем прослеживается именно в детском возрасте.

В исследовании И.М. Гайдук, 2012 г., у детей в Санкт-Петербурге было отмечено, что в старшей возрастной группе (13–14 лет) роль сенсibilизации к аллергенам КДП была практически в 2 раза выше, чем у первоклассников. Зависимость от длительности заболевания в том исследовании не анализировали.

Большой интерес представляют изменения спектров сенсibilизации в популяции с ходом времени. Так, по данным Т.М. Желтиковой и соавт., у жителей Москвы за длительный промежуток времени (с 1989 по 2014 г.) структура бытовой сенсibilизации (у взрослых с респираторными проявлениями аллергии) заметно изменилась: существенно выросла роль аллергенов кошки, собаки. В 1989–1991 гг. КДП уверенно лидировали в спектрах бытовой сенсibilизации (*D. pteronyssinus* — 59%, *D. farinae* — 55%). В 2012–2014 гг.

частота сенсibilизации составила, соответственно, 29 и 30%, таким образом, она уменьшилась, но осталась существенной. Сенсibilизация к кошке за годы исследования возросла с 18 до 64% и заняла лидирующую позицию в структуре бытовой сенсibilизации, сенсibilизация к собаке возросла с 11 до 44%. Авторы подчеркивают, что выявленные изменения во многом объясняются изменениями образа жизни жителей Москвы [9].

Во всех возрастных и нозологических группах настоящего исследования отмечена высокая частота сенсibilизации к эпидермальным аллергенам, в частности к кошке: во всех случаях не ниже половины обследованных пациентов. В подгруппе детей с БА средней степени тяжести аллерген кошки лидировал, составляя до 60% обследованных. В сравнении с данными И.М. Гайдук роль эпидермальных аллергенов собаки и, в особенности, кошки представляется быстро нарастающей, при сопоставлении данных, полученных в одном городе с разницей в 10 лет, на сходной популяции. Необходимо задать вопрос о нарастании значимости сенсibilизации к кошкам и искать объяснения этой находке. Сравнение затрудняют не идентичные популяции пациентов по возрасту и различие в методе кожного тестирования (скарификации vs прик-тесты).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Кожные аллергопробы (прик-тест) со стандартным набором аллергенов — информативный метод обследования, который в 71,5% случаев позволяет выявить причинные аллергены у детей с круглогодичным характером течения АР и АР в сочетании с БА.
2. В спектре сенсibilизации детей с круглогодичной аллергией лидируют аллергены КДП и кошки.
3. У детей с длительностью заболевания более 5 лет сенсibilизация ко всем бытовым аллергенам обнаруживается существенно чаще, чем у детей с недавним дебютом аллергического заболевания.
4. Высокая значимость аллергенов клещей домашней пыли, а также эпидермальных аллергенов у детей с АР и БА круглогодичного течения должна учитываться при планировании аллергологического обследования и лечебных мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bousquet P.J., Chinn S., Janson C., Kogevinas M., Burney P., Jarvis D. Geographical variation in the prevalence of positive skin tests to environmental aeroallergens in the European Community Respiratory Health Survey I // *Allergy*. 2007; 62(3): 301–309. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01293.x.
2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике аллергических заболеваний. 2015. Доступно по: www.raaci.ru. Ссылка активна на 10.12.2018. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike allergicheskikh zabolevaniy. 2015. (In Russ.)]
3. Bousquet J., Heinzerling L., Bachert C. [et al.]. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens // *Allergy*. 2012; 67: 18–24. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02728.x.
4. Гайдук И.М., Коростовцев Д.С., Шапорова Н.Л., Трусова О.В., Брейкин Д.В. Эпидемиология аллергических заболеваний в детской популяции // *Российская оториноларингология*. 2012; 5: 37–41. [Gajduk I.M., Korostovcev D.S., SHapорова N.L., Trusova O.V., Brejkin D.V. Epidemiologiya allergicheskikh zabolevaniy v detskoj populyacii // *Rossiyskaya otorinolaringologiya*. 2012; 5: 37–41. (In Russ)]
5. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, GINA 2018. Ginasthma.org.
6. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия и профилактика». Москва, 2017. [Nacional'naja programma «Bronhial'naja astma u detej. Strategija i profilaktika». Moskva, 2017. (In Russ)]
7. Bousquet J., Khaltayev N., Cruz A.A. [et al.]. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 // *Allergy*; 2008; 63: 8–160. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.
8. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. [et al.]. Standardization of spirometry // *European Respiratory Journal*. 2005; 26: 319–338. doi: 10.1183/09031936.05.00034805.
9. Желтикова Т.М., Антропова А.Б., Мокроносова М.А. Многолетняя динамика акарокомплекса домашней пыли и структуры сенсибилизации к бытовым аллергенам у атопических больных // *Иммунология*. 2016; 37: 25–28. doi: 10.18821/0206-4952-2016-37-1-25-28. [Zheltikova T.M., Antropova A.B., Mokronosova M.A. Long-term dynamics of house dust acarocomplex and sensitization to indoor allergens in atopic patients // *Immunology*. 2016; 37: 25–28. (In Russ)]
10. Нилова М.Ю., Туш Е.В., Елисеева Т.И., Красильникова С.В., Халецкая О.В., Попов К.С., Новикова Н.А. Структура сенсибилизации к аэроаллергенам у детей с атопической бронхиальной астмой. // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2019; 57: 17–23. [Nilova M.Yu., Tush E.V., Eliseeva T.I., Krasilnikova S.V., Khaletskaya O.V., Popov K.S., Novikova N.A. Structure of sensitization to aeroallergens in children with atopic bronchial asthma // *Allergologiya i immunologiya v pediatrii*. 2019; 57: 17–23. (In Russ)]
11. Бекезин В.В., Королева А.Е., Сазоненкова Л.В., Волкова Е.В., Мешкова Р.Я. Аллергический ринит у детей с избыточной массой тела/ожирением: особенности сенсибилизации // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2020; 63: 29–35. doi: 10.24411/2500-1175-2020-10016. [Bekezin V.V., Koroleva A.E., Sazonenkova L.V., Volkova E.V., Meshkova R.Y. Allergic Rhinitis in children with overweight and obesity: features of sensitization // *Allergologiya i immunologiya v pediatrii*. 2020; 63: 29–35. (In Russ)]

Анализ коморбидной патологии у детей младшего школьного возраста с аллергическим ринитом

DOI: 10.24412/2500-1175-2021-2-19-24

Р.Я. Мешкова¹, А.Е. Королева¹, В.В. Бекезин¹, О.С. Стунжас², И.Н. Сергеева¹

¹ Смоленский государственный медицинский университет, г. Смоленск, Россия;

² Департамент Смоленской области по здравоохранению, г. Смоленск, Россия

Актуальность. В последние годы отмечается увеличение распространенности аллергического ринита (АР) у детей, которая варьируется в зависимости от возраста ребенка, региона проживания, наличия коморбидных аллергических заболеваний и других факторов риска.

Цель исследования. Изучить характер коморбидных аллергических заболеваний, их манифестацию у детей 7–8-летнего возраста с аллергическим ринитом на основании данных анкетирования родителей.

Материалы и методы. Проведено анкетирование родителей детей-первоклассников в 3-х школах г. Смоленска в рамках городской программы по выявлению аллергических заболеваний у детей на 2017–2020 гг. Анкета была одобрена на заседании секции «Педиатрия» Этического комитета ГБОУ ВПО СГМУ МЗ РФ от 25.03.2017 г. Вопросы анкеты включали врачебно-верифицированные диагнозы аллергических заболеваний, факторы риска, наследственность, возраст детей на момент манифестации аллергического заболевания, наличие коморбидных аллергических заболеваний у детей с АР. Всего было роздано 400 анкет, возвращено заполненными 379 (94,75%). Средний возраст детей составил $7,7 \pm 0,02$ г. Аллергический ринит (АР) был выявлен у 69 детей. Статистическая обработка произведена с использованием пакета программ Microsoft Excel и 95% доверительных интервалов.

Результаты. Установлено, что в когорте детей 7–8-летнего возраста г. Смоленска частота встречаемости АР составляет 18,2%, атопического дерматита — 11,9%, бронхиальной астмы — 2,9%, пищевой аллергии — 12,2%, инсектной аллергии — 12,4%, аллергического конъюнктивита — 3,97%, лекарственной аллергии — 15,6%, аллергического контактного дерматита — 4,5%. Анализ данных, полученных у детей с АР, показал, что манифестация круглогодичного АР в основном отмечается в возрасте от 2 до 5 лет, а сезонного АР — от 3–5 лет и старше 5-летнего возраста. Сочетание АР с другими аллергическими заболеваниями, в частности с атопическим дерматитом, имела место в 47,8% случаев, бронхиальной астмой в 10,1%, пищевой аллергией в 30,4%, аллергическим конъюнктивитом в 15,9%. У 1/3 детей с АР выявлены коморбидные, не атопические заболевания, такие как лекарственная аллергия, инсектная аллергия, а у каждого десятого ребенка отмечался аллергический контактный дерматит. Манифестация коморбидных аллергических заболеваний имела место в разные возрастные периоды, что свидетельствует о мультиморбидности у детей с аллергическим ринитом.

Заключение. Результаты нашего исследования показывают, что АР является наиболее частым аллергическим заболеванием у детей 7–8-летнего возраста, проживающих в г. Смоленске. Почти в половине случаев АР характеризуется мультиморбидностью. Этот факт необходимо учитывать при разработке индивидуальной тактики ведения детей с АР.

Ключевые слова: аллергический ринит, коморбидные заболевания, манифестация, дети.

Для цитирования: Мешкова РЯ, Королева АЕ, Бекезин ВВ, Стунжас ОС, Сергеева ИН. Анализ коморбидной патологии у детей младшего школьного возраста с аллергическим ринитом. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2021; 2(65): 19–24. <https://doi.org/10.24412/2500-1175-2021-2-19-24>.

