

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ В ПЕДИАТРИИ

№ 3 (66), сентябрь 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. Журнал основан в 2003 году. С 2003–2004 гг. носил название «Научно-практический журнал Аллергология и иммунология в педиатрии». С 2004 года по настоящее время носит название «Аллергология и иммунология в педиатрии».

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.



Учредитель и издатель:
Общероссийская общественная организация
«Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России»
Россия, 117513, Москва, Островитянова, д. 6
www.adair.ru • adair@adair.ru

Журнал отпечатан в типографии
ОАО «ПФОП»
Россия, 142100, г. Подольск,
Революционный проспект,
д. 80/42

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: 25.09.2021 г. При перепечатке любых материалов разрешение и ссылка на журнал «Аллергология и Иммунология в Педиатрии» обязательны.

© Материалы журнала распространяются под лицензией Creative Commons

Журнал выходит 4 раза в год. Подписку на журнал «Аллергология и Иммунология в Педиатрии» можно оформить в любом отделении связи на территории России. Подписной индекс издания 47432. Свободная цена.

ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY in PEDIATRICS

Volume 66 • Number 3 • September 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). The journal was founded in 2003. From 2003–2004 it was called Scientific and Practical Journal of Allergology and Immunology in Pediatrics. From 2004 to the present time it is called «Allergology and Immunology in Pediatrics».

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>

The journal is published 4 times a year

ОБЗОР

МЕСТО АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ТЕРАПИИ ЗУДА КОЖИ ДЕТЕЙ <i>С.С. Масальский, Ю.С. Смолкин</i>	4
АЛЛЕРГИЯ И ОЖИРЕНИЕ У ДЕТЕЙ: ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ? <i>Н.Б. Мигачева, О.В. Скворцова, Е.Г. Михайлова, Д.А. Ракчеева</i>	17
ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ ИММУНОПАТОГЕНЕЗА АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ <i>А.В. Жестков, О.О. Побежимова</i>	27

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ ПОДРОСТКОВ 13–14 ЛЕТ ГОРОДА ТЮМЕНИ <i>К.П. Кузьмичева, Е.И. Малинина, О.А. Рычкова, Л.В. Климина, А.Е. Родионова, А.В. Тетюева</i>	35
КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И РЕЗУЛЬТАТЫ АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ ПРИ АЛЛЕРГИИ НА КЛЕЩЕЙ ДОМАШНЕЙ ПЫЛИ <i>О.В. Трусова, А.В. Камаев, Н.Л. Ляшенко, И.В. Макарова</i>	40

REVIEW

PLACE OF ANTI-HISTAMINE IN THERAPY OF ITCHING SKIN OF CHILDREN <i>S.S. Masalskiy, Yu.S. Smolkin</i>	4
ALLERGY AND OBESITY IN CHILDREN: IS THERE ANY LINK? <i>N.B. Migacheva, O.V. Skvortsova, E.G. Mikhaylova, D.A. Rakcheeva</i>	17
THE MAIN ASPECTS OF THE IMMUNOPATHOGENESIS OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN <i>A.V. Zhestkov, O.O. Pobezhimova</i>	27

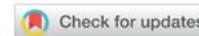
ORIGINAL ARTICLES

PREVALENCE OF ALLERGIC DISEASES AMONG TEENAGERS 13–14 YEARS OLD IN TYUMEN CITY <i>K.P. Kuzmicheva, E.I. Malinina, O.A. Richkova, L.V. Klimina, A.E. Rodionova, A.V. Tetyueva</i>	35
CLINICAL AND ANAMNESTIC CHARACTERISTICS AND RESULTS OF ALLERGOLOGICAL TESTING IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA AND ALLERGIC RHINITIS IN CASE OF ALLERGY TO HOUSE DUST MITES <i>O.V. Trusova, A.V. Kamaev, N.L. Lyashenko, I.V. Makarova</i>	40

Место антигистаминных препаратов в терапии зуда кожи детей

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-3-4-16>

статья поступила 08.09.2021



С.С. Масальский^{1,3}, Ю.С. Смолкин^{1,2,3}

¹ Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России, г. Москва, Россия;

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии»»

Федерального медико-биологического агентства, г. Москва, Россия;

³ Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии, г. Москва, Россия

Зуд — частая жалоба на приеме врача любой специальности. Четверть пациентов предъявляют жалобы на зуд разной этиологии. В реальной практике блокаторы H1-гистаминовых рецепторов назначаются при зуде в первую очередь. В статье рассматривается комплекс заболеваний, сопровождающийся зудом кожи.

Нервно-рефлекторный характер позволяет выделить зуд локальный и системный; пруригогенный, нейропатический и психогенный. Зуд не имеет стабильного патогенеза и может провоцироваться различными состояниями, но сенсорные нейроны несут на себе опиатные и 5-HT-рецепторы, что позволяет использовать антисеротониновые препараты при ряде хронических заболеваний и при зуде, связанном с хроническими заболеваниями.

При пищевой аллергии и крапивнице зуд связан с раздражением рецепторов кожи гистамином и медиаторами тучной клетки. В этих случаях антигистаминные являются препаратом выбора независимо от этиологии крапивницы.

При атопическом дерматите зуд имеет сложную этиологию: трансэпидермальная потеря воды, хроническое воспаление кожи при участии многих клеток, вторичная гипериннервация кожи с формированием патологического очага в ЦНС. Это требует комплексного подхода к терапии. Ксероз преодолевается использованием эмолентов и рациональным уходом за кожей. Наличие активного процесса делает необходимым назначение топических стероидов или ингибиторов кальциневрина на срок, достаточный для полного подавления воспаления. В случае присоединения психогенного зуда могут быть рассмотрены антисеротониновые препараты, гидроксизин. Блокаторы H1-рецепторов не влияют на интенсивность высыпаний при дерматите, однако некоторые молекулы способны снизить восприятие зуда. Хифенадин — антигистаминный препарат II поколения, может быть использован при необходимости терапии аллергических зудящих дерматозов. Быстрое начало действия позволяет в течение 1 часа достигать максимальной концентрации в тканях, активировать монооксидазу и разрушать гистамин непосредственно в очаге воспаления. Отсутствие седативного эффекта и широта терапевтического действия (возможность увеличивать дозу в 1,5–2 раза) делает препарат полезным для лечения проявлений пищевой аллергии и крапивницы с ангиоотекотом. Двойное антигистаминное и антисеротониновое действие позволяет с успехом применять хифенадин в остром периоде атопического дерматита, особенно провоцируемого контактом с аллергеном.

Ключевые слова: зуд, антигистаминные, атопический дерматит, дети, хифенадин, фенкарол.

Для цитирования: Масальский СС, Смолкин ЮС. Место антигистаминных препаратов в терапии зуда кожи детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2021; 3 (66): 4–16. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-3-4-16>

Place of anti-histamine in therapy of itching skin of children

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-3-4-16>

S.S. Masalskiy^{1,3}, Yu.S. Smolkin^{1,2,3}

¹ Association Pediatric Allergist and Immunologist Russia, Moscow, Russia;

² Academy postgraduate education «Federal State Budget Founding Federal Research and Clinical Center of specialized types of health care and medical technology of the Federal Medical and Biological Agency», Moscow, Russia;

³ «Scientific-Clinical Consultative Center of Allergology and Immunology», Ltd, Moscow, Russia

Itching is a frequent condition at a doctor's appointment of any speciality. A quarter of patients complain of itching of various etiology. In real practice, H1-histamine receptor blockers are prescribed for itching in the first place. The article considers a complex of diseases accompanied by itching of the skin.

Для корреспонденции:

Масальский Сергей Сергеевич, к.м.н., врач аллерголог-иммунолог, ответственный секретарь АДАИР

ORCID ID: 0000-0002-2048-5709

Адрес: Россия, 117513, Москва, Островитянова, д. 6

E-mail: masalsky@live.com

For correspondence:

Sergey S. Masalskiy, Candidate of Science, APAIR Secretary, Physician

ORCID ID: 0000-0002-2048-5709

Address: 6, Ostrovitianova, 117513, Moscow, Russia

E-mail: masalsky@live.com



The itching is a reflex. The classification contains a lot of forms: local and systemic; pruriginous, neuropathic and psychogenic. Itching has no stable pathogenesis and can be provoked by various conditions. The main types of sensory neurons are opiate and 5-HT-receptors. Urticaria and food allergy are associated with irritation of the skin receptors with histamine and other mast cell mediators. In these cases, antihistamines are the drug of choice regardless of the aetiology of urticaria. In atopic dermatitis, the itching has a complex aetiology: transepidermal water loss, chronic inflammation of the skin with the participation of many cells, secondary hyperinnervation of the skin with the formation of a pathological activity focus in the brain. This requires a comprehensive approach to therapy. Xerosis overcome by the use of emollients and rational skin-care. The presence of exacerbation makes it necessary to prescribe topical steroids or calcineurin inhibitors for an acute period. In the case of the addition of psychogenic itching, antiserotonin 5-HT-blockers drugs, hydroxyzine can be considered. H1-receptor blockers do not affect the intensity of skin lesions in dermatitis, but some molecules can reduce the itching. Quifenadine is the antihistamine drug of the second generation. It can be used in the treatment of allergic itching dermatoses. The rapid onset of action allows you to reach the maximum concentration in the tissues within 1 hour, activate monooxidase and neutralise histamine in the tissue. Quifenadine absence a sedative effect and no respiratory depression. Instructions for the use of the medicinal product can increase the dose by 1,5–2 times. It makes the drug useful for the treatment of manifestations of food allergies and urticaria. The dual antihistamine and antiserotonin action allow the successful use of quifenadine in the acute period of atopic dermatitis, especially provoked by contact with an allergen.

Key words: itching, antihistamines, atopic dermatitis, children, hifenadine, fencaro.

For citation: Masalskiy SS, Smolkin YuS. Place of anti-histamine in therapy of itching skin of children. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2021; 3 (66): 4–16. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-3-4-16>

ВВЕДЕНИЕ

Зуд является частой жалобой на приеме врача любой специальности. Данные опросов и наблюдательных исследований говорят нам о том, что каждый пятый пациент переносил в своей жизни состояние, связанное с длительным зудом кожи. Не менее 8,5% пациентов на приеме у врача имеют жалобы на хронический зуд разной силы, который их беспокоит и снижает качество жизни от незначительных отклонений до тяжелых нарушений социальной адаптации, сна и когнитивных функций [1].

Существует заблуждение, что аллергия является самым частым состоянием, вызывающим зуд. Во многом это касается общей педиатрической практики, где встречается шаблонное назначение антигистаминных препаратов (АГ) во всех случаях зуда и «подозрения» на пищевую аллергию.

Зуд сопровождает множество хронических заболеваний внутренних органов и не ограничивается заболеваниями кожи. Известно, что для дерматозов различной этиологии частота встречаемости зуда максимальна — до 58%. Среди других нозологий зуд часто ассоциирован с заболеваниями почек, печени, системы крови и психиатрическими нарушениями. Традиционно зуд проявляется при длительном течении хронических заболеваний, когда уже длительно персистирует системное воспаление, имеются нарушения микроциркуляции сосудов и метаболические изменения. Примерами могут служить терминальные стадии

заболеваний печени (особенно с холестазом), хронической болезни почек, сахарный диабет, онкологические заболевания [1]. Аллергические болезни часто сопровождаются зудом кожи вследствие раздражения рецепторов зуда медиаторами аллергической реакции немедленного типа (гистамин, серотонин, субстанцией P) или цитокинами хронического воспаления (ИЛ-31, тимический стромальный лимфопротеин TSLP). Зуд обязателен при волдырной сыпи в случае крапивницы. Первый и главный критерий дерматита, по Hanifin & Rajka, без которого остальные признаки недействительны, — это хронический зуд. Безусловно, наличие зуда являетсястораживающим симптомом в отношении риска наличия аллергических болезней, но абсолютно неверно считать аллергией любое возникновение чесательного рефлекса. Назначение антигистаминных препаратов не приносит облегчения при многих видах зуда, а неверные рекомендации специалиста дискредитируют безусловно полезную фармакологическую группу препаратов, а также снижают приверженность пациента к лечению и уменьшают комплаенс между врачом и пациентом. Однако в случае, когда в механизме возникновения зуда велика роль гистамина и серотонина, блокаторы H1-рецепторов будут крайне полезны и принесут быстрое облегчение уже через несколько десятков минут с начала приема. В случаях сочетанной патологии клинические руководства не приводят четкого алгоритма терапии зуда сложного генеза, что

требует индивидуального подхода к курации таких пациентов.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Зуд — это ощущение, которое приводит к чесательному рефлексу. Определение простое без указания на этиологию процесса, обязательность иммунных нарушений или поражения кожи. Большой ряд системных заболеваний могут быть первопричиной зуда или усиливать имеющийся рефлекс.

Любой зуд в основе имеет рефлекторную дугу, начинающуюся в коже со специфического рецептора, далее включающую систему периферических немиелинизированных нервных волокон, по которым осуществляется проведение в спинной мозг, оттуда через таламические ядра в сенсорные центры коры. Далее через промежуточные нейроны возбуждение передается в моторные нейроны, эффекторные волокна которых обеспечивают двигательный чесательный рефлекс. Следовательно, когда возникает необходимость назначения терапии, надо четко понимать, на каком этапе возникает патологическое возбуждение, причину его вызвавшую и способ устранения патологического процесса.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЗУДА

По уровню поражения:

- пруригоцептивный
- нейропатический
- психогенный

По силе:

- нет зуда
- слабый (не беспокоит)
- средний (есть расчесы)
- сильный (биопсирующие расчесы и повреждения)

Условно «клиническая иерархия» зуда может быть представлена в виде групп заболеваний, поражающих три уровня рефлекторной дуги:

- уровень кожи с находящимися в ней рецепторами, которые раздражаются при разнообразных дерматитах, ксерозе, полицитемии, холестазах, почечной недостаточности;
- проводящие пути и нейроны спинного мозга (периферическая нервная система) могут быть

сдавлены опухолью, повреждены травмой, реже токсинами;

- уровень центральной нервной системы, где могут формироваться очаги патологического возбуждения.