Analysis of comorbid pathology in primary school children with allergic rhinitis

DOI: 10.24412/2500-1175-2021-2-19-24

Для корреспонденции:

Мешкова Раиса Яковлевна, д.м.н., профессор, зав.кафедрой клинической иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ

ORCID ID: 0000-0002-7806-9484

Адрес: 214018, Россия, г. Смоленск, ул. Крупской, 28

E-mail: meshkova.raisa@yandex.ru

For correspondence:

Raisa Ya. Meshkova, MD, DSc, Head of Department of Clinical Immunology and Allergology, Smolensk State Medical University

ORCID ID: 0000-0002-7806-9484

Address: 214018, Krupskaya str., 28, Smolensk, Russia

E-mail: meshkova.raisa@yandex.ru

R.Ya. Meshkova¹, A.E. Koroleva¹, V.V. Bekezin¹, O.S. Stunzhas², I.N. Sergeeva¹

¹ Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia;

² Department of the Smolensk region for health, Smolensk, Russia

Relevance. In recent years, there has been an increase in the prevalence of allergic rhinitis (AR) in children, which varies depending on the child's age, region of residence, the presence of comorbid allergic diseases and other risk factors.

Purpose of the study. To study the nature of comorbid allergic diseases, their manifestation in children of 7–8 years of age with allergic rhinitis on the basis of the data of parental questionnaires.

Materials and methods. A survey of parents of first-graders in 3 schools in Smolensk, located in different districts of the city, was carried out. In total, 400 questionnaires were handed out, 379 (94,75%) were returned filled. The average age of children was 7.7±0.02 y.o. The questions in the questionnaire included physically verified diagnoses of allergic diseases, risk factors, heredity, age of children at the time of manifestation of an allergic disease, the presence of comorbid allergic diseases in children with AR. The questionnaire was approved at a meeting of the «Pediatrics» section of the Ethics Committee of the State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education of the SSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 25.03.2017. Statistical processing was performed using the Microsoft Excel software package and 95% confidence intervals.

Results. It was found that in a cohort of 7–8 year old children in Smolensk, the incidence of AR is 18.2%, atopic dermatitis – 11.9%, bronchial asthma – 2.9%, food allergy – 12.2%, insect allergy – 12.4%, allergic conjunctivitis – 3.97%, drug allergy – 15.6%, allergic contact dermatitis – 4.5%. Analysis of the data obtained in children with AR showed that the manifestation of year-round AR is mainly observed at the age of 2 to 5 years, and seasonal AR – from 3 to 5 years and older than 5 years. It has also been shown that multimorbidity is present, i.e. combination of AR with other allergic diseases; in particular, with atopic dermatitis in 47.8% of cases, bronchial asthma in 10.1%, food allergy in 30.4%, allergic conjunctivitis in 15.9%. One third of children with AR have comorbid diseases of a non-IgE-dependent or mixed mechanism, such as drug allergy, insect allergy, and every tenth child has allergic contact dermatitis. The manifestation of comorbid allergic diseases took place at different age periods, which indicates multimorbidity in children with allergic rhinitis.

Conclusion. The results of our study show that AR is the most common allergic disease in children of 7–8 years of age living in the city of Smolensk. In almost half of the cases, AR is characterized by multimorbidity. This fact must be taken into account when developing individual tactics for managing children with AR.

Keywords: allergic rhinitis, comorbid diseases, manifestation, children.

For citation: Meshkova RYa, Koroleva AE, Bekezin VV, Stunzhas OS, Sergeeva IN. Analysis of comorbid pathology in primary school children with allergic rhinitis. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2021; 2 (65): 19–24. <https://doi.org/10.24412/2500-1175-2021-2-19-24>.

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность аллергического ринита (АР) во всем мире довольно сильно различается по регионам, возрастным группам и имеет тенденции к росту во всем мире, особенно среди детей школьного возраста. Исследований распространенности АР у младших школьников относительно немного. Так, АР у детей 6–7 лет в 1999–2004 гг. встречался в 0,8–14,9% случаев, тогда как в 2018 г. опубликованы данные о распространенности АР от 10 до 40% во взрослой популяции в зависимости от географического положения, при этом у детей частота встречаемости АР еще выше [1]. В разных регионах России также проводились исследования и отмечался рост числа детей с АР [2]. В 2019 г. опубликовано исследование, включавшее 1069 школьников 9–16 лет, у которых сенсibilизация, по данным кожных тестов у младших школьников, выявлена в 59,2%, из них симптомы АР имелись у 58,8% детей [3]. Приведенные данные свидетельствуют о значительных колебаниях в оценке рас-

пространенности АР, что вызывает необходимость изучить региональные особенности распространения АР. Вопросы распространенности АР тесно связаны с мультиморбидностью, т.е. с наличием у пациентов экстраназальных аллергических заболеваний. Так, сочетание АР с одним или несколькими коморбидными аллергическими заболеваниями приводит к утяжелению течения АР и его продолжительности [4]. Проведенные генетические исследования позволили авторам предположить, что мультиморбидность отражается на клинических и эпидемиологических особенностях [5].

Цель исследования: изучить характер коморбидных аллергических заболеваний, их манифестацию у детей 7–8-летнего возраста с аллергическим ринитом на основании данных анкетирования родителей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование выполнялось в рамках разработанной программы по выявлению

Табл. 1. Частота встречаемости аллергических заболеваний у детей младшего школьного возраста г. Смоленска

Нозологические формы	Количество детей с аллергическими заболеваниями		95% ДИ, p
	Абс. ч	%	
Аллергический ринит	69	18,2	0,145–0,225 (p=0,18)
Бронхиальная астма	11	2,9	0,015–0,051 (p=0,03)
Атопический дерматит	45	11,9	0,088–0,156 (p=0,12)
Пищевая аллергия	46	12,2	0,091–0,159 (p=0,12)
Аллергический конъюнктивит	15	3,97	0,023–0,065 (p=0,04)
Инсектная аллергия	47	12,4	0,093–0,164 (p=0,12)
Лекарственная аллергия	59	15,6	0,121–0,196 (p=0,16)
Аллергический контактный дерматит	17	4,5	0,026–0,071 (p=0,04)
Всего детей	379		

аллергической патологии у младших школьников г. Смоленска на 2017–2020 гг. Программа была утверждена департаментами по здравоохранению и образованию. Настоящее исследование проходило в 2 этапа. На первом этапе в соответствии с программой была разработана анкета для родителей (опекунов). Вопросы анкеты одобрены на заседании секции «Педиатрия» Этического комитета ГБОУ ВПО СГМУ МЗ РФ от 25.03.2017 г. В анкету были включены вопросы, на которые предполагались ответы либо «да», либо «нет». При заполнении анкеты следовало учитывать, что, отвечая «да» на вопрос о наличии у ребенка того или иного аллергического заболевания, родители основывались на врачебных заключениях. В перечень врачебно-верифицированных диагнозов были включены аллергический ринит (АР), атопический дерматит (АтД), бронхиальная астма (БА), инсектная аллергия, пищевая аллергия (ПА), лекарственная аллергия (ЛА), контактный аллергический дерматит (КАД). Помимо этого, анкета содержала вопросы оценки факторов риска, таких как контакты ребенка с аэроаллергенами дома и в школе, наследственные факторы, манифестация заболеваний.

На первом этапе проведено анкетирование родителей в 3-х школах г. Смоленска, расположенных в разных регионах города. Всего было роздано 400 анкет, из них возвращены заполненными 379 (94,75%). Средний возраст детей составил $7,7 \pm 0,02$ г. В результате анкетирования в данной когорте было выявлено 69 детей с аллергическим

ринитом (мальчиков 38, девочек 31). На втором этапе в группе детей с аллергическим ринитом проведен анализ коморбидной патологии, манифестации заболеваний, факторов риска, наследственной отягощенности. Статистическая обработка произведена с использованием пакета программ Microsoft Excel и 95% доверительного интервала.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате проведенные исследования по выявлению аллергических заболеваний в общей когорте детей-первоклассников в 3-х школах г. Смоленска показали значительную распространенность алергопатологии (табл. 1).

Как видно из полученных данных, у детей младшего школьного возраста самой частой аллергической патологией является ринит. Эти региональные данные во многом соответствуют известным в литературе [2]. С одинаковой частотой встречаются атопический дерматит, пищевая и инсектная аллергия. Следует отметить, что в единичных случаях встречались дети, у которых имелось лишь одно аллергическое заболевание.

На втором этапе проводился анализ данных, полученных у детей с АР. Это обусловлено не только частотой встречаемости данного заболевания, но и его социально-психологической значимостью у детей данной возрастной группы. У большинства детей клинические проявления заболевания носили круглогодичный характер и отмечались на момент проведения опроса у 63,7% (44/69). Каждый второй ребенок с круглогодич-

Табл. 2. *Возраст детей на момент манифестации круглогодичного (КАР) и сезонного (САР) аллергического ринита*

Группы	Возраст детей с АР (мес.)				
	12–24 мес.	25–36 мес.	37–60 мес.	≥ 60 мес.	Не установлен
Количество больных с КАР	7 (10,1%)	14 (20,3%)	16 (22,1%)	11 (15,9%)	21 (30,4%)
Количество больных с САР	4 (5,6%)	6 (8,6%)	10 (14,5%)	9 (13,0%)	5 (7,3%)

ным АР (КАР) имел симптомы сезонного АР (САР) — 49,3% (34/69). Сроки начала заболевания во многом зависели от характера сенсибилизации (табл. 2).

Как видно из полученных данных, у 10,1% детей 1–2 лет жизни выявлен круглогодичный АР, который возник при контакте с бытовыми аллергенами, тогда как в этот возрастной период аллергия на пыльцевые аллергены и симптомы сезонного АР встречались в 2 раза реже.

Следует отметить, что манифестация круглогодичного АР начинается у детей в более ранние сроки, чем сезонного ринита. Так, в возрасте от 2 до 5 лет круглогодичный АР встречается у 43,5% (30/69) детей, тогда как начало сезонного АР отмечено в этом возрасте только у 23,2% (16/69) детей. У детей старше 5 лет манифестация заболевания, вызываемого разными аэроаллергенами, встречается с одинаковой частотой. Обращает на себя внимание тот факт, что у 1/3 детей (30,4%) с круглогодичным АР родители затруднились с определением срока начала заболевания. Это свидетельствует о недооценке симптомов ринита родителями и, по-видимому, врачами-педиатрами. Что касается симптомов сезонного ринита, то только 7,3% родителей затруднились с определением сроков манифестации заболевания.

Результаты анкетирования показали, что наследственность по атопии отягощена у полови-

ны детей с АР; в частности, аллергические заболевания выявлены у матери или отца либо у обоих родителей в 50,7% (35/69). Если включить в анализ близких родственников (бабушки, дедушки, тети, дяди и др.), то этот процент еще выше и составляет 56,5% (39/69).

Анализируя провоцирующие аллергенные факторы окружающей среды дома и в школе, мы установили следующие факты. Так, пребывание в классе сопровождалось появлением симптомов АР только у 7,2% детей. В то же время в домах, где проживают дети с АР, имеются различные аллергенные факторы риска. Так, в 33,3% домов родители отметили наличие старой мягкой мебели, ковров, незастекленных книжных полок, плесени и других источников аэроаллергенов; в 49,3% домов проживают домашние животные, являющиеся источником эпидермальных аллергенов.

Известно, что АР является IgE-зависимым заболеванием и входит в ряд заболеваний, составляющих «атопический марш». Однако поскольку у ребенка не всегда выявляют полный набор заболеваний «атопического марша», то в последние годы появилась другая теория, а именно — мультиморбидности аллергических заболеваний. Нами были проанализированы коморбидные аллергические заболевания у детей с АР. Показано, что у детей с АР имели место клиниче-

Табл. 3. *Коморбидные аллергические заболевания у детей младшего школьного возраста, страдающих аллергическим ринитом*

Возраст детей на момент манифестации заболеваний	Атопический дерматит	Пищевая аллергия	Бронхиальная астма	Аллергический конъюнктивит
До 1 г.	29 (42,0%)	6 (8,7%)	-	-
1–3 г.	4 (5,8%)	5 (7,2%)	2 (2,8%)	-
4–5 лет	-	5 (7,2%)	3 (4,3%)	3 (4,3%)
Старше 5 лет	-	5 (7,2%)	2 (2,8%)	8 (11,6%)
Всего детей	33 (47,8%)	21 (30,4%)	7 (10,1%)	11 (15,9%)

ские проявления мультиморбидности, а именно наличие одного или нескольких коморбидных атопических заболеваний (табл. 3).

Результаты анализа показывают, что у детей с АР встречаются и другие атопические заболевания. Так, атопический дерматит (АтД) имел место у 47,8% детей с АР, причем у большинства детей заболевание манифестировало на первом году жизни (42,0%). К младшему школьному возрасту симптомы АтД сохранялись у 11,6% детей.

Что касается пищевой аллергии (ПА) у детей с АР, то врачом-верифицированный диагноз был установлен лишь у 21 ребенка. Аллергологическое обследование с пищевыми аллергенами *in vivo* либо *in vitro* было проведено у 47,8% (33/69) детей. Родители затруднились с ответом о сроках манифестации ПА в 1/3 случаев. Симптоматика ПА у детей носила разнообразный характер. Так, проявления ПА, затрагивающие кожу, имели место у 49,3% детей, ЖКТ — у 42,1% пациентов, назальные симптомы — у 37,7% детей. К 7–8-летнему возрасту 40,6% детей употребляли в пищу те продукты, которые ранее у них вызывали симптомы аллергии.

Как известно, у детей с АР риск возникновения атопической бронхиальной астмы возрастает. В нашем исследовании к младшему школьному возрасту у 10,1% (7/69) детей с АР диагностирована бронхиальная астма, тогда как частота встречаемости БА в общей популяции детей младшего школьного возраста составляла 2,9%. Следует отметить, что родители отмечали приступы сухого кашля со «свистами» у большого количества детей. Так, в возрасте до 1 года подобная симптоматика отмечена у 2 (2,9%) детей, с 2 до 3 лет — у 4 (5,8%) детей, с 3 до 5 лет — у 5 (7,2%) детей и старше 5 лет — у 3 (4,3%) детей. Более того, приступы сухого кашля со «свистами», возникающими при наслоении ОРВИ, имели место у 12 (17,4%) детей, в сырую погоду — у 8 (11,6%), после контакта с животными — у 2 (2,8%) детей. Все это может свидетельствовать о возможной гиподиагностике астмы у детей с АР.

Лекарственная аллергия имела место у 24 из 69 (34,8%) детей с АР. Среди причинно-значимых лекарственных препаратов следует отметить: антибиотики у 13 (18,9%) детей, витамины у 10 (14,5%), растительные препараты у 9 (3,4%)

детей и жаропонижающие средства у 6 (8,7%) человек. У 2 детей (2,8%) в анамнезе есть указания на развитие жизнеугрожающих форм ЛА, в частности синдрома Лайела.

К младшему школьному возрасту почти у каждого третьего ребенка с АР (27,5%) родители отмечали возникновение крапивницы. Анализ количества эпизодов крапивницы к 7–8-летнему возрасту ребенка показал, что один эпизод отмечен у 8,7% детей; от 2 до 5 эпизодов крапивницы — также 8,7% и более 5 эпизодов — у 13,1% детей. Затруднились ответить на этот вопрос родители у 4,3% детей. Триггерами острой крапивницы у детей отмечены лекарства (8,7%), пищевые продукты (11,6%), укусы насекомых (2,8%), инфекции (2,8%). У части детей (8,7%) родители затруднились ответить на вопрос о предполагаемых причинах острой крапивницы. Хроническая спонтанная крапивница имела место у 4,3% детей. В 2-х случаях (2,8%) крапивница протекала с ангиоотеками.

Такие формы аллергии, как инсектная, встречались у каждого пятого ребенка с АР (21,7%), тогда как аллергия замедленного типа в виде контактного аллергического дерматита отмечена у 11,6% детей.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В результате нашего исследования было показано, что у детей 7–8-летнего возраста, обучающихся в разных школах г. Смоленска, частота встречаемости АР составила 18,2%. Исследований, посвященных распространенности АР у детей, относительно немного. В последние годы появились свидетельства того, что АР может манифестировать уже на первом году жизни. Так, 9,0% детей в возрасте до 1 года, рожденных от родителей с атопией, имели симптомы АР [1]. Что касается возрастной характеристики манифестации АР, то в литературе имеются сведения о том, что АР выявляли у 1% детей первого года жизни, у 3,6–4,5% детей от 1 г. до 5 лет; в целом в возрастной период от 3 до 7 лет манифестация АР встречалась у 3–4% детей [1]. В исследовании ISAAC, проведенному в 1999–2004 гг., аллергический риноконъюнктивит встречался у 8,3% детей 6–7 лет.

В нашем исследовании манифестация АР также имела место у детей разных возрастов и, в

зависимости от характера сенсибилизации, несколько различалась. Полученные нами результаты не противоречат известным в литературе данным о манифестации клинических проявлений АР у детей, начиная с первого года жизни. Но в основном манифестация КАР почти у половины детей наблюдалась с 2 до 5 лет, тогда как САР редко начинался у детей в возрасте 1–3 года, а чаще после 5-летнего возраста.

В последние годы в литературе находит подтверждение теория мультиморбидности как комбинации нескольких аллергических заболеваний у одного ребенка. Показано, что лишь 3% детей в популяции имеют проявления полного курса «атопического марша». Даже в группах высокого риска ступенчатое прогрессирование от atopического дерматита к пищевой аллергии, бронхиальной астме и АР встречается нечасто, а дети с бронхиальной астмой и АР могут не иметь в раннем детстве в анамнезе atopического дерматита [6]. В исследовании, проведенном у детей 6–18 лет, показано [7], что одно аллергическое заболевание из трех (астма, АР, АтД) диагностировано лишь у 43,4%, тогда как мультиморбидность имела место у 9,7% детей, а с учетом пищевой аллергии — у 29,6%. В нашем исследовании у детей с АР в 47,8% случаев встречалось сочетание с atopическим дерматитом, каждый десятый ребенок имел симптомы

бронхиальной астмы, а 1/3 детей страдала пищевой аллергией. Роль мультиморбидности и ее влияние на распространенность аллергических заболеваний активно изучается [8]. Известно около 50 различных генов, экспрессирующихся при аллергии; из них 8 генов идентифицированы как суперэкспрессируемые при мультиморбидности у пациентов с астмой, atopическим дерматитом и ринитом [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования нами установлено, что АР является наиболее частым аллергическим заболеванием у детей 7–8-летнего возраста и составляет 18,2%. Наследственность по atopии отягощена у половины детей с АР. Манифестация круглогодичного ринита отмечается в более раннем возрасте, чем сезонного ринита. Мультиморбидность у детей младшего школьного возраста характеризуется сочетанием АР с atopическим дерматитом в 47,8%, бронхиальной астмой в 10,1%, пищевой аллергией в 30,4%, аллергическим конъюнктивитом в 15,9% случаев. У 1/3 детей с АР встречается лекарственная аллергия, крапивница, инсектная аллергия, а у каждого десятого ребенка — аллергический контактный дерматит. Все это необходимо учитывать при разработке индивидуальной тактики ведения детей с АР.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis //Int Forum Allergy Rhinol. 2018 February; 8(2): p. 108–352. doi:10.1002/alr.22073*
2. Буйнова С.Н. Десятилетняя динамика распространенности аллергического ринита у детей в городе Иркутске // *Медицинский совет, 2015, № 15. С. 59–61. [Bujnova S.N. Desyatiletnyaya dinamika rasprostranennosti allergicheskogo rinита u detej v gorode Irkutske //Medicinskij sovet, 2015. № 15. S. 59–61. (In Russ)] doi.org/10.21518/2079-701X-2015-15-59-61*
3. *Suh M.J. et al. Chronological changes in rhinitis symptoms //Plos one. Jan. 17, 2019, p. 3–9.*
4. *Mario-Sanches F. et al. Multimorbidities of pediatric allergic rhinitis //Curr Allergy Asthma Rep. 2019 Feb. 22; 19(2): 13. doi:10.1007/s11882-0190843-9*
5. *Lemonnier N. et al. A novel whole blood gene signature for asthma, dermatitis, and rhinitis multimorbidity in children and adolescents //Allergy. 2020, Vol. 75, issue 12, p. 3248–3260.*
6. *Davidson W.F. et al. Report from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases workshop on “Atopic dermatitis and the atopic march: Mechanisms and interventions” //J Allergy Clin Immunol. 2019 March; 143(3): p. 894–913. doi:10.1016/j.jaci.2019.01.003*
7. *Skoczylas D. et al. Importance of food allergy and food intolerance in allergic multimorbidity //Ann Agric Environ Med 2020, Sep. 11: 27(3); p. 413–417.*
8. *Paller A.S. et al. The atopic march and atopic multimorbidity: many trajectories, many pathways //J Allergy Clin Immunol, 2019, Vol. 143, number 1, p. 46–55.*

Очевидные и неочевидные пути сенсibilизации при пищевой аллергии и atopическом дерматите у детей

DOI: 10.24412/2500-1175-2021-2-25-30

Т.С. Лепешкова¹, Е.В. Андрoнова², Л.Р. Закирова¹

¹ ФГБОУВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Екатеринбург, Россия;

² МЦ «Семейный доктор», г. Магнитогорск, Россия

В последние десятилетия во всем мире наблюдается неуклонный рост числа пациентов, страдающих пищевой аллергией. Клинические симптомы пищевой аллергии у детей разнообразны. У части больных они могут возникать локально в ротовой полости, у других пациентов проявляться в виде симптомов atopического дерматита и (или) гастроинтестинальной пищевой аллергии, значительно реже — быть причиной респираторных симптомов, а в ряде случаев подвергать жизнь ребенка опасности, проявляясь симптомами анафилаксии.