Рассмотрим более подробно эти уровни, потому что на основании этого деления сформирована патогенетическая классификация зуда.

Первый уровень относится к коже. Это наиболее обширная группа заболеваний, включающая в себя многие хронические дерматозы, которые могут не относиться к аллергическим заболеваниям. Зуд воспринимается специфическими рецепторами, расположенными на свободно ветвящихся в эпидермисе нервных окончаниях. Описаны специфические рецепторы зуда, которые близки к болевым, но все же отличаются от них. Волокна нейронов, отвечающих за зуд, являются немиелинизированными, что в сочетании с ветвистой структурой дает возможность возбуждению распространяться на зоны между различными волокнами, особенно при сильном воздействии. В отличие от тактильной чувствительности, зуд обычно носит слабо локализованный характер, и пациенты расчесывают обширные кожные зоны. Раздражение рецепторов зуда способны вызвать воспаление эпидермиса, трансэпидермальную потерю влаги, повышение проницаемости сосудов вследствие выхода гистамина и других медиаторов. Накопление в коже продуктов метаболизма — желчных кислот, возможно, кальция и азотистых продуктов — вызывает потрясающий по интенсивности и стойкости зуд. Зуд, обусловленный возбуждением чувствительных рецепторов кожи, называется пруригоцептивным [2]. Часто пациенты не могут дифференцировать ощущение — описывается покалывание, раздражение, сходное с болью ощущение дискомфорта в коже. Сильное воздействие, такое как горячая температура или боль, может изменять субъективное ощущение зуда, уменьшать его. Впрочем, когда воздействие экстремального раздражителя заканчивается, зуд возникает с большей силой. В практике нередки случаи, когда с помощью самоповреждений, боли, расчесов, ожогов пациенты пытаются купировать зуд. Сильный сенсорный рефлекс боли может подавлять зуд. Разветвленные нервные окончания воспринимают разные раздражители с одного кожного дерматома, и при высокой интенсивности воз-

действия организм «вытесняет» более слабый раздражитель. Это свойство нервной системы можно использовать в практике, воздействуя на кожу щадящими методами: в место расчесов и ожогов, применяют втирание эмолентов (воздействие на рецепторы давления), использование охлаждающих спреев с ментолом (температурные рецепторы), влажные примочки и т.д.

Второй уровень — поражение проводящей системы сенсорных волокон, которое способно вызвать нейропатический зуд, сходный с нейропатической болью. При отсутствии кожных поражений (без сыпи) в результате сдавления, иного повреждения нервного пучка или ганглия могут возникать жгущие и зудящие болевые ощущения, стойкие к традиционной терапии. Некоторые авторы выделяют отдельно нейрогенный зуд, который отличается от нейропатического тем, что развивается без повреждения нерва, но после возбуждения волокна из-за действия на него различных медиаторов, в том числе на фоне воспаления. Нам не кажется это целесообразным, т.к. зуд является рефлекторным актом и нейрогенный компонент в нем присутствует всегда [3].

Дополнительная сложность заключается в том, что разные типы волокон могут возбуждаться разными медиаторами. Так, существуют гистаминчувствительные нервные волокна и окончания. Зуд, который возникает при раздражении этих волокон гистамином, серотонином, субстанцией P, может быть проиллюстрирован, например, случаями крапивницы, где применение антигистаминных препаратов крайне эффективно, и блокаторы H₁-рецепторов должны назначаться в первую очередь в качестве препарата выбора. В случае раздражения гистамин-нечувствительных волокон, например при различных дерматитах, ведущую роль отдают TSLP и пруритогенным цитокинам (IL-31).

Третий уровень — центральный. Повышение активности сенсорных зон коры, возникновение патологического очага в головном мозге, снижение порога чувствительности к внешним раздражителям, несвязанным с кожей, могут быть причиной центрального психогенного зуда. Зуд описан как вариант бреда, при делирии и сенсорных галлюцинациях. В качестве медиаторов в нервном синапсе часто описываются опиоидные и серотониновые 5-HT-рецепторы, которые участвуют в восприятии и регулировании зуда. Данные типы рецепторов

встречаются в центральной и периферической нервной системе, поэтому препараты, воздействующие на основные медиаторы, будут частично работать при разных типах зуда, но назначение всем пациентам нейролептиков и антидепрессантов не может считаться рациональной терапией. Максимальная и долговременная эффективность может быть достигнута только при постановке диагноза и проведении этиологического лечения [4].

У детей в качестве варианта центрального зуда часто встречается патомимия — состояние, когда на фоне длительно существующего зуда или даже после излечения кожного процесса остается патологическая привычка чесать место прошлых высыпаний. Патомимии выглядят как стереотипные движения и усиливаются при стрессе, плаче, беспокойстве или могут проявляться, когда ослабевает тормозная деятельность коры мозга, например при засыпании. Если патомимия сформирована недавно, то она, как правило, не требует лечения, рефлекс угасает после исключения триггера, в противном случае может потребоваться консультация психоневролога для подбора терапии.

Деление по уровням нарушения очень условно, т.к. все стадии процесса объединены в единую нервно-рефлекторную дугу, но выделение уровня поражения клинически позволяет сразу отсечь ряд нозологий и назначить терапию уже на первом приеме посиндромно.

Классификация по силе зуда основана на оценке жалоб пациента и на тяжести расчесов. Используются номинальные оценки в баллах, а также визуальные аналоговые шкалы, когда пациенту предлагается на линейке показать уровень текущего зуда. В практике удобно использовать классификацию зуда, основанную на субъективном восприятии пациента интенсивности зуда по балльной шкале, где 0 — нет жалоб, 1 — зуд без расчесов, 2 — скудные расчесы, 3 — биопсирующий зуд с множественными расчесами и глубокими повреждениями, часто требующими отдельной терапии [5].

Многообразие причин зуда и клинических состояний, которые он сопровождает, отсутствие объективных отклонений в анализах и инструментальных методах затрудняет объективную оценку, разные пациенты могут по-разному реагировать на примерно одинаковый раздражитель. Принято

считать, что зуд высокой интенсивности требует системной терапии с использованием препаратов центрального действия (антидепрессанты).

ВАРИАНТЫ ЛЕЧЕНИЯ СИСТЕМНОГО ЗУДА

Крайне условно можно разделить зуд на генерализованные и локализованные формы, а также на зуд кожный и на фоне системных заболеваний. Частота встречаемости такой патологии в педиатрии остается низкой, дифференциальный диагноз не представляет труда, т.к. дети обычно имеют выраженные клинические симптомы основного заболевания. Наиболее частые причины генерализованного зуда, встречающиеся в педиатрии, представлены ниже.

Зуд на фоне хронической почечной недостаточности крайне редко наблюдается у детей. Он составляет не более 9% педиатрических пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, в отличие от взрослой практики, где такой зуд крайне распространен. В настоящее время пересмотрен патогенез почечного зуда. Существовавшие ранее представления о нем отвергаются. Экспериментальные наблюдения не подтвердили гипотезу о ведущей роли «раздражения» нервных окончаний токсинами и метаболитами, а также о накоплении азотистых оснований, кальция и фосфора в коже. По-прежнему считается, что диализ при уремии крайне полезен для купирования зуда, но темпы снижения азотистых метаболитов и скорость купирования зуда неодинакова. Зуд кожи сохраняется в постдиализную стадию у значительной части пациентов. Наиболее популярно стало мнение, что в основе уремического зуда лежит воспалительный цитокиновый ответ. Косвенно гипотеза подтверждается тем, что даже после диализа и снижения уровня азота сыворотки зуд может сохраняться до 6 месяцев, а напротив, у пациентов на иммуносупрессивной терапии зуд крайне редкий даже при значительной уремии. У детей в основном ХПН возникает на фоне невоспалительных заболеваний — врожденных пороков развития, мульти- и поликистоза, частота «почечного» зуда у них значительно меньше. Широко обсуждается значительная роль активации серотониновых и опиоидных рецепторов при уремическом зуде. Препараты, блокирующие центральные и периферические серотониновые 5-НТ-рецепто-

ры, являются препаратами выбора в этих ситуациях. Широко используют сертралин, пароксетин, рекомендованные международными сообществами. В отечественных публикациях встречаются указания на эффективность ондансетрона, антагониста опиоидов — налтрексона и ультрафиолетового облучения кожи [6].

Зуд на фоне хронической печеночной недостаточности и холестаза. Относится к специфическим состояниям, развивающимся на фоне накопления желчных кислот и распада гепатоцитов. Начало обычно острое, с поражения ладоней и стоп, сочетается с желтухой с зеленоватым оттенком. Кожа не имеет первичных зудящих элементов, поражается диффузно, выявляются расчесы на фоне окрашенной кожи. Препаратами выбора является холистерамин и сертралин.

Зуд на фоне патологии крови. Полицитемия — миелопролиферативное заболевание, характеризующееся доброкачественной пролиферацией преимущественно эритроцитарного ростка костного мозга, — редкое явление в педиатрии. Гораздо чаще встречается вторичный эритроцитоз на фоне курения, гипоксии, приема или эндогенной выработки андрогенных стероидов. Вторичный эритроцитоз часто выявляется у мальчиков-подростков. Для этого состояния характерен зуд на фоне потливости и контакта с горячей водой. Зуд при лейкозе из-за инфильтрации кожи клеточными бластами встречается редко в практике аллерголога и обычного педиатра. Из частых гематологических болезней зуд наблюдается при железодефицитной анемии и, вероятно, связан с периферической нейропатией.

Зуд на фоне периферической нейропатии. Нейропатия и сосудистые нарушения играют основную роль в развитии зуда при терминальном сахарном диабете, однако в детской практике диабетические нарушения не успевают прогрессировать до такого уровня и эту причину на приеме можно считать казуистической.

Терапия системного зуда, как правило, основана на использовании блокаторов серотониновых рецепторов и нейролептиков (например, прегабалина, габапентина). В основном препаратами выбора являются сертралин, пароксетин и т.п., в основе которых лежит усиление серотонинергической активности в ЦНС и специфическое ингибирование обратного захвата серотонина в 5-НТ-ней-

ронах головного мозга. Авторитетный ресурс UpToDate рекомендует антигистаминные только при уртикарноподобных высыпаниях в случаях пищевой аллергии. Естественно, что при зуде, причиной которого является уремия и холестаза, препаратами выбора будут диализ и использование холистерамина [7].

ЛОКАЛИЗОВАННЫЙ ЗУД

В основном на приеме педиатра и детского аллерголога в обычной практике встречается локализованный зуд, традиционно связанный с высыпаниями. В случае обширных поражений зуд может приобретать распространенный характер, но по сути это не системный процесс, а увеличение площади локализованных высыпаний.

По нашему опыту, пациенты в основном обращаются с следующими зудящими состояниями: ксероз кожи, атопический дерматит и экзема, острая крапивница, пищевая аллергия, себорейный дерматит, лекарственные и вирусные экзантемы. О дифференциальном диагнозе этих состояний и подходах к терапии много говорилось ранее. В том числе и на страницах нашего журнала была опубликована позиционная статья, содержащая в себе дифференциальный диагноз и клинические признаки вышеуказанных нозологических форм [8, 9].

В этой статье позволим себе сосредоточиться на терапевтических подходах к ведению аллергической крапивницы и атопического дерматита с точки зрения рациональной терапии зуда.

РАЦИОНАЛЬНЫЙ АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПРИ ЗУДЕ

Многообразие клинических вариантов зуда требует исключения достаточно широкого круга патологических состояний. С целью оптимизации действий врача и расходов системы здравоохранения и пациента мы рекомендуем следующий порядок действий:

1. Детальный сбор анамнеза с акцентом на время возникновения зуда, на его длительность и интенсивность, наличие хронической патологии и очагов хронического воспаления. Основная задача этого этапа — вычленение патологии и определение характера и свойств зуда, уровня поражения (центральный или периферический, локализованный или гене-

рализованнный, органический или психогенный).

2. Осмотр кожи с фокусом на наличие сухости, оценка количества и тяжести расчесов. При осмотре необходимо соотнести интенсивность зуда и степень поражения кожи, морфологию первичного элемента сыпи с количеством расчесов. Зуд на фоне заболеваний кожи, как не банально, должен иметь под собой органическую основу, т.е. элемент сыпи. Зуд, возникающий на гладкой коже без сухости и первичного поражения, должен наводить на мысли о невропатической/психогенной природе заболевания.
3. При подозрении на аллергическое заболевание, если триггер ясен, целесообразны кожные пробы или определение специфического IgE. Лучше, если это будет делать врач-аллерголог, понимающий, какая сенсibilизация распространена в этом возрасте и регионе. В случае необходимости скринингового метода для подтверждения наличия или отсутствия аллергии возможно рассмотреть использование смеси аллергенов, наиболее актуальных для Европы — с 4 лет Phadiatop (фадиатоп), до 4-х лет — фадиатоп инфант.
4. Исключение органной патологии. Помимо осмотра кожи, необходим общетерапевтический осмотр с перспективой проведения инструментально-лабораторных методов в случае необходимости для уточнения патологии внутренних органов.
5. Среди общеклинических анализов: наиболее полезен общий анализ крови (эозинофилы, гематокрит, гемоглобин повышены при эритроцитозе и снижены при хронической почечной недостаточности).
6. Общий анализ мочи: появление эритроцитов и белка, снижение удельного веса говорит о почечных нарушениях. В остальных случаях исследование недостаточно чувствительно.
7. Биохимический анализ крови: альбумин/белок, билирубин, АСТ/АЛТ, ГГТ, ЩФ (маркеры поражения печени и холестаза); креатинин + СКФ, мочевины, мочевая кислота (почечная недостаточность), ионизированный кальций, фосфор, паратиреоидный гормон (гиперпаратиронемия).
8. Дополнительные анализы могут быть назначены исходя из клинической ситуации.

ОСОБЕННОСТИ ЗУДА ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

Атопический дерматит и сопровождающий его ксероз кожи является типичным примером воспалительного многофакторного заболевания кожи с облигатным зудом. С точки зрения патофизиологии при атопическом дерматите формируется классический порочный круг: воспаление в коже усиливает сухость из-за выработки цитокинов ИЛ-4/13 и стимулирует расчесы. Расчесы вторично усиливают воспаление из-за того, что поврежденный эпителий сигнализирует о повреждении выбросом TSLP, привлекающим лимфоциты и макрофаги в очаг воспаления. Массивная инфильтрация кожи иммунными клетками поддерживает высокий уровень воспалительных цитокинов, поддерживающих зуд. Поврежденная кожа склонна к большей потере влаги, сухости, повышенной проницаемости для аллергенов и микробов. Очаги дерматита вторично колонизируются условно-патогенной флорой, в частности золотистым стафилококком. Суперантигенные свойства последнего вызывают поликлональную активацию лимфоцитов, поддерживая воспалительный процесс. Гистамин в патогенезе дерматита возникает в случае наличия сенсibilизации, после контакта аллергена с тучной клеткой и выброса из гранул пресинтезированных медиаторов.

Описан феномен гипериннервации кожи в очаге дерматита. Хроническое воспаление повышает количество нервных волокон в коже, происходит повышение плотности разветвлений в дерме. Эти волокна легче возбуждаются воспалительными цитокинами и механическим раздражением, повторная импульсация способствует формированию устойчивого рефлекса чесания, который способен поддерживаться непруригогенными в обычных условиях раздражителями.

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

Прежде всего, учитывая, что основа зуда — это чесательный рефлекс, необходимо принять меры в отношении снижения порога раздражения рецепторов. Немедикаментозные интервенции назначаются при любой этиологии зуда. Избегание раздражения эпидермиса, борьба с расчесами и сухостью оказывают свое положительное действие при любом процессе сопровождающимся воспале-

нием. Для некоторых нозологий, например для ксероза и для атопического дерматита, назначение эмоленов даже в монотерапии снижает интенсивность зуда, количество обострений и рецидивов, улучшая качество жизни пациентов [10].

Дополнительно при втирании эмоленов происходит механическое раздражение рецепторов давления в коже, очаг возбуждения переключается с зуда на давление, и чесательный рефлекс становится слабее. По подобному механизму переключения ощущений действует охлаждение и смачивание кожи водными растворами антисептиков, ментола, травяных настоев и отваров с дубящим действием [11].

К наиболее употребительным немедикаментозным вмешательствам для купирования зуда относят:

- Избегание стресса, раздражительности, препятствие формированию патомимии;
- Уменьшение потливости (ношение свободной одежды и использование вентилируемых тонких натуральных тканей);
- Охлаждение кожи (использование холодных растворов, примочек, спреев; в тяжелых случаях при нейропатическом зуде и боли — лидокаин и ментол местно);
- Увлажняющая терапия (влажные обертывания с водными растворами в остром периоде и с эмолентами в достаточном количестве в период регресса высыпаний);
- Избегание расчесов кожи (из-за риска вторичного инфицирования и усиления образования пруритогенных цитокинов);
- Избегание химических и физических раздражителей рецепторов кожи. Практическими рекомендациями для пациента в этом случае будут отказ от горячей воды и щелочного мыла, короткое купание с моющим средством с нейтральным рН, без мочалки и растирания кожи полотенцем.

ТЕРАПИЯ ЗУДА ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

Большинство клинических руководств сходятся во мнении, что основу терапии атопического дерматита составляют топические противовоспалительные агенты: стероиды и ингибиторы кальциневрина. При локальном нанесении стероиды быстро снижают воспаление, уменьшают инфильт-

рацию кожи, покраснение. Курсовое назначение топических противовоспалительных средств является наиболее общеупотребительным лечением дерматита. В подавляющем большинстве случаев для облегчения зуда достаточно подавить местную воспалительную реакцию. При распространенных процессах в остром периоде могут использоваться короткие курсы системных стероидов. При длительном рефрактерном течении дерматита с 3 лет может быть рассмотрено назначение циклоспорина А. С 6 лет наиболее безопасным и эффективным препаратом выбора будет анти-ИЛ4, дупилумаб. Все упомянутые препараты способны бороться с зудом кожи, но они используются в самую последнюю очередь, поскольку обладают неудовлетворительным профилем безопасности или высокой стоимостью [8, 12].

РОЛЬ АНТИГИСТАМИННЫХ В ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Традиционно принято начинать терапию зуда при атопическом дерматите с назначения антигистаминных препаратов, что связано с устоявшимся стереотипом о преимущественно аллергической этиологии зуда, а также с доступностью и безрецептурностью препаратов антигистаминного ряда. В основном в арсенале современного аллерголога находятся антигистаминные II поколения, обладающие высокой селективностью в отношении H1-рецепторов, низкой серотонинергической и холинергической активностью, отсутствием проникновения через гематоэнцефалический барьер. Пологая фармакинетическая кривая с плавным периодом полувыведения является преимуществом при длительном назначении. Однако в некоторых ситуациях это может быть недостатком, особенно в случаях, когда антисеротониновый эффект желателен для купирования зуда, а вместо стабильности уровня препарата в крови в течение недель терапии врачу необходимо быстро достигнуть пиковых концентраций антигистаминного в очаге воспаления.

Побочные эффекты антигистаминных препаратов I поколения связаны с высокой липофильностью молекулы, которая делает способным

проникновение препарата через гематоэнцефалический барьер. Антигистаминные I поколения в ЦНС способны вызывать седативный эффект, нарушать внимание, память, изменять ритм «сон — бодрствование» и кроссреактивно влиять на аминотрансмиттеры в ядрах таламуса и полосатого тела. Блокада обратного захвата серотонина может снижать аппетит, зуд, влиять на настроение [13]. Кроме прямого классового эффекта, антигистаминные препараты I поколения реализуют влияние на зуд посредством угнетения коры головного мозга, что приводит к общей седации и уменьшению внимания, памяти и в том числе чесательного рефлекса. Для препаратов первого поколения влияние на ЦНС стало значимым побочным эффектом в большинстве случаев, но иногда используется в качестве лечебного свойства при необходимости выписать ребенку безрецептурные седативные препараты.

Существуют молекулы первого поколения, которые утратили свое противоаллергическое значение, но до настоящего времени используются как седативные препараты. Препарат гидроксизин был синтезирован в середине прошлого века, является пролекарством, метаболизируясь в цетиризин в печени. Гидроксизин — типичный представитель I поколения препаратов: имеет короткий период полувыведения, обладает седативными и слабыми антигистаминными свойствами. Однако из-за хорошей способности проникать в ЦНС седативные и анксиолитические свойства стали основными. Использование гидроксизина для терапии кожного зуда согласно инструкции ограничивается зудом аллергического происхождения¹. Длительное использование гидроксизина лимитируется его тормозящим действием на мозг детей. Длительное использование потенциально может привести к нарушению когнитивных функций. У взрослых наиболее значимым побочным эффектом будет снижение внимания и ограничение способности управлять автомобилем и сложными механизмами. Следует учитывать, что в детском возрасте гидроксизин имеет более короткий период полувыведения (клиренс короче в 2,5 раза: в 1 год — 4 часа vs в 14 лет — 11 часов), что требует более

¹ ИМП «АТАРАКС» ПН011405/01 07.12.2011, дата обновления 20.02.2020.

частого назначения препарата в течение суток детям, что снижает комплаенс и может вести к передозировке препарата.

Препараты хинуклеотидов (хифенадин и сихифенадин) обладают двойным действием в отношении гистаминных и серотониновых рецепторов, не проникая или незначительно проникая в ЦНС, в отличие от «старых» седативных блокаторов H₁-рецепторов. Это обеспечивает более выраженное действие на зуд кожи по сравнению с селективными антигистаминными препаратами II поколения, но без недостатков традиционных H₁-блокаторов I поколения.

Необходимость использования антигистаминных препаратов при atopическом дерматите остается спорной. Существующие систематические обзоры делают спорные выводы. Известный метаанализ Matterne U. (2019) рассматривал назначение АГ в составе комплексной терапии дерматита и показал отсутствие пользы от их назначения [14]. Кохрейновский метаанализ, посвященный использованию антигистаминных препаратов при atopическом дерматите, не подтвердил пользы блокаторов гистаминных рецепторов в отношении уменьшения степени тяжести дерматита. Это вполне объяснимо, т.к. гистамин и IgE не играют большой роли в патогенезе хронического воспаления в коже. Гистамин выбрасывается в острой фазе аллергической реакции и при отсутствии контакта с аллергеном разрушается в течение короткого времени. Неясна доля обострений, спровоцированных аллергическими триггерами, среди пациентов с atopическим дерматитом. По статистике примерно 2/3 пациентов с легкими формами дерматита вообще не имеют сенсибилизации, а у оставшихся гистамин является медиатором с ограниченным временем действия. Закономерно это оказывает влияние на клинические исходы.

К сожалению, в данном обзоре анализируются только 3 препарата (цетиризин, лоратадин и фексофенадин). Рассмотрение только 3-х молекул без учета активных метаболитов вышеупомянутых препаратов, антигистаминных с антисеротониновой активностью, препаратов I поколения и гидроксизина является неполным. Во всех исследованиях проводилось сравнение с плацебо и не было сравнительных наблюдений. Не рассматривались препараты I поколения, несмотря на то что длительность использования антигистаминных в

некоторых исследованиях была короткой (около недели) и особых препятствий для короткого назначения седативных АГ в острый период не было, а изучение их влияния на зуд представляет определенный интерес. В этих условиях АГ II поколения не смогли повлиять на значения индексов оценок тяжести дерматита, однако в отношении зуда для некоторых препаратов получены более обнадеживающие результаты. Например, фексофенадин показал достоверное уменьшение зуда по оценке пациента и врача [14]. В силу методических ограничений метаанализа подобные синтетические исследования не учитывают фенотипические и возрастные особенности заболеваний и величина эффекта в них гораздо ниже, чем в реальной практике. Важно подчеркнуть, что даже в таких условиях метаанализ показывает неодинаковую активность разных антигистаминных препаратов в отношении зуда и ограниченность наших знаний о сравнительной эффективности этой группы препаратов.

Собственный опыт авторов, согласительный документ АДАИР, посвященный atopическому дерматиту, и похожий консенсусный документ итальянского общества аллергологов помогают сформулировать следующие рекомендации по использованию антигистаминных препаратов [8, 15]:

1. В первые дни обострения и при интенсивном зуде с нарушением сна коротким курсом могут быть использованы антигистаминные препараты первого поколения.
2. Случаи длительного использования антигистаминных препаратов при atopическом дерматите ограничиваются наличием сопутствующей патологии, когда контакт с аллергеном исключить невозможно. Например, при atopическом дерматите с сезонными обострениями в сочетании с аллергическим ринитом или при наличии пищевой аллергии и невозможности полностью элиминировать аллерген. В этих случаях могут быть назначены неседативные препараты длительными курсами для лечения коморбидных заболеваний и уменьшения воспалительной активности [13].
3. Для пациентов с редкими обострениями и без сенсибилизации, с ведущей ролью ксероза кожи, роль гистамина в развитии обострений дерматита ничтожна, применение противоаллергических препаратов не требуется.

КРАПИВНИЦА

Острая крапивница характеризуется появлением уртикарной, волдырной сыпи с выраженным зудом, связанным с выделением гистамина после дегрануляции тучной клетки. Выбрасываются разные медиаторы, но гистамин является основным пресинтезированным медиатором, поэтому все антигистаминные крайне эффективны.

Этиология крапивницы не ограничивается аллергическими болезнями, часто в роли триггеров выступают инфекции, лекарства, инсектные яды. В отличие от атопического дерматита, где антигистаминные в основном назначаются только при аллергическом генезе обострений, при крапивнице любой этиологии антигистаминные препараты являются терапией первой линии, вследствие обязательного образования гистаминного волдыря при этом заболевании.

Большинство публикаций посвящено терапии рефракторной хронической крапивницы, для которой разными научными обществами созданы многочисленные рекомендации, в основе которых лежит принцип увеличения доз антигистаминных. При крапивнице АГ обладают прямым дозозависимым эффектом в отношении размера волдыря. Этот феномен активно используется в практике, допускается увеличение дозы до 4-кратной off-label при хроническом течении и упорных высыпаниях. На исход заболевания доза H1-блокатора влияния не оказывает, АГ выступают в виде контролирующего симптоматического препарата.