Наиболее часто пищевая аллергия сочетается у детей с atopическим дерматитом. Хорошо известно, что atopический дерматит — это мультифакториальное заболевание, характеризующееся зудом и воспалительным процессом на коже с хроническим рецидивирующим течением. Пищевые аллергены, употребляемые пациентом вовнутрь, у трети детей становятся провоцирующими факторами развития симптомов atopического дерматита в раннем возрасте. Формирование пищевой сенсibilизации перорально — наиболее частый путь к появлению пищевой аллергии в клинической практике, но далеко не всегда поступающие через рот аллергены становятся основными триггерами пищевой аллергии. Все больше данных появляется об ингаляционном и трансэпидермальном способах сенсibilизации при atopическом дерматите, и заподозрить такие виды сенсibilизации не просто. Глобальные научные открытия в области молекулярной аллергологии серьезно изменили понимание врачей о возможностях обследования пациентов с тяжелыми проявлениями пищевой аллергии. Доказанная учеными прямая связь рецидивирующих и торпидных к терапии проявлений atopического дерматита с пищевой аллергией заставляет врачей назначать диагностическую элиминационную диету и проводить алергодиагностику для уточнения спектра сенсibilизации больного и выявления причинно-значимого аллергена.

Цель данной статьи: представить клинический случай, демонстрирующий важность выявления и изучения всех возможных аллергенов, способных сенсibilизировать пациента с atopическим дерматитом, и показать значимость их элиминации.

Ключевые слова: пищевая аллергия, atopический дерматит, пищевые аллергены, компонентная алергодиагностика, парвальбумины, тропомиозины.

Для цитирования: Лепешкова ТС, Андрoнова ЕВ, Закирова ЛР. Очевидные и неочевидные пути сенсibilизации при пищевой аллергии и atopическом дерматите у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2021; 2 (65): 25–30. <https://doi.org/10.24412/2500-1175-2021-2-25-30>.

Obvious and hidden ways of sensitization for children with food allergies and atopic dermatitis

DOI: 10.24412/2500-1175-2021-2-25-30

T.S. Lepeshkova¹, E.V. Andronova², L.R. Zakirova¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «The Urals State Medical University» of the Ministry of Health of Russia, Ekaterinburg, Russia;

² «Semeynuy Doctor», Magnitogorsk, Russia

Recent decades see a steady increase in the number of patients suffering from food allergies worldwide. Children have a variety of clinical symptoms of food allergy. Some patients have local allergic reaction in the oral cavity, other — atopic der-

Для корреспонденции:

Лепешкова Татьяна Сергеевна, к.м.н, доцент кафедры поликлинической педиатрии и педиатрии ФПК и ПП, врач аллерголог-иммунолог

ORCID ID: 0000-0002-0716-3529

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

E-mail: levlp@mail.ru

For correspondence:

Tatiana S. Lepeshkova, candidate of medical sciences, associate Professor Department of polyclinic Pediatrics and Pediatrics faculty of advanced training and retraining of Ural State Medical University of the Ministry of Health of the RF

ORCID ID: 0000-0002-0716-3529

Address: Repina str., ap. 3, Ekaterinburg, 620028, Russia

E-mail: levlp@mail.ru

matitis or gastrointestinal allergy, and sometimes there is the food anaphylaxis that put child's life in danger. Atopic dermatitis is among the most common food allergy symptom. We all know that atopic dermatitis is a multifactorial chronic disease characterized by skin itching and inflammation. Allergens in children food intake are considered to be the main factors to provoke atopic dermatitis at an early age, but sometimes not only oral allergens are the main triggers of the disease. Nowadays we get more data about inhalation and transdermal ways of sensitization with atopic dermatitis.

Recent global scientific discoveries in molecular allergology changed the awareness of allergen structure and new ways to detect allergy. Scientists proved the direct connection between recurrent and difficult to treat signs of atopic dermatitis and IgE-dependent allergic reactions. That forces doctors to choose ISAC-112 ImmunoCAP test to treat patients with severe skin lesions to clarify the spectrum of sensitization.

Objective: to describe a clinical case and to stress the importance of clarifying all possible allergens that can sensitize a patient with symptoms of atopic dermatitis, detected by ISAC-112 ImmunoCAP test.

Keywords: : food allergy, atopic dermatitis, food allergens, component allergodiagnosics, parvalbumins, tropomyosins.

For citation: Lepeshkova TS, Andronova EV, Zakirova LR. Obvious and hidden ways of sensitization for children with food allergies and atopic dermatitis. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2021; 2 (65): 25–30. <https://doi.org/10.24412/2500-1175-2021-2-25-30>.

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире не остывает интерес к изучению клинических симптомов и механизмов формирования пищевой аллергии. Детальное изучение IgE-зависимых и не IgE-зависимых типов формирования пищевой аллергии улучшает понимание врачей, связанное с обследованием и терапией таких пациентов. Доказано, что атопический дерматит, являясь мультифакториальным заболеванием, может протекать как по немедленному, так и по замедленному, и смешанному типам аллергических реакций [1, 2, 3]. Однако какой именно вариант реакций будет определяющим в каждом конкретном случае, предположить достаточно сложно. Между тем и у врача, и у пациента всегда есть желание попытаться определить причинно-значимые аллергены. Напомним, что в настоящее время возможность проведения аллергологического исследования касается только IgE-зависимых механизмов формирования атопического дерматита.

Пищевые продукты, такие как коровье молоко, куриное яйцо, пшеница, рыба, являются наиболее частыми причинами развития атопического дерматита у детей в раннем детском возрасте [1,4]. Сенсibilизация к пищевым аллергенам может происходить во время употребления их пациентом вовнутрь или через молоко кормящей матери. Кроме того, известно, что сенсibilизация пациента с атопическим дерматитом нередко формируется транс-эпидермальным способом или ингаляционным путем.

Для так называемых «летучих молекул» аллергенов характерно формирование сенсibilизации и последующее воздействие на организм человека через слизистую оболочку верхних дыхательных путей [5]. Как правило, симптомы в таком случае

проявляются риноконъюнктивальным синдромом, кашлем или бронхообструкцией. Но у некоторых пациентов течение атопического дерматита также может возникать и поддерживаться ингаляционными аллергенами, к которым относятся, например, парвальбумины рыб и тропомиозины морепродуктов [5, 6].

Для проведения аллергологического обследования у пациента с атопическим дерматитом традиционно применяются тесты *in vivo* и *in vitro*. Пероральная провокационная проба, являющаяся «золотым стандартом» диагностики пищевой аллергии, в нашей стране в детской практике не проводится из-за высокой вероятности развития острых аллергических реакций у детей при ее проведении и отсутствия на местах отделений реанимации и интенсивной терапии. Зачастую проведение кожных проб у пациентов с тяжелым, постоянно рецидивирующим течением атопического дерматита тоже становится невозможным. В этой связи применение лабораторных методов позволяет определить IgE-сенсibilизацию. Используя компонентную аллергодиагностику (аллергочип ISAC-112, ImmunoCAP), можно наиболее полно обследовать пациентов с тяжелым атопическим дерматитом, выявляя истинные и перекрестные пищевые и респираторные аллергены-сенсibilизаторы. В качестве примера приводим клинический случай, иллюстрирующий тяжелое течение атопического дерматита у ребенка с поливалентной сенсibilизацией и пищевой аллергией, когда пищевые триггеры поступали к ребенку ингаляционным путем.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Девочка (1,5 года) от 3-й беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания, первых самостоя-

тельных родов. Вес ребенка при рождении был 3020 г, рост 51 см. Вскармливание — смешанное с рождения до 8 месяцев, а в последующем — только искусственное. Прививки были сделаны до года согласно календарю вакцинации без реакций и осложнений. Наследственность: у мамы — аллергический дерматит, у прабабушки (со стороны матери) — поллиноз. Быт: частный дом, была кошка породы сфинкс, у ближайших родственников (бабушки) — кошки и собака. Особенности семьи: в доме ежедневно готовят продукты из рыбы и морепродуктов, так как папа не ест мясо; род деятельности отца связан с ежедневным контактом с животными на работе (владелец сети зоомагазинов).

Первые высыпания на коже по типу атопического дерматита у ребенка появились с трехмесячного возраста. Девочка наблюдалась у участкового педиатра, которая рекомендовала маме придерживаться строгой безмолочной диеты, однако в качестве докорма были рекомендованы сначала адаптированные молочные, а далее гипоаллергенные смеси. Из-за постоянно рецидивирующего течения кожного процесса родители меняли адаптированные формулы несколько раз, а врачи переводили ребенка на высокие гидролизаты сывороточного белка и казеина. На фоне лечебных смесей и назначаемой терапии (антигистаминные препараты, топические ГКС, ингибиторы кальциневрина и эомоленты) улучшение на коже было кратковременным.

С 7 месяцев девочка начала активно ползать, и обострения атопического дерматита стали более выраженными. Родители отмечали усиление зуда кожи ребенка после того, как пациентка возвращалась от бабушек, где она контактировала с животными.

Аллергологическое обследование, проведенное в 1-й год, на специфические IgE (Immuno CAP) к отдельным аллергенам выявило чувствительность к перхоти кошки — 51,60 kU/l (5-й класс чувствительности), к арахису — 33,80 kU/l (4-й класс чувствительности), к белку куриного яйца — 28,60 kU/l (4-й класс чувствительности) и к белку коровьего молока — 0,65 kU/l (1-й класс чувствительности). Несмотря на элиминацию кошки из дома и ограничения контактов с родственниками, где есть животные, а также соблюдение строгой диеты с исключением яйца и коровьего молока, состояние кожи ребенка практически не менялось. Учитывая тяжелое торпидное к терапии течение атопического дерматита в сочетании с гастроинтестинальными

симптомами, ребенку была назначена аминокислотная формула, на фоне которой кожа немного улучшилась, однако рецидивы продолжались, и причина их оставалась неясной.