При острой крапивнице механизм сыпи является одинаковым, однако клинических рекомендаций по увеличению дозы нет. Для специалиста важно иметь возможность индивидуального подбора терапии, особенно если есть клинический эффект от увеличения дозы. Также как и у взрослых, использование пероральных форм АГ II поколения является стартовым при острой крапивнице. Препараты большинства неседативных антигистаминных могут быть использованы согласно инструкции только в утвержденной суточной дозировке. В педиатрической практике допускается увеличение дозировки в 2 раза при хронической крапивнице, но тем не менее использование препарата происходит off-label и требует дополнительно-

го оформления и подписания информированного согласия. В случае развития нежелательных явлений или осложнений основного заболевания неясно, как подобные действия будут расценены системой юстиции. С 12 лет становится возможным использование эбастина и фексофенадина в повышенных дозировках в рамках имеющихся лекарственных форм: 20 мг/сут и 180 мг/сут соответственно. До 12 лет раньше не было препаратов, которые могли бы назначаться в повышенных дозах без нарушения действующего законодательства при крапивнице и пищевой аллергии с уртикарными высыпаниями. Фенкарол (хифенадин) может быть назначен в 2 приема с 3 лет в таблетированной форме в суточной дозе 20 мг/сут, с 7–12 лет доза может варьироваться от 20 до 45 мг/сут, 12–18 летот 50 до 75 мг/сут, а с 18 лет терапевтическая широта действия становится максимальной и составляет 50–200 мг/сут. Прием препарата несколько раз в сутки и возможность гибкого дозирования позволяют назначать фенкарол в зависимости от эффективности, добавляя дозу при усилении сыпи или контакте с аллергеном в течение дня. Подобный ритм приема препарата делает хифенадин единственным на рынке неседативным антигистаминным препаратом для пациентов с 3 лет с возможностью приема нескольких таблеток в день и с разрешенным увеличением суточной дозировки согласно действующей инструкции¹.

ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ХИФЕНАДИНА

Хифенадин (Фенкарол©) — антигистаминный препарат II поколения с антисеротониновой активностью и способностью активировать диаминооксидазу (гистаминазу), которая разрушает гистамин в тканях. Влияние на тканевую гистаминазу не упоминается для других антигистаминных препаратов и является конкурентным преимуществом хифенадина. Препарат обладает способностью быстро всасываться из ЖКТ. Через 30 минут хифенадин обнаруживается в тканях, через час достигается максимальная концентрация в плазме, что позволяет назначать хифенадин в случаях необходимости быстрого эффекта в отношении сыпи и зуда, например при острых пищевых реакциях и

¹ ИМП «Фенкарол» 10,25 мг, ПН015541/01, дата обновления 19.09.2015.

крапивнице. Подобная скорость действия и наличие инъекционных форм роднит хифенадин со старым поколением АГ. Низкая липофильность не позволяет хифенадину проникать через гематоэнцефалический барьер, что объясняет отсутствие седативного эффекта и позволяет отнести хифенадин именно к препаратам II поколения.

Быстрое всасывание и короткое время достижения пиковых концентраций в сыворотке и тканях делает хифенадин полезным при лечении острых аллергических реакций. Существующие препараты II поколения имеют более длительные сроки достижения максимальных концентраций в крови: цетиризин¹ — 2 часа; лоратадин до 3,7 часов²; дезлоратадин³ — 3 часа; фексофенадин достигает наибольшей концентрации в сроки от 1 до 3 часов, максимальное действие на волдырь — в течение 6 часов⁴; эбастин — для дозировки 10 мг — 2,6–4 часа, для 20 мг — от 1 до 3 часов⁵; наиболее коротким временем обладает биластин⁶ — 1,3 часа. В случаях, когда прием препарата предполагается длительным, это имеет свои преимущества, т.к. долгий период нарастания концентрации автоматически означает и более долгий период полувыведения. Однако при необходимости быстрого купирования зуда и уртикарноподобной сыпи неседативные препараты хинуклединов с их быстрым началом и хорошим всасыванием могут быть более предпочтительными. Для фенкарола срок достижения максимальной концентрации составляет всего 1 час.

Фенкарал содержит в показаниях, кроме традиционных аллергических заболеваний, другие хронические дерматозы (экзема, псориаз), атопический дерматит и кожный зуд и назначается от 1 до 4 раз в сутки. Назначение лекарственных средств согласно инструкции крайне важно и позволяет защитить врача в случае развития неблагоприятных эффектов от применения препаратов. Например, оригинальный препарат дезлоратадина, согласно показаниям к применению, рекомендован при аллергическом рините и крапивнице и не

может быть использован при изолированном кожном зуде или атопическом дерматите.

Обзор исследований эффективности и безопасности препарата

Вследствие особенностей проведения регистрационных клинических исследований (КИ) в 1970-х нет данных о плацебо-контролируемых КИ хифенадина, который был разработан в эти годы в лаборатории М.Д. Машковского. Представленные ниже исследования носят пострегистрационный характер, как правило, в них не проводилось сравнения с плацебо — напротив, препарат исследовался в реальной практике в сравнении с другими антигистаминными.

Применительно к теме зуда при атопическом дерматите у детей следует рассмотреть исследование С. Ильченко (2014). Эффективность фенкарола исследовалась у детей в период обострения основного заболевания. КИ носило сравнительный характер: 35 пациентов были разделены на 3 группы, получавшие наряду с традиционной терапией антигистаминные препараты: хифенадин (n=15), дезлоратадин (n=10) и цетиризин (n=10). В отношении зуда в группе фенкарола улучшение наступило на 2,78 день против 3,96 и 3,78 в группе дезлоратадина и цетиризина соответственно. Исчезновение зуда у детей, получающих комплексное лечение, отмечалось с 6,17 vs 13,83 vs 13,03 дней для фенкарола, дезлоратадина и цетиризина соответственно. Нарушение сна у детей, получавших фенкарал, улучшилось с 2,39 дня против 3,61 и 3,72 дней в группе сравнения. Авторы указывают на достоверность различий между фенкаралом и препаратами сравнения. Интересно, что эозинофилия крови во всех группах снижалась одинаково, т.е. противовоспалительная активность препаратов в составе комплексной терапии была сравнима. Седативный эффект при использовании фенкарола не наблюдался, что приводит нас к гипотезе, что зуд, вероятно, купировался быстрее за счет влияния на периферические рецепторы

¹ ИМП «Зиртек» 10 мг таб., ПН014186/01, дата обновления 26.10.2020.

² ИМП «Кларитин» 10 мг таб., ПН013494/01, дата обновления 24.01.2018.

³ ИМП «Эриус» 5 мг таб., ПН014704/02, дата обновления 16.04.2021.

⁴ ИМП «Аллегра» 120, 180 мг, ПН016292/01, дата обновления 08.07.2017.

⁵ ИМП «Кестин» 10 мг, ПН015154/01; 20 мг — ЛС-00104, дата обновления 29.09.2015.

⁶ ИМП «Никсар» 20 мг, ЛП-003735, дата обновления 05.07.2018.

зуда, в частности из-за антисеротонинового действия препарата [16, 17].

В работе С. Зайкова (2014) рассматривался эффект фенкарола на зуд и количество волдырных высыпаний при терапии хронической крапивницы у взрослых. В основную группу вошли 25 пациентов (фенкарал 75 мг/сут), а группу сравнения составили 25 пациентов сходного пола и возраста, получавшие левоцетиризин 5 мг/сут. Наблюдалась достоверная разница в отношении чесательного рефлекса: уменьшение зуда — 2,78 vs 3,96 дней, исчезновение 9,17 vs 10,83 дней для фенкарола и левоцетиризина соответственно. Исчезновение кожных высыпаний в группе лечения хифенадином также было более быстрым — 9,72 против 13,6 дней [18].

При использовании фенкарола для лечения кожного зуда при дерматозах неаллергической этиологии наблюдались умеренные положительные результаты: индекс тяжести псориаза PASI не отличался между группами лоратадина и сихифенадина ко второй неделе лечения. Однако зуд к концу первой недели в группе препарата с антисеротониновым действием уменьшился более сильно, на 50,7% от исходных показателей, к концу второй недели на 75,3%. Для лоратадина снижение было не столь значимым: через 7 дней — 19,7%, через 14 дней 53,5%. Данные показывают, что антигистаминные препараты за счет своего действия на другие механизмы могут быть использованы не только для терапии уртикароподобных высыпаний [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патогенетические механизмы зуда являются сходными у пациентов любого возраста, однако этиология и частота встречаемости различных нозологических форм, приводящих к чесательному рефлексу, будет варьироваться в зависимости от возраста.

Зуд должен рассматриваться прежде всего как чесательный рефлекс, в основе которого лежит

активация рецепторов зуда в коже, заканчивающаяся активацией центральных механизмов в таламусе и коре головного мозга. Триггерами чесательного рефлекса могут быть различные состояния, поэтому местная терапия кожных высыпаний оказывает положительное действие при большинстве локальных форм зуда. Не существует универсальных противозудных препаратов. Для назначения рациональной терапии и выбора терапевтической точки необходимо определить ведущий механизм возникновения зуда. В случае сочетания нескольких патогенетических механизмов целесообразно воздействовать на зуд одновременно препаратами разных фармакологических групп либо одним веществом, но проявляющим разнонаправленные свойства.

В случае развития уртикароподобных высыпаний рекомендованы антигистаминные препараты II поколения в качестве стартовой терапии. При атопическом дерматите всегда требуется топическая противовоспалительная терапия. Антигистаминные могут быть назначены в остром периоде или в случаях упорного зуда, причем в последнем случае длительность терапии начинается от 1 месяца. В качестве антигистаминных препаратов с дополнительной антисеротониновой противозудной активностью у детей с 3 лет может быть использован хифенадин. В большинстве остальных случаев системного зуда без поражения кожи необходимо рассмотреть препараты центрального действия, например нейролептики, антидепрессанты — блокаторы серотониновых рецепторов. Рациональная терапия зуда представляется сложной задачей, и невозможна без диагностики и понимания механизмов его возникновения. Авторы надеются, что данная клиническая лекция будет полезна в практической работе специалиста.

Статья публикуется при поддержке компании «ОЛЕЙНФАРМ»

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Weisshaar E. Epidemiology of Itch. *Curr Probl Dermatol.* 2016;50:5-10. doi:10.1159/000446010
2. Dong X, Dong X. Peripheral and Central Mechanisms of Itch. *Neuron.* 2018;98(3):482-494. doi:10.1016/j.neuron.2018.03.023
3. Murashkin NN et al. Pruritus and Atopic Dermatitis: from Etiological Features to Management. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2020; 19 (6): 468–476. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2151 (In Rus)

4. Чебуркин АА. Зуд: дифференциальная диагностика и терапия. Терапевтический архив. 2014;86(4):85-90. [Cheburkin AA. Itching: Differential diagnosis and therapy. Therapeutic archive. 2014; 86 (4): 85-90. (In Russ).]
5. Rajagopalan M, Saraswat A, Godse K, et al. Diagnosis and Management of Chronic Pruritus: An Expert Consensus Review. *Indian J Dermatol.* 2017; 62 (1): 7-17. doi:10.4103/0019-5154.198036
6. Волков ММ, Добронравов МА. Уремический зуд у больных на заместительной почечной терапии. *Нефрология.* 2006; 10 (2): 110-117. [Volkov MM, Dobronravov MA. Uremicheskii зуд u bol'nykh na zamestitel'noi pochechnoi terapii. *Nefrologiya.* 2006; 10 (2): 110-117. (In Russ).]
7. Pruritus: Overview of management. Official reprint from UpToDate 15 jan 2019 Authors: Sara B Fazio, MD, Gil Yosipovitch, MD
8. Smolkin YS, et al. Consensus document APAIR: atopic dermatitis in children – update 2019 (short version) part 2. *Allergology and Immunology in Pediatrics.* 2020;61(2):4-26. (In Russ). <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-10004>
9. Тамразова ОБ. Зуд у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2014; 39 (4): 27-37. [Tamrazova OB. Zud u detei. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii.* 2014; 39 (4): 27-37. (In Russ).]
10. VanZuuren EJ, Fedorowicz Z, Christensen R, Lavrijsen APM, Arents BWM. Emollients and moisturisers for eczema (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2019; CD012119 (2): 426. doi: 10.1002/14651858.CD012119.pub2.www.cochranelibrary.com
11. Sakai et al., Low-Threshold Mechanosensitive VGLUT3-Lineage Sensory Neurons Mediate Spinal Inhibition of Itch by Touch *JNeurosci* 2020 DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0091-20.2020>
12. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2018;32(6):850-878. doi:10.1111/jdv.14888
13. Tiligada E, Ennis M. Histamine pharmacology: from Sir Henry Dale to the 21st century. *British Journal of Pharmacology.* 2020;177: 469-489. doi:10.1111/bph.14524
14. Matteredne U, Böhmer MM, Weisshaar E, Jupiter A, Carter B, Apfelbacher CJ. Oral H1 antihistamines as 'add-on' therapy to topical treatment for eczema. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 1. Art. No.: CD012167. DOI: 10.1002/14651858.CD012167.pub2. Accessed 13 August 2021.
15. El Hachem M, Di Mauro G, Rotunno R, et al. Pruritus in pediatric patients with atopic dermatitis: a multidisciplinary approach - summary document from an Italian expert group. *Ital J Pediatr.* 2020;46:11. doi:10.1186/s13052-020-0777-9
16. Kittaka H, Tominaga M. The molecular and cellular mechanisms of itch and the involvement of TRP channels in the peripheral sensory nervous system and skin. *Allergology International.* 2017;66(1):22-30. doi:10.1016/J.ALIT.2016.10.003
17. Ильченко СИ, Науменко НВ, Пинаева НЛ. Сравнительная оценка эффективности применения препарата Фенкарол при атопическом дерматите у детей дошкольного возраста. *Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология.* 2014; 9-10 (78-79): 51- 54 [Il'chenko SI, Naumenko NV, Pinaeva NL. Sravnitel'naya otsenka ehffektivnosti primeneniya preparata Fenkarol pri atopicheskom dermatite u detei doshkol'nogo vozrasta. *Klinicheskaya immunologiya. Allergologiya. Infektologiya.* 2014; 9-10 (78-79): 51- 54. (In Russ).]
18. Зайков СА, Стремедловский БА, Эффективность Фенкарола в лечении обострений хронической крапивницы. *Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология.* 2014; 2: 48-54 [Zaikov SA, Stremedlovskii BA, Ehffektivnost' Fenkarola v lechenii obostrenii khronicheskoi krapivnitsy. *Klinicheskaya immunologiya. Allergologiya. Infektologiya.* 2014; 2: 48-54. (In Russ).]
19. Куценко ИВ, Свистунов ИВ, Милус ИЕ. Противозудная терапия больных псориазом. *Український журнал дерматології, венерології, косметології.* 2013; 2: 123-126. [Kutsenko IV, Svistunov IV, Milus IE. Protivozudnaya terapiya bol'nykh psoriazom. *Ukrain'skii zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii.* 2013; 2: 123-126. (In Russ).]

Аллергия и ожирение у детей: есть ли связь?

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-3-17-26>

статья поступила 07.09.2021



Н.Б. Мигачева¹, О.В. Скворцова², Е.Г. Михайлова^{1,2}, Д.А. Ракчеева¹

¹ ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, г. Самара, Россия;

² ГБУЗ СОДКБ им. Н.Н. Ивановой, г. Самара, Россия

Неуклонный рост распространенности в популяции хронических неинфекционных заболеваний, в том числе ожирения и аллергических болезней, диктуют необходимость как изучения общих причинных факторов и механизмов их развития, так и поиска новых эффективных лечебно-профилактических стратегий. Однако результаты эпидемиологических, клинических и лабораторных исследований до настоящего времени не являются однозначными, особенно в педиатрической популяции. В настоящем обзоре приводятся и обсуждаются современные данные, которые дают возможность понять возможную взаимосвязь и механизмы взаимовлияния аллергии и ожирения у детей.

Ключевые слова: аллергия, ожирение, бронхиальная астма, аллергический ринит, атопический дерматит.

Для цитирования: Мигачева НБ, Скворцова ОВ, Михайлова ЕГ, Ракчеева ДА. Аллергия и ожирение у детей: есть ли связь? *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2021; 3 (66): 17–26. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-3-17-26>

Allergy and obesity in children: is there any link?

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-3-17-26>

N.B. Migacheva¹, O.V. Skvortsova², E.G. Mikhaylova^{1,2}, D.A. Rakcheeva¹

¹ Samara State Medical University, Samara, Russia;

² GBUZ SODKB after N.N. Ivanova, Samara, Russia

The steady increase in the prevalence of non-communicable diseases in the population, including obesity and allergic diseases, dictates the need to study both common causal factors and mechanisms of their development, and to search for new effective treatment and prevention strategies. However the results of epidemiologic, clinical and laboratory studies are still inconclusive, especially in pediatric population. In this review we present and discuss current data that may help to understand the possible relationship and mechanisms of mutual influence of allergy and obesity in children.

Key words: allergies, obesity, bronchial asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis.

For citation: Migacheva NB, Skvortsova OV, Mikhaylova EG, Rakcheeva DA. Allergy and obesity in children: is there any link? *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2021; 3 (66): 17–26. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-3-17-26>

В настоящее время проблема ожирения и избыточной массы тела, выявляемая у каждого четвертого жителя нашей планеты, стала актуальной во всех возрастных категориях и приобрела глобальный характер [1]. Помимо нарастающей распространенности, уже отнесенной многими учеными к разряду эпидемии, огромную тревогу специалистов вызывает группа заболеваний, ассоциированных с ожирением: артериальная гипертензия, неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП),

сахарный диабет, атеросклероз, аутоиммунные и опухолевые процессы и т.д. Исследования показывают, что эти состояния могут быть следствием ожирения, и их возникновение связывают с непосредственным изменением работы иммунной системы в условиях избытка массы тела, прежде всего с формированием хронического неинфекционного воспаления [2]. Кроме того, в последние годы появилось множество указаний на связь между детским ожирением и аллергическими забо-

Для корреспонденции:

Мигачева Наталья Бегиевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии ИПО, СамГМУ

ORCID ID: 0000-0003-0941-9871

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

E-mail: nbmigacheva@gmail.com

For correspondence:

Natalya B. Migacheva, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics IPO, SamSMU

ORCID ID: 0000-0003-0941-9871

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

E-mail: nbmigacheva@gmail.com



леваниями, обусловленную общностью эпидемиологических тенденций, факторов риска, патогенетических механизмов и потенциальных возможностей лечения и профилактики. Целью настоящего обзора является систематизация накопленных к настоящему времени данных о взаимосвязи и взаимовлиянии аллергии и ожирения у детей.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕНДЕНЦИИ

Регистрируемый в течение последних десятилетий в большинстве стран мира эпидемический характер увеличения распространенности аллергических заболеваний и ожирения во всех возрастных группах, в том числе в детской популяции, дает основания предположить наличие лежащей в основе этих состояний связи. Результаты масштабного международного исследования астмы и аллергии у детей (ISAAC), проанализировавшего данные более чем 1200000 пациентов, обозначили явную тенденцию к увеличению распространенности различных проявлений аллергии как в развитых странах, так и в странах с низким социально-экономическим уровнем [3]. При этом распространенность астмы, аллергического риноконъюнктивита и экземы у детей в возрасте 13–14 лет составила 14,1%, 14,6% и 7,3%, а у детей в возрасте 6–7 лет — 11,7%, 8,5% и 7,9%, соответственно. Также прогрессивно увеличивается и распространенность ожирения, которое еще 40 лет назад диагностировалось не более чем у 1% всех детей в мире (5 млн девочек и 6 млн мальчиков). Однако в 2016 г. им страдали уже 5,6% девочек (50 млн) и 7,8% мальчиков (74 млн). Число детей и подростков с избыточной массой тела в 2016 г. по сравнению с 1975 г. увеличилось на 213 млн [4]. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что во всех регионах мира количество детей с ожирением и избыточной массой тела неуклонно растет и удваивается каждые три десятилетия [1].

Многие исследователи в начале нового тысячелетия стали отмечать положительную ассоциацию между наличием ожирения и клиническими проявлениями аллергии или уровнем общего IgE в сыворотке крови как маркера атопии [5, 6], а также рассматривать ожирение в качестве фактора риска астмы и предиктора тяжести ее течения [7]. Одно из первых таких исследований, проведенное в США, выявило положительную корреляцию уров-

ня общего IgE у детей в возрасте от 2 до 19 лет не только с индексом массы тела (ИМТ), но и с С-реактивным протеином [8]. Однако результаты других работ оказались не столь однозначными [9–11], что могло быть связано с различиями в дизайне проведенных исследований, возрасте изучаемой популяции, с социально-экономическими характеристиками, а также с используемыми методологическими и диагностическими подходами [12]. Выявленные противоречия подстегнули научный интерес к проблеме связи между аллергией и ожирением и привели к значительному увеличению количества фундаментальных и клинических исследований в этой области. Их результаты заслуживают внимания не только в связи с общностью эпидемиологических тенденций (ожирение и аллергический ринит, астма, атопический дерматит), в том числе в отдельных возрастных группах, но и с близостью гипотез, рассматривающих иммунобиологические и эпигенетические механизмы развития этих состояний.

ОБЩНОСТЬ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ

В настоящее время существует множество гипотез, объясняющих возможную взаимосвязь между ожирением и атопией. Важнейшая из них основана на данных об изменении работы иммунной системы человека в условиях избыточного веса, связанном преимущественно с увеличением продукции воспалительных медиаторов и формированием хронического неинфекционного воспаления [8].

Ожирение является хроническим заболеванием, ассоциированным с системным воспалением и характеризующимся наличием CD4 и CD8 Т-клеточной инфильтрации и модификацией иммунного ответа, что, в свою очередь, вносит вклад в развитие ассоциированных с ожирением метаболических и иммунопатологических состояний [13]. В частности, хорошо изучена роль периферических Treg и Th17 лимфоцитов, которые у пациентов с избыточной массой тела и метаболической дисфункцией демонстрируют выраженный дисбаланс.

Однако в большей степени ожирение рассматривают как хроническое неинфекционное воспаление, характеризующееся изменением естественных уровней адипокинов и цитокинов [14]. Лептин и адипонектин являются основными пептидными гормонами жировой ткани (адипокинами), вовле-

ченными в процессы метаболизма глюкозы и липидов, регулирующими энергетический обмен, но при этом исполняющими роли цитокинов [15]. Лептин по своим физиологическим эндокринным особенностям оказывает анорексигенное действие (подавляет аппетит, стимулирует работу симпатической нервной системы), а в качестве цитокина обладает провоспалительными свойствами, т.е. способствует развитию воспалительных реакций [16]. Так, лептин участвует в реакциях апоптоза, пролиферации и активации Т-лимфоцитов, при этом общий эффект лептина на Т-клетки памяти заключается в усилении ответов Т-Н1 и подавлении ответов Т-Н2 и регуляторных Т-клеток. Показано, что повышенные уровни циркулирующего лептина в сыворотке крови у пациентов с ожирением коррелируют с неспецифическим воспалением, вследствие которого увеличивается риск развития заболеваний, ассоциированных с лишним весом.

Кроме того, лептин является митогенным фактором кератиноцитов, поддерживающим пролиферацию фибробластов, а его уровень положительно коррелирует с процентным содержанием жира в организме: чем выше степень ожирения, тем выше уровень лептина в сыворотке крови [17]. Представленные в литературе данные свидетельствуют, что уровень лептина в сыворотке крови повышается во время аллергических реакций со стороны респираторного тракта и коррелирует с их тяжестью [16].

С другой стороны, при ожирении отмечается снижение плазматического уровня другого адипокина — адипонектина, являющегося эндогенным противовоспалительным биоактивным полипептидом, секретируемым жировыми клетками и участвующим в регуляции неинфекционного воспаления при ожирении [17]. Таким образом, лептин и адипонектин обладают противоположными эффектами в отношении иммунного ответа и находятся в состоянии реципрокного взаимодействия: чем выше уровень провоспалительного лептина, тем ниже уровень адипонектина, который обладает противовоспалительными свойствами, и наоборот.

Еще одним белком, привлекающим к себе внимание в отношении связи ожирения и аллергии, является остеокальцин — провоспалительный цитокин, который может секретироваться многими клетками-остеобластами, фибробластами, клетка-

ми эпителия, а также активированными макрофагами и Т-лимфоцитами [18]. Он определяется в различных тканях (костная ткань, почки, мышцы, мочевого пузыря), содержится в биологических жидкостях. Остеокальцин является составной частью внеклеточного матрикса центральной нервной системы, его выработка в тканях повышается в ответ на воспаление или травму [19]. Показано, что уровень остеокальцина коррелирует с количеством эозинофилов в периферической крови человека и повышается после активации гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором и ИЛ-5. Более того, рекомбинантный остеокальцин способствует хемотаксису эозинофилов в опытах *in vitro* [20]. Кроме того, в нескольких недавних корейских исследованиях у детей с аллергическим ринитом и ожирением отмечено статистически значимое увеличение в сыворотке крови уровней остеокальцина и лептина по сравнению с контролем (здоровые дети), их положительная корреляция с количеством эозинофилов крови и степенью тяжести заболевания [18, 21]. Показано также, что повышенные уровни лептина и остеокальцина при аллергическом рините замедляют апоптоз, адгезию, миграцию и активацию эозинофилов, приводя к развитию эозинофилии — одного из основных патогенетических механизмов аллергического воспаления.

Важно отметить, что патогенетические механизмы, лежащие в основе возможной взаимосвязи между аллергией и ожирением, к настоящему моменту не до конца изучены, однако очевидным является иммунный характер этой ассоциации, подтверждения которой имеются и у пациентов детского возраста. Так, бесспорными являются общесистемные изменения иммунной функции при ожирении, описанные для реакций на инфекцию (в том числе определяющее более тяжелое течение COVID-19), вакцинацию и злокачественные новообразования [22]. Новейшие исследования в Нидерландах продемонстрировали избыточное количество некоторых субпопуляций лимфоцитов (V δ 2 + V γ 9 + и CD8 + TEMRO) у детей с более высоким индексом висцерального жира, что может свидетельствовать о наличии у них хронического воспаления, так же как и у взрослых пациентов с ожирением [23]. Более того, систематический анализ 26 обзоров, посвященных изучению взаимосвязи между ожирением у детей (или их

матерей во время беременности) и работой иммунной системы ребенка подтвердил наличие ассоциации между детским ожирением и значительными сдвигами в сывороточных уровнях про- и противовоспалительных цитокинов и протеинов, а также количеством и активностью иммунокомпетентных клеток [24]. При этом материнское ожирение увеличивает риск развития бронхиальной астмы у будущего ребенка. Выявленные изменения, по мнению авторов, могут не только являться причиной обострений множества заболеваний, таких как астма, аллергия, атопический дерматит и синдром обструктивного апноэ сна, но и снижать иммунный ответ ребенка на вакцины и патогенные микроорганизмы.