Эпизод пищевой анафилаксии возник у пациентки возрасте 1 года 6 месяцев. Находясь в гостях, где была кошка, девочка съела маленький кусочек сыра, а спустя некоторое время взяла со стола соленый арахис. Она несколько секунд подержала арахис в руке и положила в тарелку обратно, после чего дотронулась до губ. Мгновенно появилась отечность и зуд губ, выраженное покраснение лица и кожи рук, уртикарные высыпания на теле. Девочка начала плакать. Родители быстро умыли ребенка, дали антигистаминные препараты (хлоропирамина гидрохлорид, а затем цетиризин в возрастной дозировке) и поехали с ней домой. В результате принятых мер симптомы были купированы.

Поскольку аллерген, виновный за развитие острой аллергической реакции у девочки, требовал уточнения (арахис? сыр?) и атопический дерматит продолжал плохо контролироваться элиминационной диетой и фармакотерапией, было решено провести углубленное аллергологическое обследование методом компонентной алергодиагностики с целью выявления и определения уровня специфических IgE-антител к подозреваемым продуктам (ISAC-112, Immuno CAP).

Обследование было проведено. В результате чего у девочки были установлены повышенные уровни специфических IgE-антител:

- высокий/умеренный уровень к белкам хранения арахиса: (Arah 1) — 2,6 ISU-E; (Arah 2) — 9,3 ISU-E; (Arah 6) — 5,2 ISU-E;
- очень высокая чувствительность к парвальбумину трески (Gad c1) — 18,0 ISU-E;
- очень высокий уровень антител к тропомиозину креветки (Pen m 1) — 23,0 ISU-E;
- высокий/умеренный уровень IgE к тропомиозину клещей домашней пыли (Der p 10) — 14,0 ISU-E;
- очень высокий уровень специфических IgE к тропомиозину анизакиды (Ani s 3) — 22 ISU-E;
- очень высокий уровень сенсибилизации к тропомиозину таракана (Blag 7) — 17 ISU-E;
- высокие/умеренные уровни sIgE к аллергенам кошки: к утероглобину (Fel d 1) — 3,9 ISU-E и липокалину (Fel d 4) — 7,4 ISU-E;
- очень высокий уровень IgE к липокалину собаки (Can f 1) — 19 ISU-E;

- высокое/умеренное повышение специфических антител к перекрестно-реагирующим компонентам аллергенов из группы «сывороточных альбуминов»: альбумин кошки (Fel d 2) — 3 ISU-E и альбумин собаки (Can f 3) — 1 ISU-E.
- высокий/умеренный уровень sIgE к липокалину лошади (Equ c 1) — 2,7 ISU-E;
- низкий уровень сенсибилизации к главным специфическим компонентам белка куриного яйца: овомукоиду (Gal d1) — 0,5 ISU-E и овальбумину (Gal d2) — 0,9 ISU-E.

В результате проведенного исследования был уточнен триггер, явившийся причиной острой аллергической реакции у ребенка. Этим аллергеном оказался арахис, сенсибилизация была выявлена к его белкам хранения.

Были также идентифицированы протеины, виновные в развитии постоянно рецидивирующего атопического дерматита у девочки. Выяснилось, что парвальбумины рыб, тропомиозины морепродуктов, основные компоненты яйца, аллергены клещей домашней пыли, аллергены кошки и собаки сформировали два вида сенсибилизации у девочки: пищевую и эпидермальную. То есть тяжесть течения и торпидность к фармакотерапии атопического дерматита у пациентки была обусловлена не сенсибилизацией к белкам коровьего молока, как предполагалось, а совсем другими пищевыми триггерами и эпидермальными аллергенами. Вот почему никак не удавалось добиться стойкой ремиссии кожного процесса на фоне элиминационной диеты белков коровьего молока с переводом ребенка на аминокислотную смесь.

ОБСУЖДЕНИЕ

В первые годы жизни ребенка чувствительность к пищевым аллергенам в подавляющем большинстве случаев повинна в развитии атопического дерматита. Поэтому обнаружение при этом заболевании гиперчувствительности к тому или иному продукту питания — не редкость. У нашей пациентки также с раннего возраста в качестве провокаторов предполагались пищевые аллергены. Однако ведущая роль аллергенов, поступающих перорально, была ошибочной, и назначенная элиминационная диета не давала возможности добиться клинической ремиссии атопического дерматита.

Выявленная методом компонентной диагностики, высокая чувствительность к парвальбумину рыб

направила внимание врача на то, что данный аллерген является истинным сенсибилизатором ребенка. Парвальбумин трески (Gad c1) представляет собой мажорный аллерген, который обладает высокой перекрестной реактивностью между различными видами рыб [5, 6] и стабилен к температурным воздействиям [7]. Поскольку данный белок летуч, он может легко попадать в воздух при приготовлении пищи и сначала сенсибилизировать пациента, а в дальнейшем поддерживать течение патологического процесса [8]. Парвальбумин рыб способен инициировать различные аллергические поражения кожи в виде контактного и атопического дерматита, острой крапивницы, провоцировать симптомы аллергического риноконъюнктивита и бронхообструкцию, вызывать клинику тяжелой анафилаксии вплоть до анафилактического шока [8, 9].

Известно, что из-за тяжелого течения атопического дерматита рыбу в рацион питания пациентке не вводили. Однако напомним, что в данной семье папа не ест мясо, а блюда из рыбы и морепродуктов ежедневно готовятся дома и у близких родственников девочки. Скорее всего, сенсибилизация ребенка к данному продукту произошла во время приготовления рыбы в домашних условиях посредством вдыхания ее паров. Конечно, исключить контакт ребенка с отцом, который ел рыбу, тоже нельзя. Таким образом, важной рекомендацией стало полное прекращение любых контактов пациентки с рыбой: через кожу, посуду, ингаляционно в момент приготовления рыбы, а также исключение посещения заведений, где могут готовить блюда из рыбы (столовые, кафе, рестораны). Данных ограничений рекомендовано придерживаться семье и в дальнейшем, исключая любой пероральный и ингаляционный контакт с продуктом на длительное время (годы).

По нашему мнению, обнаруженная сенсибилизация к тропомиозину креветки стала второй причиной формирования тяжелого течения атопического дерматита у девочки. Хотя Pen m 1 креветки относится к перекрестно реагирующим компонентам, между тем тропомиозины морепродуктов представляют собой стабильные соединения, способные вызывать тяжелые аллергические симптомы [5, 8, 9]. Реакции у чувствительных пациентов могут возникать также при вдыхании аллергена во время его кулинарной обработки. Доказано, что аллергия на морепродукты развивается даже при отсутствии прямого перорального контакта [5, 7]. Хотя девочка

ранее никогда морепродукты не употребляла, она оказалась сенсibilизированной к протеинам креветки. Предполагаем, что это также произошло ингаляционно или трансэпидермально. Родителям девочки было рекомендовано исключить приготовление морепродуктов в помещении, где может в дальнейшем находиться ребенок. Из-за высоковероятной реакции и на других ракообразных не следует вводить в питание нашей пациентки любые морепродукты (креветки, крабы, лобстеры, langусты) и в последующие годы.

Доказанным на сегодняшний день является утверждение о более высоком риске развития аллергических реакций к морепродуктам, паразитам (анизакиды) и насекомым (тараканы) у пациентов с наличием высокого уровня специфических IgE-антител к клещам домашней пыли (Derp 10) [10]. Трудно сказать, что явилось первоначальной сенсibilизацией у нашей пациентки: сформировавшаяся чувствительность к клещам домашней пыли (Derp 10) или к креветке. Мы склонны полагать, что гиперчувствительность к креветке была первичной. Высокая чувствительность к тропомиозину анизакид (Ani s 3) не исключает у ребенка возможных глистных или глистно-паразитарных инвазий, что требует обследования ее на паразитоз.

Подтвержденная сенсibilизация к кошке, а также выявленная высокая чувствительность к аллергенам собаки сформировались за счет контакта с этими животными сначала дома, затем у бабушек, а позже и через одежду отца. Известно, что появление симптомов аллергии возможно как при непосредственном контакте с перхотью, слюной, шерстью млекопитающих, так и опосредованно через одежду и волосы людей [2].

С целью уменьшения и без того высоких рисков формирования бронхиальной астмы у девочки необходимо создание гипоаллергенного быта дома и у ближайших родственников. Хорошо известно, что сенсibilизация к молекулам Feld1, Feld 4 кошки и Canf 1 собаки является фактором риска развития респираторной аллергии. Частый контакт с данными аллергенами позволяет реализовать сенсibilизацию в аллергическое респираторное заболевание [11].

Поскольку у девочки была подтверждена высокая чувствительность к белкам хранения арахиса (Arah 1, Arah 2, Arah 6), проявившаяся симптомами пищевой анафилаксии, родителям пациентки было

рекомендовано избегать употребления данного аллергена девочкой в любых, даже в минимальных следовых количествах. Известно, что белки хранения арахиса термостабильны и кислотоустойчивы. Молекулы Arah 2 и Arah 6 (2S-альбумины) — наиболее аллергенные белки запаса арахиса [12, 13]. Они часто связаны с системными реакциями, и сенсibilизация к ним в 60–90% случаев проявляется анафилаксией [14, 15]. Одномоментная сенсibilизация к Arah 2 и Arah 1 также предиктор тяжелых аллергических реакций [5]. По данным зарубежных исследований, до 72% пациентов, страдающих аллергией к арахису, отмечали развитие симптомов на него уже при первом пероральном контакте [16]. Известно, что сенсibilизация к арахису зачастую возникает трансэпидермально [6, 8]. Вероятно, данное обстоятельство имело место и в нашем клиническом случае. Поскольку молекулы арахиса имеют сходство с аллергенами семян других растений семейства бобовых, то перекрестные реакции на соевые бобы, горох, нут, чечевицу высоковероятны. По нашему мнению, любые бобовые следует исключать из рациона девочки.