Таким образом, несмотря на большое количество доказательств влияния детского ожирения на развитие и функционирование иммунной системы ребенка, возможность развития у него аллергических заболеваний и тяжести их течения, в настоящее время сохраняется необходимость проведения дальнейших исследований в этой области для уточнения механизмов связи избыточной массы тела у детей с конкретными иммунопатологическими состояниями.

ГИПОТЕЗЫ ОБЩЕГО ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОГО ПРОГРАММИРОВАНИЯ

Возрастающий интерес к связи заболеваний, которые в течение последних лет характеризуются эпидемическим характером распространения (в том числе аллергия и ожирение), привел к серьезным основаниям для поиска их взаимосвязей на уровне эпигенетического программирования.

В первую очередь, это относится к питанию как важнейшей детерминанте иммунного здоровья ребенка [25]. Сегодня ни у кого не вызывает сомнения, что рацион человека не только оказывает серьезное влияние на состояние его здоровья в целом, но и определяет риск развития ожирения и множества ассоциированных с ним заболеваний. Так, потребление высококалорийной диеты на фоне частого переедания и малоподвижного образа жизни (т.н. Western life style — «Западный стиль жизни») приводит к развитию хронического метаболического воспаления, которое получило в научной среде определение метавоспаления [26]. Такое неинфекционное минимальное персистирующее воспаление, связанное с изменением рабо-

ты клеток иммунной системы под влиянием современного образа жизни и западной диеты, лежит в основе развития не только метаболических расстройств, но и других хронических неинфекционных заболеваний, к которым относятся аллергия, астма, аутоиммунные и онкологические заболевания, что представляет собой растущую проблему общественного здравоохранения с глобальными масштабами эпидемии.

Однако в последние годы все большее внимание ученых привлекают вопросы влияния на развитие ребенка питания в раннем возрасте и даже в антенатальный период. Появляются доказательства того, что воздействия в период беременности, младенчества и раннего детства различных факторов, среди которых питание играет ключевую роль, могут модифицировать экспрессию генов и менять подверженность ребенка в последующем развитию различных заболеваний, в частности ожирения, астмы и аллергии [27]. При этом современные особенности рациона (например, сниженное содержание овощей, бобов и рыбы) приводят к снижению противовоспалительной активности многих нутриентов — про- и пребиотиков, олигосахаридов, антиоксидантов, омега-3-полиненасыщенных жирных кислот, фолатов и других витаминов, которые в норме модулируют программирование метаболической и иммунной регуляции. В результате такого эпигенетического программирования увеличивается риск хронического воспаления и иммунных нарушений, наблюдаемых у пациентов с ожирением, астмой и аллергией.

В качестве еще одного возможного эпигенетического фактора, объединяющего ожирение и аллергические болезни, рассматривается дефицит витамина D.

В настоящее время хорошо изучена роль витамина D в регуляции врожденного и адаптивного иммунитета и его влияние на механизмы эпигенетического программирования, определяющего риск развития аллергических и аутоиммунных заболеваний, а также снижения ответа на вирусные и бактериальные патогены [28]. Множество проведенных к настоящему времени исследований подтверждают наличие положительной ассоциации между снижением уровня солнечной экспозиции и циркулирующего 25-гидроксивитамина D с аллергическими заболеваниями и бронхиальной астмой, особенно в детской популяции [28–30]. В то же

время систематический обзор и метаанализ 23 исследований взаимосвязи ожирения и дефицита витамина D подтвердил наличие прямой ассоциации между этими состояниями независимо от возраста, географического положения и разницы используемых в исследовании пороговых значений витамина D [31]. Более того, имеются подтверждения связи дефицита D при детском ожирении с высоким уровнем циркулирующих медиаторов воспаления [32], а также с тяжестью течения бронхиальной астмы [33]. Таким образом, появляется все больше свидетельств о том, что гиповитаминоз D может приводить к нарушению иммунного и метаболического программирования плода и ребенка раннего возраста, что и является одним из возможных объяснений предполагаемой связи между ожирением и аллергическими заболеваниями у детей [34].

Обсуждая гипотезы эпигенетической взаимосвязи ожирения и аллергии, невозможно избежать вопроса о роли микробиома в регуляции кишечного и системного иммунитета и механизмах его влияния на развитие иммунной системы ребенка и его метаболический фенотип [35]. Результаты современных исследований демонстрируют изменение метаболизма печени, сыворотки, мочи и жировой ткани при ожирении, а также значительное нарушение состава кишечной микробиоты. Это может иметь значение для пациентов с астмой на фоне ожирения, поскольку сопровождается избыточным производством некоторых метаболитов (короткоцепочечные жирные кислоты и желчные кислоты), оказывающих эффект на легочные функции и способствующих поддержанию системного воспаления через изменение метаболизма хозяина, чувствительности к инсулину, пищевого поведения и влияние на иммунные клетки ИЛ-17А. Кроме того, в условиях избыточной массы тела меняется и легочный микробиом, что оказывает негативное влияние на течение астмы и ответ на медикаментозные воздействия [36].

Предположения о том, что происходящие при ожирении изменения кишечного и (или) легочного микробиома вносят вклад в течение аллергических заболеваний, в частности астмы, имеет несколько важных терапевтических приложений. С одной стороны, вероятно, что на развитие иммунной системы ребенка можно воздействовать с помощью факторов, влияющих на кишечные микробные

сообщества, включая средовые вмешательства или контакт с внешними бактериями. С другой стороны, использование про- и пребиотиков (а в некоторых случаях и фекальная трансплантация) представляется перспективной стратегией для лечения множества ассоциированных с ожирением заболеваний и уже используется в клинической практике при некоторых нозологических формах [37]. При этом показано, что диета с высоким содержанием клетчатки у детей с ожирением сопровождается не только подавлением лабораторных признаков воспаления, но и ослаблением генов-факторов вирулентности кишечных микробов [38]. Таким образом, лучшее понимание роли кишечной и легочной микробиоты в развитии и поддержании ожирения и связанных с ним метаболических и иммунопатологических процессов может предоставить новые возможности для лечения терапевтически сложных пациентов с сочетанными заболеваниями.

ОЖИРЕНИЕ И АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ

Аллергический ринит (АР) является одним из наиболее типичных представителей атопических заболеваний и характеризуется хроническим эозинофильным воспалением и IgE-ассоциированным ответом на аллергены [39]. Несмотря на то, что АР и ожирение/избыток массы тела имеют общие коморбидные состояния и относятся к состояниям, характеризующимся наличием хронического воспаления, патогенетические механизмы их взаимосвязи в настоящее время не до конца изучены, связаны преимущественно с изменением продукции про- и противовоспалительных адипокинов и цитокинов и более подробно представлены ранее [15–18, 21].

В то же время результаты широкомасштабных эпидемиологических исследований свидетельствуют о наличии положительной корреляции ожирения с аллергическим ринитом и хроническим риносинуситом как во взрослой, так и в детской популяции [40]. Интересно, что в соответствии с данными, представленными в 2016 году центром по контролю и профилактике заболеваний в США, у взрослых ожирение чаще было ассоциировано с повышенной вероятностью развития неаллергического ринита, тогда как у детей более высокий индекс массы тела (ИМТ) коррелировал с наличием аллергического ринита и атопии [41]. Аналогичные результаты были получены и в мас-

штабном китайском исследовании, проведенном в рамках национального исследования аллергии и астмы у детей и включавшем анализ анкетирования более 3 тысяч респондентов [42].

Учитывая некоторые противоречия в опубликованных материалах, в 2020 году группа китайских ученых провела первый метаанализ 30 исследований (общее количество участников — более 261000), изучавших ассоциацию ИМТ и наличия АР у взрослых и детей [43]. Несмотря на гетерогенность включенных в анализ исследований, авторам удалось доказать, что ожирение/избыток массы тела ассоциированы с более высоким риском развития АР в детской популяции, но не у взрослых. Возможной причиной выявленной ассоциации авторы называют лежащий в основе обоих патологических состояний иммуноопосредованный воспалительный процесс, который у детей сочетается с воздействием дополнительных факторов, в частности, снижением физической активности на фоне коморбидных состояний (астма, атопический дерматит), приводящим к набору массы тела, или побочным действием лекарственных препаратов.

Безусловно, последующие исследования должны быть направлены на более глубокое изучение роли ожирения/избытка массы тела в развитии АР, а также механизмов их взаимовлияния для использования полученной информации с целью планирования направленных терапевтических и профилактических вмешательств.

ОЖИРЕНИЕ И БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

Большую группу состояний, ассоциированных с ожирением, занимают заболевания бронхолегочной системы (синдром гиповентиляции легких, легочная гипертензия, течение хронической обструктивной болезни легких на фоне ожирения, обструктивное апноэ сна, бронхиальная астма (БА), ассоциированная с ожирением), обусловленные особенностями ее функционирования в условиях избыточной массы тела. Многие из них значительно ухудшают качество жизни и приводят к ранней инвалидизации, особенно в детском возрасте.

Большое количество эпидемиологических исследований указывают на ассоциацию между наличием ожирения и астмы, особенно в детской популяции и у лиц женского пола [44–46]. Объединяя их результаты, можно утверждать, что более высокая частота астмы выявляется у взрос-

лых и детей с ожирением/избыточной массой тела, которые также имеют риск ее более тяжелого течения и плохого прогноза. Кроме того, имеются данные, доказывающие ухудшение течения БА при наборе массы тела у лиц, ранее имевших нормальный вес, а у некоторых пациентов с ожирением ответ на терапию БА хуже, чем у людей с нормальным индексом массы тела [47].

Одной из основных причин, которая влияет на функцию легких при лишнем весе, является тип распределения подкожно-жировой клетчатки (ПЖК) [48]. Как известно, ожирение бывает двух типов: центральное (абдоминальное) и периферическое (гиноидное). Абдоминальный тип ожирения характеризуется преимущественным отложением ПЖК в области передней брюшной стенки и играет определяющую роль в формировании инсулинорезистентности, гипоксии, возникновении неинфекционного воспаления. Как следствие, такие пациенты имеют значительно более высокие риски развития сердечно-сосудистой патологии и более тяжелое течение метаболических нарушений и других заболеваний, ассоциированных с ожирением [49]. Кроме того, абдоминальный тип ожирения играет весомую роль при возникновении бронхолегочной патологии за счет изменения механической функции легких в связи с отложением ПЖК в области средостения и диафрагмы, что приводит к повышению внутрибрюшного и плеврального давления, снижению функциональной остаточной емкости легких и увеличению средней частоты дыхательных движений [50]. Изучение функции легких у детей с БА на фоне ожирения продемонстрировало, что избыточный вес и ожирение были связаны с признаками периферической обструкции дыхательных путей [51].

Очевидно, что механический фактор может быть одним из важных условий, способствующих развитию бронхолегочной патологии при ожирении и оказывающих отрицательное влияние на течение БА у пациентов с избыточной массой тела. Однако в основе взаимосвязи этих патологических состояний лежит хроническое неинфекционное воспаление, являющееся результатом иммунной дисфункции и сопровождающееся нарушением регуляции в системе лептин-адипонектин [15–18, 21]. В случае БА, так же как и при АР, отмечается избыточная продукция лептина, который оказывает существенное влияние на работу и развитие бронхолегочной

системы еще во внутриутробном и неонатальном периодах, участвует в выработке сурфактанта и развитии легких у новорожденных [52]. Кроме того, повышенная секреция лептина подавляет функцию иммунных Т-клеток и может стимулировать выработку лейкотриенов, увеличивать секрецию IgE и повышать выработку медиаторов воспаления, что приводит к воспалительной реакции со стороны не только верхних дыхательных путей, но и бронхов. В свою очередь, снижение содержания адипонектина, оказывающего эффекты, противоположные эффектам лептина тоже может являться фактором риска развития БА у детей [53].

Еще одним важным аспектом, характерным для фенотипа БА у детей с ожирением, является преобладание нейтрофильного воспаления над эозинофильным [54]. В мокроте таких пациентов выявляется не только большое количество нейтрофилов, но и высокий уровень IL-17, который ассоциирован с нейтрофильным воспалением и может вызывать резистентность к терапии глюкокортикостероидами, а также усиливать тяжесть течения БА [55]. При этом IL-17 также ассоциирован с ожирением, как один из цитокинов, участвующих в неинфекционном воспалении [56]. Кроме того, моноциты при ожирении продуцируют моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 и фактор некроза опухоли альфа, которые опосредованно приводят к нейтрофильной бронхиальной инфильтрации и развитию БА [48].

Таким образом, патофизиологические механизмы, лежащие в основе взаимосвязи БА и ожирения можно разделить на три основные категории: изменение механической функции бронхолегочной системы, неспецифическое воспаление при ожирении, являющееся одним из триггеров развития БА и усугубляющее ее течение, и преобладание нейтрофильного компонента, требующего отдельного подхода в терапии. Тем не менее точные причины развития астмы у детей с ожирением до сих пор остаются неясными, что требует дальнейшего изучения взаимосвязи этих заболеваний.

ОЖИРЕНИЕ И АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ

Сложность патофизиологических механизмов и широкий спектр клинических фенотипов являются причиной серьезных диагностических и терапевтических проблем в ведении пациентов с атопи-

ческим дерматитом (АтД). Ожирение рассматривается в качестве одного из важных факторов риска развития и тяжелого течения заболевания [57, 58], напротив, у детей с тяжелым течением АтД чаще выявляются признаки метаболического синдрома [59]. Имеются данные о более высоком уровне общего холестерина у пациентов с АтД (особенно с тяжелым течением заболевания) по сравнению со здоровыми людьми [60]. Интересные результаты были получены в исследовании, изучавшем уровень лептина у младших школьников с АтД: обнаружена обратная корреляция между степенью тяжести АтД (индекс SCORAD) и уровнем сывороточного лептина, при этом его концентрация оказалась статистически значимо выше у пациентов с не-атопическим АтД, а также в случае легкого его течения [61].

Поскольку сухость кожи является важнейшей составляющей развития и тяжелого течения АтД, важно обратить внимание на противоречивые результаты исследований, изучавших взаимосвязь между ожирением (ИМТ) и показателем трансэпидермальной потери влаги (ТЭПВ) [62, 63]. Несмотря на некоторые противоречия в публикуемых материалах, систематический обзор и метаанализ проведенных наблюдательных исследований, изучавших возможную ассоциацию между ожирением и АтД, подтвердил наличие такой взаимосвязи, при этом наиболее строгая корреляция выявлялась в детском возрасте [64]. Тем не менее авторы обращают внимание на необходимость проведения более масштабных когортных исследований для уточнения выявленной ассоциации, поскольку в этом случае меры по снижению массы тела у пациентов с АтД на фоне ожирения могут быть эффективными для поддержания контроля симптомов АтД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном обзоре мы суммировали полученные к настоящему времени доказательства эпидемиологической, иммунобиологической и эпигенетической взаимосвязи между ожирением/избыточной массой тела и аллергическими заболеваниями у детей. Интересным, на наш взгляд, фактом является то, что распространенность аллергического ринита/хронического риносинусита и атопического дерматита выше в группах пациентов с ожирением, чем у пациентов с аст-

мой и пищевой аллергии, что частично может быть обусловлено участием в патогенетических механизмах этих нозологических форм ИЛ-17 [40]. Кроме того, в экспериментальных моделях у мышей, нокаутированных по рецептору А ИЛ-17 (IL-17RA), не удастся индуцировать развитие ожирения, а аллергические заболевания с высокой степенью вовлеченности 3 типа воспаления (ИЛ-17-зависимого ответа) имеют более выраженную корреляцию с ожирением [65], что может быть важно

для выбора правильной терапевтической стратегии.

Представленные в обзоре данные требуют глубокого осмысления механизмов, лежащих в основе коморбидности пациентов с различными патологическими состояниями, в частности аллергией и ожирением, дают возможность переоценить проблемы неэффективности их терапии и открывают новые перспективы для создания подходов к профилактике и лечению.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Драпкина О.М., Елиашевич С.О., Шепель Р.Н. Ожирение как фактор риска хронических неинфекционных заболеваний. Российский кардиологический журнал. 2016; 6(134): 73–79. [Drapkina O.M., Eliashevich S.O., SHepel' R.N. Ozhirenije kak faktor riska hronicheskikh neinfekcionnyh zabolevanij. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2016; 6(134): 73–79. (In Russ).]
2. Alan R., Saltiel J., Olefsky M. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *The Journal of Clinical Investigation*. 2017;127(1):1–4.
3. Mallol J., Crane J., von Mutius E., Odhiambo J., Keil U., Stewart A. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013;41:73–85.
4. Abarca-Gómez L., Abdeen Z.A., Hamid Z.A. et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population based measurement studies in 128,9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627–2642.
5. Schachter L.M., Peat J.K., Salome C.M. Asthma and atopy in overweight children. *Thorax*. 2003;58:1031–1035.
6. Xu B., Jarvelin M.R., Pekkanen J. Body build and atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:393–394.
7. Peters U., Dixon A., Forno E. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(4):1169–1179.
8. Orihara K., Haraguchi A., Shibata S. Crosstalk Among Circadian Rhythm, Obesity and Allergy. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5):1884.
9. Jarvis D., Chinn S., Potts J., Burney P. Association of body mass index with respiratory symptoms and atopy: results from the European Community Respiratory Health Survey. *ClinExp Allergy*. 2002;32:831–837.
10. Tantisira K.G., Litonjua A.A., Weiss S.T., Fuhlbrigge A.L. Association of body mass with pulmonary function in the Childhood Asthma Management Program (CAMP). *Thorax*. 2003;58:1036–1041.
11. Chen Y., Dales R., Jiang Y. The association between obesity and asthma is stronger in nonallergic than allergic adults. *Chest*. 2006;130:890–895.
12. Boulet L.-P. Obesity and atopy. *ClinExp Allergy*. 2015;45(1):75–86.
13. Croce S., Avanzini M.A., Regalbuto C., Cordaro E., Vinci F., Zuccotti G., Calcaterra V. Adipose Tissue Immunomodulation and Treg/Th17 Imbalance in the Impaired Glucose Metabolism of Children with Obesity. *Children (Basel)*. 2021;8(7):554.
14. Alan R., Saltiel J., Olefsky M. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *The Journal of Clinical Investigation*. 2017;127(1):1–4.
15. La Cava A. Leptin in inflammation and autoimmunity. *Cytokine*. 2017;98:51–58.
16. Kaoru W., Maho S., Sayaka A. et al. Leptin enhances cytokine/chemokine production by normal lung fibroblasts by binding to leptin receptor. *Allergology International*. 2019; 68:3–8.
17. Hirt P.A., Castillo D.E., Yosipovitch G., Keri J.E. Skin changes in the obese patient. *J. Am. Acad Dermatol*. 2019;81:1037–1057.
18. Zeng Q., Luo X., Han M., Liu W., Li H. Leptin/Osteopontin Axis Regulated Type 2T Helper Cell Response in Allergic Rhinitis with Obesity. *Ebiomedicine*. 2018;32:43–49.

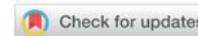
19. Frühbeck G., Catalán V., Rodríguez A. et al. Involvement of the leptin-adiponectin axis in inflammation and oxidative stress in the metabolic syndrome. *ScientificReports*. 2017;7(1):6619.
20. Yuki M., Kiyoshi H., Masahiro K. et al. Amphiregulin-Producing Pathogenic Memory T Helper 2 Cells Instruct Eosinophils to Secrete Osteopontin and Facilitate Airway Fibrosis. *Immunity*. 2018;49:134–150.
21. Liu W., Zeng Q., Chen Y., Luo R.Z. Role of Leptin/Osteopontin Axis in the Function of Eosinophils in Allergic Rhinitis with Obesity. *Mediators of Inflammation*. 2018;2018:9138904.
22. Fang X., Henao-Mejia J., Henrickson S.E. Obesity and immune status in children. *Curr Opin Pediatr*. 2020; 32(6): 805–815.
23. Looman K.I.M., Santos S., Moll H.A., Leijten C.W.E., Grosserichter-Wagener C., Voortman T, Jaddoe V.W. et al. Childhood adiposity associated with expanded effector memory CD8 + and V δ 2 + V γ 9 + T cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; dgab433.doi: 10.1210/clinem/dgab433. Online ahead of print.
24. Kelishadi R., Roufarshbaf M., Soheili S., Payghambarzadeh F., Masjedi M. Association of Childhood Obesity and the Immune System: A Systematic Review of Reviews. *Child Obes*.2017;13(4):332–346.
25. Prescott S.L. Early Nutrition as a Major Determinant of 'Immune Health': Implications for Allergy, Obesity and Other Noncommunicable Diseases. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*.2016;85:1–17.
26. Christ A., Lauterbach M., Latz E. Western Diet and the Immune System: An Inflammatory Connection. *Immunity*. 2019;51(5):794–811.
27. Palmer D.J., Huang R.-C., Craig J.M., Prescott S.L. Nutritional influences on epigenetic programming: asthma, allergy, and obesity. *Immunol Allergy Clin North Am*.2014;34(4):825–837.
28. Mailhot G., White J.H. Vitamin D and Immunity in Infants and Children. *Nutrients*.2020;12(5):1233.
29. Vuillermin P.J., Ponsonby A.L., Kemp A.S., Allen K.J. Potential links between the emerging risk factors for food allergy and vitamin D status. *Clin. Exp. Allergy* 2013; 43: 599–607.
30. Cassim R., Russell M.A., Lodge C.J., Lowe A.J., Koplin J.J., Dharmage S.C. The role of circulating 25 hydroxyvitamin D in asthma: a systematic review. *Allergy*.2015;70(4):339–354.
31. Pereira-Santos M., Costa P.R.F., Assis A.M.O., Santos C.A.S.T., Santos D.B. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*.2015;16(4):341–349.
32. Reyman M., Verrijn Stuart A.A., van Summeren M., Rakhshandehroo M., Nuboer R., de Boe F.K. et al. Vitamin D deficiency in childhood obesity is associated with high levels of circulating inflammatory mediators, and low insulin sensitivity. *Int J Obes (Lond)*.2014;38(1):46–52.
33. O'Sullivan B., James L., Majure J.M., Bickel S., Phan L.-T., Serrano Gonzalez M. et al. IDEa States Pediatric Clinical Trials Network. Obesity-related asthma in children: A role for vitamin D. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(2):354–361.
34. Forno E., Litonjua A.A. Pollution, Obesity, Vitamin D, or Why Is Asthma So Complicated-and Interesting. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Jul-Aug 2019;7(6):1823–1824.
35. Liébana-García R., Olivares M., Bullich-Vilarrubias C., López-Almela I., Romaní-Pérez M., Sanz Y. The gut microbiota as a versatile immunomodulator in obesity and associated metabolic disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021;35(3):101542.
36. Shore S.A., Cho Y. Obesity and Asthma: Microbiome-Metabolome Interactions. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2016;54(5):609–617.
37. Cho Y, Shore SA. Obesity, Asthma, and the Microbiome. *Physiology (Bethesda)*. 2016;31(2):108–116.
38. Li H., Wu G., Zhao L., Zhang M. Suppressed inflammation in obese children induced by a high-fiber diet is associated with the attenuation of gut microbial virulence factor genes. *Virulence*. 2021;12(1):1754–1770.
39. Frey U., Latzin P., Usemann J., Maccora J., Zumsteg U., Kriemler S. Asthma and obesity in children: current evidence and potential systems biology approaches. *Allergy*. 2015;70:26–40.
40. Jung S.Y., Park D.C., Kim S.H., Yeo S.G. Role of Obesity in Otorhinolaryngologic Diseases. *Curr. Allergy Asthma Rep*. 2019;19(7):34.
41. Han Y.Y., Forno E., Gogna M., Celedón J.C. Obesity and rhinitis in a nationwide study of children and adults in the United States. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016;137(5):1460–1465.
42. Lei Y., Yang H., Zhen L. Obesity is a risk factor for allergic rhinitis in children of Wuhan (China). *Asia Pac Allergy*. 2016;6(2):101–104.