Наконец, выявленная сенсibilизация к главным аллергенам куриного яйца (Gal d 1, Gal d 2) подтвердила ранее известную гиперчувствительность к яйцу. При этом чувствительность была определена низкого уровня, что демонстрирует снижение сенсibilизации. Безусловно, о формировании толерантности к данному продукту у пациентки можно будет говорить только после введения куриного яйца в рацион девочки, но первостепенная задача — добиться стойкой клинической ремиссии атопического дерматита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пищевая аллергия — это серьезная проблема современности. Клинические проявления пищевой аллергии разнообразны, затрагивают многие органы и системы организма и в ряде случаев проявляются атопическим дерматитом. Поражение кожи при этом заболевании может стать серьезным испытанием для пациента и его семьи. Для лучшего понимания механизмов атопического дерматита, выявления факторов, поддерживающих его течение, требуются новые терапевтические подходы к обследованию и лечению. При тяжелом, постоянно рецидивирующем течении атопического дерматита, в случае, когда все лечебные мероприятия и элиминационно-диагно-

стические диеты оказываются безуспешны, новые ограничения и терапевтические подходы, вероятно, правильнее планировать с учетом возможностей проведения компонентной диагностики. Данное исследование будет преследовать цель выявить наиболее полный спектр сенсibilизации пациента, дальнейшей задачей станет уточнить влияние каждого аллергена на течение болезни.

Описанный выше клинический случай демонстрирует важность комплексного подхода не только к выявлению, но и к устранению причинно-значимых аллергенов у пациентов с упорно реци-

дивирующим течением атопического дерматита. Необходимо помнить, что пищевая аллергия может возникать не только путем пероральной сенсibilизации. Особенности образа жизни пациента, наличие домашних животных и даже кулинарные привычки и пристрастия в семье ребенка могут серьезным образом влиять на формирование гиперчувствительности у больного. Не стоит забывать и о перекрестно реагирующих молекулах. Персонифицированный подход в современной аллергологии — это залог успешного лечения пациента с пищевой аллергией.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Федеральные клинические рекомендации «Атопический дерматит у детей»—2016 г. <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/> [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii «Atopycheskiy dermatit u detey».2016.<https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/> (In Russ)]
2. Jonathan M. Spergel., Amy S. Paller. Atopic dermatitis and the atopic march // *J. Allergy Clin Immunol.* 2003; Vol. 112. (Suppl 6): 118–127.
3. Смолкин Ю.С., Балаболкин И.И., Горланов И.А. и др. Согласительный документ АДАИР: атопический дерматит у детей — обновление 2019 (краткая версия) // *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2020; 1(60): 12–13. [Smolkin U.S., Balabolkin I.I., Gorlanov I.A. i dr. Soglasitelnii dokument ADAIR: atopycheskiy dermatit u detey — obnovenie 2019 (kratkaya versiya). *Allergologiya i immunologiya v pediatrii.* 2020; 1(60): 12–13. (In Russ)]
4. Пампура А.Н., Варламов Е.Е., Конюкова Н.Г. Пищевая аллергия у детей раннего возраста // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2016; 3(95): 152–157. [Pampura A.N., Varlamov E.E., Konyukova N.G. Pishchevaya allergiya u detey rannego vozrasta // *Pediatriya. Zhurnalim.G.N. Speranskogo.* 2016; 3(95): 152–157 (In Russ)]
5. WAO-ARIA-GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics // *World Allergy Organization Journal.* 2020; Vol. 13. (Suppl 2): 1–47.
6. Пампура А.Н., Есакова Н.В., Анафилаксия у детей. М.: ИД «Медпрактика-М», 2020. С.123–126. [Pampura A.N., Esakova N.V. *Anafilaksiya u detey.* М.: ИД «Medpraktika-M», 2020:123–126. (In Russ)]
7. Ruethers T., Taki A.C, Johnston E.B. et al. Seafood allergy: A comprehensive review of fish and shellfish allergens // *J. Mol. Immunol.* 2018; Vol. 100: 28–57.
8. *Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Translating knowledge into clinical practice.* EAACI. 2014: 276.
9. Lopata A.L., Jeebhay M.F. Airborne seafood allergens as a cause of occupational allergy and asthma // *J. Curr. Allergy Asthma Rep.* 2013; Vol. 13 (Suppl 13): 288–297.
10. Коровкина Е.С., Мокроносова М.А. Аллергия к клещам домашней пыли с позиции молекулярной аллергологии // *Медицинская иммунология.* 2012; 4(14): 279–288. [Korovkina E.S., Mokronosova M.A. *Allergiya k kleshcham domashnei pili s pozitsii molekulyarnoi allergologii* // *Meditinskaya immunologiya.* 2012; 4(14): 279–288 (In Russ)]
11. Пампура А.Н. Проблемы и перспективы развития детской аллергологии // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2015; 1(60): 7–15. [Pampura A.N. *Problemi i perspektivi detskoj allergologii* // *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii.* 2015; 1(60): 7–15 (In Russ)]
12. Lehmann K., Schweimer K., Reese G. et al. Structure and stability of 2S albumin-type peanut allergens: implications for the severity of peanut allergic reactions // *J. Biochem.* 2006; Vol. 395. (Suppl 3): 463–472.
13. Blanc F., Adel-Patient K., Drumare M.-F. et al. Capacity of purified peanut allergens to induce degranulation in a functional in vitro assay: Ara h 2 and Ara h 6 are the most efficient elicitors // *Clin Exp Allergy.* 2009; Vol. 39. (Suppl 8): 1277–1285.
14. Flinterman A.E., van Hoffen E., den Hartog Jager C.F. et al. Children with peanut allergy recognize predominantly Ara h2 and Ara h6, which remains stable over time // *Clin Exp Allergy.* 2007; Vol. 37. (Suppl 8): 1221–1228.
15. Kukkonen A.K., Pelkonen A.S., Mäkinen-Kiljunen S. et al. Ara h 2 and Ara h6 are the best predictors of severe peanut allergy: a double-blind placebo-controlled study // *J. Allergy.* 2015; Vol. 70. (Suppl 10): 1239–1245.
16. Sicherer S.H., Monoz-Furlong A., De Simone J. et al. The US peanut and tree nut allergy registry: characteristics of reactions in schools and day care // *Journal of Pediatrics.* 2001; Vol. 138. (Suppl 4): 560–565.

Холинергическая крапивница в практике педиатра

DOI: 10.24412/2500-1175-2021-2-31-36

Р.Ф. Хакимова¹, О.В. Скороходкина¹, А.Р. Ключарова²

¹ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, кафедра клинической иммунологии с аллергологией, г. Казань, Россия;

² ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Республиканский центр клинической иммунологии, г. Казань, Россия

Холинергическая крапивница (ХолК) является актуальной проблемой в связи с высокой частотой среди физических форм хронической крапивницы, особенно в подростковом возрасте. Представлены современные данные о патогенетических механизмах, приводящих к развитию клинических проявлений ХолК, диагностические критерии и значение провокационных тестов для диагностики и дифференциальной диагностики с другими формами индуцированной крапивницы, подробно описаны принципы терапии на основе актуальных клинических рекомендаций. Проведенный анализ 182 пациентов с хронической крапивницей показал, что в ее структуре ХолК составляет 3,8% случаев. Значимость проблемы ХолК для педиатров и аллергологов-иммунологов подчеркивает представленный клинический случай ХолК в сочетании с холодовой крапивницей и анафилаксией физического усилия у подростка.

Ключевые слова: холинергическая крапивница, ацетилхолин, провокационные пробы, анафилаксия физического усилия.

Для цитирования: Хакимова РФ, Скороходкина ОВ, Ключарова АР. Холинергическая крапивница в практике педиатра. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2021; 2 (65): 31–36. <https://doi.org/10.24412/2500-1175-2021-2-31-36>.

Cholinergic urticaria in pediatricians' practice

DOI: 10.24412/2500-1175-2021-2-31-36

R.F. Khakimova¹, O.V. Skorokhodkina¹, A.R. Klucharova²

¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

² Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Chronic urticaria (CholU) is a relevant problem in pediatrics due to its high frequency among other physical forms of chronic urticarial especially in adolescence. We present current data of pathogenesis, diagnostic criterias and principles of therapy of CholU using up-to-date clinical guidelines. Also the significance of provocative tests for diagnosis and differential diagnosis with other forms of inducible urticaria was described. We examined 182 patients with chronic urticarial and revealed 3.8% cases of CholU. Our clinical case report of patient with cold urticaria and exercise-induced anaphylaxis represents the importance of this issue for pediatricians and allergists-immunologists.

Keywords: cholinergic urticaria, acetylcholine, provocative tests, exercise-induced anaphylaxis.

For citation: Khakimova RF, Skorokhodkina OV, Klucharova AR. Cholinergic urticaria in pediatricians' practice. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2021; 2 (65): 31–36. <https://doi.org/10.24412/2500-1175-2021-2-31-36>.

Холинергическая крапивница (ХолК) является одной из форм хронической крапивницы, которая индуцируется различными факторами, стимули-

рующими потоотделение вследствие повышения температуры тела. К таким факторам относятся физические упражнения или пассивное нагрева-

Для корреспонденции:

Хакимова Резеда Фидайловна — д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии с аллергологией, Казанский государственный медицинский университет

ORCID ID: 0000-0003-0754-9605

Адрес: 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49

E-mail: Khakimova@yandex.ru

For correspondence:

Rezeda F. Khakimova, Professor of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Kazan State Medical University

ORCID ID: 0000-0003-0754-9605

Address: 49, Butlerov Str., Kazan, 420012, Russia

E-mail: Khakimova@yandex.ru

ние тела (горячая ванна, сауна, прием горячей и острой пищи и др.). Клиническая картина заболевания характеризуется развитием зуда и появлением на фоне гиперемированной кожи мелких быстропроходящих волдырей диаметром 2–3 мм, локализующихся на туловище, лице и конечностях в местах наибольшего скопления потовых желез. Симптомы ХолК появляются в течение 5–15 мин. и, как правило, сохраняются до 60 мин. [1, 2, 3]. Заболевание наблюдается преимущественно у подростков и лиц молодого возраста.

Необходимо отметить, что эпидемиологические данные о распространенности холинергической крапивницы значительно различаются, что, по-видимому, связано с различиями в методологии проводимых исследований. Так, по данным ретроспективных исследований, частота холинергической крапивницы в структуре всех форм крапивницы составляет от 3,9 до 5,1%. В свою очередь, среди пациентов, страдающих физической крапивницей, ее доля значительно выше (от 15,7% до 22,4%) [4]. При этом нередко наблюдается сочетание холинергической с другими формами крапивницы [3]. В то же время, по данным других авторов, среди пациентов, обращающихся к дерматологу, заболевание регистрируется не чаще чем в 0,2% случаев [4]. Тем не менее, учитывая особенности течения заболевания, возрастной аспект, влияние симптомов патологии на физическую активность пациентов и их качество жизни в целом, изучение этиопатогенеза заболевания, поиск новых диагностических методов и эффективной терапии холинергической крапивницы является актуальным научным направлением в аллергологии.

В настоящее время считается, что основным механизмом развития холинергической крапивницы является формирование реакции на контакт с потом. В связи с этим рассматривается несколько теорий патогенеза заболевания. Согласно первой теории, патогенез связан с прямым воздействием ацетилхолина — ведущего медиатора потоотделения — на мускариновые холинергические рецепторы тучных клеток (CHRM3), что приводит к их дегрануляции (теория подтверждается положительной провокационной пробой с метахолином) [5, 6]. Вторая теория предполагает возможность формирования аутоенсибилизации к компонентам собственного пота с развитием реакции гиперчувствительности немедленного типа (теория под-

тверждается с помощью внутрикожных тестов с разведенным потом испытуемого) [7, 8]. Согласно последней теории, образование кератолитических пробок и окклюзия потовой железы нарушают процесс отделения пота, который содержит секреторные IgA, IgE, цитокины (интерлейкин 1 α и β и интерлейкин 8) и многочисленные ферменты, такие как ренин-подобные вещества. Это вызывает местное воспаление и образование волдырей (теория подтверждается гистологически и отрицательной метахолиновой пробой). Однако в ряде случаев причину появления уртикарных элементов найти не удается, в связи с чем была выделена идиопатическая холинергическая крапивница, при которой патогенез заболевания неизвестен [5, 9].

Таким образом, учитывая особенности патогенеза заболевания, предложено выделить несколько подтипов (фенотипов) холинергической крапивницы: ХолК в сочетании с окклюзией потовых желез, ХолК в сочетании с приобретенным генерализованным гипогидрозом, ХолК, ассоциированная с сенсибилизацией к собственному поту и идиопатическая форма [5].

Диагноз холинергической крапивницы с достаточной высокой вероятностью устанавливается на основании анамнестических данных и в большинстве случаев не представляет трудности, поскольку уже на стадии сбора и анализа жалоб пациента прослеживается четкая зависимость появления симптомов от воздействия провоцирующих факторов. Необходимо отметить, что холинергическую крапивницу следует отличать от анафилаксии физического усилия, вызванной физической активностью в сочетании с употреблением продуктов питания или приемом лекарственных средств, к которым имеется сенсибилизация. Патогенез данного заболевания остается неизвестным. Однако предполагается, что физические нагрузки вызывают усиление проницаемости тонкой кишки, тем самым увеличивают всасывание из желудочно-кишечного тракта пищевых аллергенов, в том числе и частично-переваренных белковых элементов, таких как глиадин, которые в последующем и запускают в организме патологическую аллергическую реакцию I типа [10]. Системные симптомы при анафилаксии, индуцированной физической нагрузкой, включают тошноту, спастические боли в животе, рвоту, отек гортани, бронхоспазм, снижение артериального давления. Кожные симптомы

обычно начинаются с зуда дистальных отделов (ладони, подошвы стоп, уши) с последующим развитием эритематозной или уртикарной сыпи, при этом наблюдается поражение кожных покровов большой площади. Реакция развивается во время или сразу после физических упражнений, в течение 4 ч. после употребления пищи или лекарственных препаратов [2]. В ряде случаев ХолК может сочетаться с признаками анафилаксии. Так, группа канадских исследователей Peter Vadas, Angela Sinilaite и Marcus Chaim в своем исследовании показали, что наиболее часто такое сочетание заболеваний наблюдалось у женщин (соотношение пациентов мужского пола к женскому 4:15), имеющих проявления хронической спонтанной крапивницы и других аутоиммунных патологий. У всех пациентов высокая температура окружающей среды, более чем у 75% пациентов физические нагрузки и стресс являлись основными триггерами анафилаксии [11].

Для подтверждения диагноза холинергической крапивницы, а также исключения анафилаксии физического усилия и других форм индуцибельной крапивницы (тепловой и аквагенной) используются провокационные пробы, направленные на активацию потоотделения. К ним относят тесты с физической нагрузкой, а также тест с погружением пациента в ванну с горячей водой [12, 1]. В настоящее время существует несколько вариантов тестов с физической нагрузкой: интенсивная ходьба до 30 мин или бег на месте в течение 5–15 мин и стандартизированный пульс-контролируемый тест эргометрии. Выполнение второго варианта провокационной пробы предпочтительнее, так как в данном случае при выполнении упражнений (бега на беговой дорожке или кручения педалей на велоэргометре) достигается увеличение скорости пульса на 15 уд/мин каждые 5 мин. до финального максимального увеличения пульса на 90 уд/мин выше стартового значения [13, 3]. Тест считается положительным, если упражнение приводит к появлению уртикарий, которые сохраняются на коже около 10 мин.. Если реакция при проведении провокационной пробы с упражнением положительная, необходимо провести тест с пассивным согреванием — погружение в ванну с горячей водой, температура которой должна составлять 42 °С, при этом температура тела должна повыситься на 1,0 °С и более [13]. Помимо провокационных проб,

включающих в себя нагревание тела и стимуляцию процесса потоотделения с помощью физической нагрузки, разрабатываются другие техники, которые в будущем позволят определить фенотип ХолК (локальные провокационные тесты с ацетиlxолином, кожный тест с аутологичным потом, индуцируемое потом высвобождение гистамина из базофилов и др.) [14].

Терапия холинергической крапивницы включает в себя элиминационные мероприятия и назначение медикаментозных средств. Пациентам с тяжелым течением ХолК не рекомендуется перегреваться (необходимо избегать интенсивных физических нагрузок, приема горячей ванны, посещения сауны), не употреблять в пищу продукты с большим содержанием специй [1, 3]. Рекомендации медикаментозного лечения ХолК не отличаются от таковых при хронической спонтанной крапивнице и включают в себя в первую очередь назначение антигистаминных препаратов второго поколения (АГП2) [15, 1]. В случае отсутствия положительного эффекта от применения данной группы медикаментозных средств в течение 2–4 недель — рекомендуется увеличение терапевтической дозы препаратов в 4 раза [15]. Однако монотерапия АГП2 не всегда эффективна. Существуют публикации об эффективности омализумаба в терапии ХолК [16, 17], при этом выбор данного препарата согласно современным стандартам возможен в качестве третьей ступени терапии хронической спонтанной крапивницы [18, 15]. В литературе описаны результаты лечения ХолК с использованием препаратов, не входящих в стандарт терапии хронической крапивницы: спазмолитическими (скополамина бутилбромида), антихолинергическими (метантелиния бромида) лекарственными средствами, ботулотоксином [1]. Кроме того, предпринимаются попытки проведения десенсибилизации аутологичным потом и умеренными физическими упражнениями [1, 19].

Анализ нашего собственного опыта наблюдения пациентов с хронической крапивницей показывает, что из 182 пациентов с хронической крапивницей, обратившихся в Республиканский центр клинической иммунологии в период с 2018 по 2020 гг. холинергическая форма наблюдалась у 3,8% пациентов (табл. 1).

Все пациенты, страдающие холинергической крапивницей, были мужского пола и младше

Табл. 1. *Распределение пациентов по форме хронической крапивницы (n=182)*

№	Форма хронической крапивницы	Частота, %
1.	Спонтанная	72
2.	Спонтанная + дермографическая	4,4
3.	Аллергическая	1,6
4.	Дермографическая	12,6
5.	Холинергическая	3,8
6.	Холодовая	3,3
7.	Замедленная от давления	0,6
8.	Холодовая + холинергическая	1,7

27 лет. У 1,7% ХолК сочеталась с холодовой формой крапивницы.

В продолжение представляем клинический случай пациента с холинергической крапивницей в сочетании с другими вариантами крапивницы и анафилаксией.

Мальчик, 15 лет 10 мес., обратился к аллергологу-иммунологу с жалобами на кожные высыпания, сопровождающиеся легким зудом, затруднение дыхания, заложенность носа, водянистые выделения из носа, приступообразное чихание, покраснение глаз, отек век, слезотечение, которые возникают после интенсивной физической нагрузки, чаще после бега или в процессе тренировки в спортзале. Кроме того, со слов пациента, изолированные кожные высыпания появлялись и при менее выраженной физической нагрузке, а также после приема душа с горячей водой. Наряду с этим пациента беспокоило появление кожных высыпаний, сопровождающихся выраженным зудом, во время купания в водоемах. Вышеуказанная симптоматика наблюдалась в течение 20–30 мин. и купировалась самостоятельно.

Анамнез заболевания. Впервые клинические симптомы в виде распространенной кожной сыпи появились после физической нагрузки в возрасте 13 лет. В последующем подобные эпизоды повторялись с частотой 1–2 раза в месяц, проходили самостоятельно, не требуя медикаментозной коррекции. Однако в последние 6 месяцев перед обращением состояние пациента ухудшилось: на фоне значимой физической нагрузки наряду с кожным процессом дополнительно стали появляться респираторные симптомы в форме заложенности носа, водянистых выделений из носа, затруднения дыхания. Кроме того, отмечался отек век и слезотечение. По поводу указанной симптоматики пациент обратился к участковому педиатру, который

рекомендовал исследование уровня общего IgE в сыворотке крови и проведение исследования функции внешнего дыхания. По результатам спирометрии обструктивных нарушений установлено не было, а уровень иммуноглобулина E в сыворотке крови был повышен (254 МЕ/мл), в связи с этим педиатром была рекомендована консультация аллерголога-иммунолога.

При объективном осмотре состояние пациента удовлетворительное, сознание ясное. Телосложение правильное, рост 170 см, вес 55 кг. Кожные покровы физиологической окраски, нормальной влажности и эластичности, высыпаний нет. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно, распределена равномерно. Видимые слизистые розовые. В зеве гиперемии нет, миндалины за дужками, налетов нет. Костно-мышечная система без особенностей. При пальпации лимфатические узлы мелкие, безболезненные, не спаяны с окружающей тканью. ЧД 18 в минуту. Перкуторный звук легочной. Аускультативно: в легких дыхание везикулярное, хрипов нет, форсированный выдох свободен. Границы сердца не изменены. Тоны сердца ясные. PS 78 в минуту, ритмичный. Живот правильной формы. Печень и селезенка не увеличены. Таким образом, на основании анамнестических и клинических данных был выставлен предварительный диагноз: «Хроническая холинергическая крапивница? Холодовая крапивница? Анафилаксия, индуцированная физической нагрузкой?» — и назначено обследование.

По результатам общеклинических методов исследования (общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи) патологических изменений не обнаружено. Специфическое аллергологическое обследование, включающее анализ данных аллергологического анамнеза и постановку кожных проб с неинфекционными аллергенами, наличия сенсibilизации не выявило. При повторной спирометрии показатели функции внешнего дыхания соответствовали должным величинам, тест с бронхолитиком отрицательный (Δ ОВФ₁ 10,48%). Далее с целью подтверждения диагноза холинергической крапивницы пациенту был проведен тест с физической нагрузкой: бег в течение 5 мин. По окончании физической нагрузки у пациента отмечалось появление приступообразного чихания, насморка с обильными водянистыми выделениями, заложенности носа, покашлива-

ния, гиперемии конъюнктив. В динамике на 7–10 минуте после физической нагрузки появился периорбитальный отек, более выраженный отек нижнего века, отек нижней губы. Одновременно наблюдалось покраснение кожи туловища, на фоне которого появились обильные волдыри диаметром 3–4 мм, сопровождавшиеся зудом. Видимой одышки, дистанционных хрипов не отмечалось. Аускультативно: дыхание везикулярное, хрипы не выслушивались. АД 115/70, пульс 98 уд/мин, ритмичный. С целью оказания неотложной помощи введен был дексаметазон (4 мг внутримышечно), в течение 20 мин. состояние купировалось. Для подтверждения диагноза холодовой крапивницы в программу обследования был включен тест Дункана (апликация кубика льда). Через 5 мин. в месте апликации отмечалось появление гиперемии и отека, что было расценено как положительный результат холодовой пробы.

Таким образом, на основании жалоб пациента, истории заболевания, объективных данных, результатов проведенного специфического обследования в условиях аллергологического кабинета установлен окончательный диагноз «Хроническая холинергическая крапивница в сочетании с холодовой крапивницей. Течение средней степени тяжести. Анафилаксия, индуцированная физиче-

ской нагрузкой». По поводу указанного состояния пациенту было рекомендовано ограничение физических нагрузок, использование антигистаминных препаратов в терапевтической дозе накануне физической нагрузки с целью профилактики клинических симптомов.

В процессе последующего наблюдения в течение года пациент повторно обращался за медицинской помощью в связи с клиническими проявлениями крапивницы после купания в водоеме, которые быстро купировались приемом антигистаминных препаратов 2-го поколения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, особенности течения холинергической крапивницы, возможность сочетания ее с другими формами хронической крапивницы существенно снижает качество жизни пациентов с этой патологией, а присоединение симптомов анафилаксии может угрожать жизни. В свою очередь настороженность врачей первичного звена в отношении этой патологии, своевременная маршрутизация пациента к аллергологу-иммунологу и проведение в последующем соответствующих диагностических мероприятий, назначение адекватной терапии, обучение пациентов позволяет эффективно решить эти проблемы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Magerl M., Altrichter S., E Borzova E. et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias – The EAACI/GA (2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision // *Allergy*. 2016; 71 (6): p. 780–802. DOI: 10.1111/all.12884.
2. Montgomery S.L. Cholinergic urticaria and exercise-induced anaphylaxis. // *Curr Sports Med Rep*. 2015; 14: p. 61–63. DOI: 10.1249/JSR.0000000000000111.
3. Крапивница и ангиоотек: рекомендации для практикующих врачей. Российский национальный согласительный документ. Москва. Фармус Принт Медиа, 2007, 127 с. [Крапивница i angiotek: rekomendacii dlya praktikuyushchih vrachej. Rossijskij nacional'nyj soglasitel'nyj dokument. Moskva. Farmus Print Media, 2007, 127 p. (In Russ)]
4. Zuberbier T1., Althaus C., Chantraine-Hess S., Czarnetzki B.M. Prevalence of cholinergic urticaria in young adults // *J Am Acad Dermatol*. 1994; Dec; 31(6): p. 978–81. DOI: 10.1016/s0190-9622(94)70267-5.
5. Nakamizo S., Egawa G., Miyachi Y., Kabashima K. Cholinergic urticaria: pathogenesis-based categorization and its treatment options // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 Jan; 26(1): p. 114–116. DOI: 10.1111/J.1468-3083.2011/04017.x.
6. Sawada Y., Nakamura M., Bito T. et al. Cholinergic urticaria: studies on the muscarinic cholinergic receptor M3 in the anhidrotic and hypohidrotic skin // *J Invest Dermatol*. 2010 Nov; 130(11): p. 2683–2686. DOI: 10.1038/jid.2010.188.
7. Adachi J., Aoki T., Yamatodani A. Demonstration of sweat allergy in cholinergic urticarial // *J Dermatol Sci*. 1994 Apr; 7(2): p. 142–149. DOI: 10.1016/0923-1811(94)90088-4.
8. Yoshiki T., Yokozeki H., Murota H., Katayama I. (eds). *New Etiology of Cholinergic Urticaria: Perspiration Research* // *Curr Probl Dermatol*. Basel, Karger, 2016, vol. 51: p. 94–100.

9. Kobayashi H., Aiba S., Yamagishi T. et al. Cholinergic urticaria, a new pathogenic concept: hypohidrosis due to interference with the delivery of sweat to the skin surface // *Dermatology*. 2002; 204(3): p. 173–178. DOI: 10.1159/000057877.
10. Ménard S., Cerf-Bensussan N., Heyman M. Multiple facets of intestinal permeability and epithelial handling of dietary antigens // *Mucosal Immunol*. 2010 May; 3(3): p. 247–259. DOI: 10.1038/mi.2010.5.
11. Vadas P., Sinilaite A., Chaim M. Cholinergic Urticaria with Anaphylaxis: An Underrecognized Clinical Entity // *J Allergy Clin Immunol Pract*. Mar-Apr 2016; 4(2): p. 284–291. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.09.021.
12. Клинические рекомендации «Крапивница», 2019 г. <https://raaci.ru/dat/pdf/urticaria-project.pdf>. [Klinicheskie rekomendacii «Krapivnica», 2019. <https://raaci.ru/dat/pdf/urticaria-project.pdf> (In Russ)]
13. Altrichter S., Salow J., Ardelean E., Church M.K., Werner A., Maurer M. Development of a standardized pulse-controlled ergometry test for diagnosing and investigating cholinergic urticarial // *J Dermatol Sci*. 2014; 75: p. 88–93. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2014.04.007.
14. Atsushi Fukunaga, MD, Toshinori Bito, MD, Kenta Tsuru, MD, Akiko Oohashi, MD, Xijun Yu, MD, Masamitsu Ichihashi, MD, Chikako Nishigori, MD, and Tatsuya Horikawa, MD. Responsiveness to autologous sweat and serum in cholinergic urticarial classifies its clinical subtypes // *J Allergy and clinical immunology*. Vol. 116, Issue 2, p. 397–402.
15. Zuberbier T., Aberer W., Asero R. et al. The EAACI/GA2 LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. The 2017 Revision and Update // *Allergy*. 2018. Jul; 73(7): p. 1393–1414. DOI: 10.1111/all.13397.
16. Metz M., Bergmann P., Zuberbier T., Maurer M. Successful treatment of cholinergic urticaria with anti-immunoglobulin E therapy // *Allergy*. 2008; 63: p. 247–249. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01591.x.
17. Kutlu A., Tanoglu A., Ozturk S. Healing effects of omalizumab in a patient with cholinergic urticaria associated severe dyspeptic complaints // *Chin Med J (Engl)*. 2015; 128: p. 1559–1560. DOI: 10.4103/0366-6999.157703.
18. Аллергология и клиническая иммунология. Клинические рекомендации. Под редакцией акад. РАН Р.М. Хаитова, проф. Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 335 с. (С. 214–241) [Allergologiya i klinicheskaya immunologiya. Klinicheskie rekomendacii. Pod redakciej akad. RAN R.M. Haitova, prof. N.I. Il'inoj. M.: GEO-TAR-Media. 2019. 335 p. (P. 214–241) (In Russ)]
19. Kozaru T., Fukunaga A., Taguchi K., Ogura K., Nagano T., Oka M. et al. Rapid desensitization with autologous sweat in cholinergic urticarial // *Allergol Int*. 2011; 60: p. 277–281. DOI: 10.2332/allergolint.10-OA-0269.

КОРРЕКЦИЯ

Уважаемые читатели, в связи с технической ошибкой были изменены уникальные цифровые идентификаторы для статей, вышедшие в прошлых выпусках журнала (2020 г № 3 и 4).

Представленные значения в таблицах ниже просим считать окончательными и использовать их для прямых ссылок на упомянутые статьи.

Статья	Новый DOI
Поллиноз у детей и подростков: современные аспекты патогенеза и тенденции в терапии	10.24411/2500-1175-2020-00001
Эндонозальная провокационная проба с аллергенами клещей домашней пыли у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом: вопросы методики и безопасности	10.24411/2500-1175-2020-00002
Климатотерапия в лечении и реабилитации детей с бронхиальной астмой, осложненной повышенной метеочувствительностью	10.24411/2500-1175-2020-00003
Современные представления о применении антихолинергического препарата длительного действия тиотропия в лечении бронхиальной астмы у детей	10.24411/2500-1175-2020-00004
Обоснование применения комбинированного метода иммунокоррекции у детей с аллергической бронхиальной астмой	10.24411/2500-1175-2020-00005

Статья	Новый DOI
Особенности вакцинопрофилактики детей с аллергическими заболеваниями	10.24411/2500-1175-2020-00006
Факторы риска развития туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей с разной степенью иммунодефицита	10.24411/2500-1175-2020-00007
Состояние противoinфекционного поствакцинального иммунитета к бактериальным токсинам у детей с атопическим дерматитом в г. Волгограде	10.24411/2500-1175-2020-00008
Частота стационарной помощи детям с бронхиальной астмой и атопическим дерматитом в крупном промышленном городе	10.24411/2500-1175-2020-00009
Аллергический ринит у детей с избыточной массой тела/ожирением: особенности сенсibilизации	10.24411/2500-1175-2020-00010