43. Zhou J., Luo F., Han Y., Lou H., Tang X., Zhang L. Obesity/overweight and risk of allergic rhinitis: A meta-analysis of observational studies. *Allergy*. 2020;75(5):1272–1275.
44. McCallister M., Medrano R., Wojcicki J. Early life obesity increases the risk for asthma in San Francisco born Latina girls. *Allergy Asthma Proc*. 2018;39:273–280.
45. Tomita Y., Fukutomi Y., Irie M., Azekawa K., Hayashi H., Kamide Y. et al. Obesity, but not metabolic syndrome, as a risk factor for late-onset asthma in Japanese women. *AllergolInt*. 2019;68:240–246.
46. Jiang D., Wang L., Bai C., Chen O.. Association between abdominal obesity and asthma: a meta-analysis. *Allergy Asthma ClinImmunol*. 2019;15:16.
47. Gomez-Llorente M.A., Romero R., Chueca N., Martinez-Cañavate A., Gomez-Llorente C. Obesity and Asthma: A Missing Link. *IntJ MolSci*. 2017; 18 (7): 1490.
48. Sansone F., Attanasi M., Di Pillo S., Chiarelli F. Asthma and Obesity in Children. *Biomedicines*. 2020; 8 (7): 231.
49. Fang H., Berg E., Cheng X., Shen W. How to best assess abdominal obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2018;21(5):360–365.
50. Dixon A.E., Peters U. The effect of obesity on lung function. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12(9):755–767.
51. Ekström S., Hallberg J., Kull I. et al. Body mass index status and peripheral airway obstruction in school-age children: a population-based cohort study. *Thorax*. 2018;73(6):538–545.
52. Mangova M., Lipek T., Vom Hove M. et al. Obesity-associated asthma in childhood. *Allergologie Select*. 2020;4:76–85.
53. Ma C., Wang Y., Xue M. Correlations of severity of asthma in children with body mass index, adiponectin and leptin. *JClinLabAnal*. 2019;33(6):e22915.
54. Rastogi D., Holguin F. Metabolic Dysregulation, Systemic Inflammation, and Pediatric Obesity-related Asthma. *Ann American Thorac Soc*. 2017; 14 (Supplement 5): S363–S367.
55. Chen J.H., Qin L., Shi Y.Y., Feng J.T., Zheng Y.L., Wan Y.F. et al. IL-17 protein levels in both induced sputum and plasma are increased in stable but not acute asthma individuals with obesity. *RespirMed*. 2016;121:48–58.
56. Chehimi M., Vidal H., Eljaafari A. Pathogenic Role of IL-17-Producing Immune Cells in Obesity, and Related Inflammatory Diseases. *J ClinMed*. 2017; 6 (7): 68.
57. Zaleska M., Trojacka E., Savitskyi S., Terlikowska-Brzósko A., Galus R. Atopic dermatitis – risk factors and treatment. *Pol Merkur Lekarski*. 2017; 43 (254): 87–94.
58. Silverberg J.I., Kleiman E., Lev-Tov H., Silverberg N.B., Durkin H.G., Joks R. et al. Association between obesity and atopic dermatitis in childhood: a case-control study. *J Allergy ClinImmunol*. 2011; 127 (5): 1180–1186.e1.
59. Shalom G., Dreiherr J., Kridin K., Horev A., Khoury R., Battat E. et al. Atopic dermatitis and the metabolic syndrome: a cross-sectional study of 116 816 patients. *J EurAcadDermatolVenereol*. 2019; 33 (9): 1762–1767.
60. Agon-Banzo P.J., Sanmartin R., Garcia-Malinis A.J., Hernandez-Martin A., Puzo J., Doste D., Pardos C., Gilaberte Y. Body mass index and serum lipid profile: Association with atopic dermatitis in a pediatric population. *Australas J. Dermatol*. 2020; 61:e60–e64.
61. Seo S.C., Yoon W.S., Cho Y., Park S.H., Choung T., Yoo Y. Leptin and Atopic Dermatitis in Korean Elementary School Children. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2016; 15 (2): 138–144.
62. Nino M., Franzese A., Ruggiero Perrino N., Balato N. The effect of obesity on skin disease and epidermal permeability barrier status in children. *Pediatr Dermatol*. 2012; 29: 567–570.
63. Guida B., Nino M., Perrino N.R., Laccetti R., Trio R., Labella S., Balato N. The impact of obesity on skin disease and epidermal permeability barrier status. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010; 24: 191–195.
64. Ali Z., Suppli Ulrik C., Agner T., Thomsen S.F. Is atopic dermatitis associated with obesity? A systematic review of observational studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32 (8): 1246–1255.
65. Perez M.M., Martins L.M.S., Dias M.S., Pereira C.A., Leite J.A., Goncalves E.C.S. et al. Interleukin-17/interleukin-17 receptor axis elicits intestinal neutrophil migration, restrains gut dysbiosis and lipopolysaccharide translocation in high-fat diet-induced metabolic syndrome model. *Immunology* 2019; 156: 339–355.

Основные аспекты иммунопатогенеза атопического дерматита у детей

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-3-27-34>

статья поступила 26.05.2021 г.



А.В. Жестков, О.О. Побежимова

ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, г. Самара, Россия

Атопический дерматит (АтД) это хроническое воспалительное заболевание кожи, которое обычно начинается в раннем детском возрасте, может продолжаться или рецидивировать в зрелом. Заболевание обусловлено генетически и является хроническим. АтД — одно из самых распространенных кожных заболеваний (от 20 до 40% в структуре кожных заболеваний), встречающееся во всех странах, у лиц обоих полов.

В последние годы наблюдается прирост заболеваемости АтД во всем мире. Заболевание чаще встречается в крупных городах (реже в сельской местности).

АтД существенно снижает качество жизни детей, вызывая психологический дискомфорт и нарушая их социальную адаптацию. АтД у детей является фактором риска «атопического марша» — дальнейшего последовательного развития других аллергических заболеваний: аллергического ринита, поллиноза, аллергического конъюнктивита, бронхиальной астмы. У детей с иммунодефицитом АтД может осложняться присоединением вторичной инфекции (бактериальной, вирусной, грибковой). Такой высокий уровень заболеваемости, дебют в раннем детском возрасте, зачастую непрерывно рецидивирующее течение патологического процесса, тенденция к увеличению устойчивых к традиционной терапии форм заболевания придают вопросам детализации патогенеза АтД особую актуальность. Главная роль в патогенезе АтД принадлежит клеткам иммунной системы.

Цель данной статьи: систематизировать имеющуюся на сегодняшний день информацию об иммунопатогенезе АтД.

Ключевые слова: атопический дерматит, иммунопатогенез, клетки иммунной системы, цитокины.

Для цитирования: Жестков АВ, Побежимова ОО. Основные аспекты иммунопатогенеза атопического дерматита у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2021; 3 (66): 27–34. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-3-27-34>

The main aspects of the immunopathogenesis of atopic dermatitis in children

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-3-27-34>

A.V. Zhestkov, O.O. Pobezhimova

Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara, Russia

Atopic dermatitis (AtD) is the earliest and most frequent manifestation of the body's hypersensitivity reaction to environmental allergens. Often manifested in severe form, affecting the skin, can occur in early infancy, childhood. The disease is genetically determined and is chronic. AtD is one of the most common skin diseases (from 20 to 40% in the structure of skin diseases), which occurs in all countries in people of both sexes. In recent years, there has been an increase in the incidence of AtD throughout the world. The disease is more common in highly developed countries and cities (less commonly in rural areas).

AtD significantly reduces the quality of life of children, causing psychological discomfort and disrupting their social adaptation. AtD in children is a risk factor for the «atopic march» — the further sequential development of other allergic diseases: allergic rhinitis, pollinosis, allergic conjunctivitis, bronchial asthma. With a reduced immune response of the body, AtD in children can be complicated by the addition of a secondary infection (bacterial, viral, fungal). Such a high incidence rate, a debut in early childhood, a frequently recurring course of the pathological process, and a tendency towards an increase in the forms of the disease resistant to traditional therapy make the details of the pathogenesis of AtD particularly relevant. One of the main roles in the pathogenesis of AtD belongs to the cells of the immune system.

Для корреспонденции:

Побежимова Ольга Олеговна, аспирант кафедры общей и клинической микробиологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ»

ORCID ID: 0000-0001-9593-4807

Адрес: Россия, 443079, г. Самара, ул. Гагарина, д. 18.

E-mail: ImmunologSamara888@yandex.ru

For correspondence:

Olga O. Pobezhimova, graduate student of Department of the general and clinical microbiology, allergology and immunology, Samara State Medical University

ORCID ID: 0000-0001-9593-4807

Address: 18, Gagarina Str., 443079, Samara, Russia

E-mail: ImmunologSamara888@yandex.ru



The purpose of this article: to systematize the information available today on the immunopathogenesis of atopic dermatitis.

Key words: atopic dermatitis, immunopathogenesis, immunocytes, cytokines.

For citation: Zhestkov AV, Pobezhimova OO. The main aspects of the immunopathogenesis of atopic dermatitis in children. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2021; 3 (66): 27–34. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-3-27-34>

ВВЕДЕНИЕ

За последние десятилетия резко возросла заболеваемость кожными болезнями среди детского населения. Первые признаки заболевания могут наблюдаться уже в течение первых нескольких месяцев жизни, и почти у 60% пациентов заболевание проявляется к первому году жизни. Остальная треть детей заболевает в возрасте от года до 5 лет [1]. Возникновение АТД у детей обусловлено комплексным взаимодействием многочисленных различных факторов, одними из которых являются: окружающая среда, генетическая предрасположенность к атопии, дефект эпидермального барьера, продукция цитокинов и многие другие. АТД кожи обычно возникает у детей с наследственной склонностью к развитию аллергических реакций. Доказано, что риск развития АТД у детей составляет 75–80% при наличии гиперчувствительности у обоих родителей и 40–50% при атопии у одного из родителей [2]. С кожными заболеваниями приходится сталкиваться врачам всех клинических специальностей. Необходимо учитывать, что кожные проявления нередко служат отражением нарушения работы внутренних органов, центральной нервной, эндокринной, иммунной систем, нарушений адаптационных механизмов организма [3]. АТД — мультифакторное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением и возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [4]. К более частому развитию АТД у детей приводит гипоксия плода, перенесенная во внутриутробный период или во время родов [5]. В первые месяцы жизни ребенка симптомы АТД могут быть вызваны пищевой аллергией и частыми инфекционно-вирусными заболеваниями. АТД чаще возникает у детей с гастритом, энтероколитом, дисбактериозом, гельминтозами [6].

АТД — одно из наиболее распространенных заболеваний (от 20% до 40% в структуре кожных заболеваний), встречающееся во всех странах, у лиц обоих полов. Заболеваемость АТД за послед-

ние 16 лет возросла в 2,1 раза [7]. Распространенность АТД среди детского населения составляет до 20%, среди взрослого населения — 1–3%. Согласно данным Федерального статистического наблюдения, в 2014 году в Российской Федерации заболеваемость АТД составила 230,2 случая на 100000 населения, а распространенность — 443,3 случая на 100000 всего населения. Среди детей в возрасте от 0 до 14 лет заболеваемость АТД составила 983,5 случая на 100000 соответствующего населения, а распространенность — 1709,7 случая на 100000 всего населения. Заболеваемость АТД среди детей в возрасте от 15 до 17 лет в Российской Федерации составила 466,6 случая на 100000 соответствующего населения, распространенность — 1148,3 случая на 100000 соответствующего населения.

АТД развивается у 80% детей, оба родителя которых страдают этим заболеванием, и более чем у 50% детей, когда болен только один родитель, при этом риск развития заболевания увеличивается в 1,5 раза, если больна мать [8]. У 20–43% детей с АТД в последующем развивается бронхиальная астма и вдвое чаще — аллергический ринит [9].

Такой высокий уровень заболеваемости, дебют в раннем детском возрасте, зачастую непрерывно рецидивирующее течение патологического процесса, тенденция к увеличению устойчивых к традиционной терапии форм заболевания придают вопросам детализации патогенеза АТД особую актуальность. Патогенез АТД не выяснен до конца, предположительно, инициаторами воспалительного каскада являются несколько факторов [10].

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

На фоне нейроэндокринных расстройств, при патологическом состоянии калликреин-кининовой системы, нарушении продукции и механизма катехоламинов, изменении функции и синтеза защитных антител особенно изменяется функция Т-супрессоров. Эти клетки, регулируя функцию В-лимфоцитов, ингибируют гиперпродукцию IgE. Основную часть IgE составляют реакины (IgE-

АТ), которым отводится ведущая роль в развитии АтД. Одновременное изменение активности Т- и В-лимфоцитов у больных АтД трактуется как изменение гомеостатического контроля на нескольких уровнях саморегуляции — молекулярном, клеточном, центральном [11].

По мнению Р.М. Хаитова, патогенез АтД многокомпонентный, хотя главную роль в развитии заболевания играют иммунные нарушения. В основе лежит хроническое аллергическое воспаление кожи. Пусковой механизм иммунного ответа при АтД — взаимодействие аллергенов с IgE-антителами на поверхности тучных клеток и базофилов. Помимо пищевых и аэроаллергенов, среди которых наибольшее значение имеют клещи домашней пыли, IgE-ответ могут инициировать суперантигены *Staphylococcus aureus*, а также грибы *Malassezia* и *Candida spp.* и аутоантигены. Ведущий иммунопатологический механизм развития атопического дерматита состоит в двухфазном изменении соотношения лимфоцитов Th1/Th2. В острую фазу происходит активация Th2-клеток, приводящая к образованию большого количества IgE-антител. Хроническая фаза заболевания характеризуется преобладанием Th1-ответа. Важную роль в развитии АтД отводят дефекту врожденного иммунного ответа, в частности нарушению функции эпидермального барьера, синтеза противомикробных пептидов, а также миграции нейтрофилов. В развитии хронического воспаления принимает участие IgE-аутореактивность, т.е. IgE-ответ против белков собственных тканей [12].

В соответствии с мнением ученых М. Boguniewicz и D.Y.M. Leung с соавт. (2011) — воспаление кожи при АтД сопровождается локальной экспрессией провоспалительных цитокинов и хемокинов. Такие цитокины, как фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α) и интерлейкин-1 (IL-1) из резидентных клеток (кератиноцитов, тучных клеток, дендритных клеток), связывают рецепторы на сосудистом эндотелии и активируют клеточные сигнальные пути, что приводит к индукции молекул адгезии клеток сосудистого эндотелия. Эти явления инициируют процесс связывания, активации, адгезии к сосудистому эндотелию, за которым следует экстравазация воспалительных клеток в кожу. После инфильтрации воспалительных клеток в кожу, они реагируют на

хемотаксические градиенты, которые поступают из участков травмы или инфекции [13].

Дендритные клетки являются связующим звеном между врожденным и адаптивным иммунитетом: они осуществляют индукцию и регуляцию адаптивного иммунитета против микробных антигенов, обеспечивают активацию CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток в процессе иммунного ответа. Выделяют три линии дендритных клеток: миелоидные, плазматоцитоподобные клетки и клетки Лангерганса. По своей функциональной направленности миелоидные дендритные клетки сходны с макрофагами. Предшественниками дендритных клеток являются моноциты. Созревание дендритных клеток индуцируется взаимодействием на их поверхности Toll-рецепторов с микробными лигандами. Миелоидные дендритные клетки способны эффективно презентировать антиген и повышать синтез IL-12, вызывающего преобладание Th1-клеточного ответа [14].

Плазматоцитоподобные дендритные клетки продуцируют интерферон- α (IFN- α). Эти клетки снижают продукцию IL-1 и способствуют развитию Th2-иммунного ответа.

Клетки Лангерганса составляют 2–4% от всех эпидермальных клеток, они поглощают проникающие через кожу аллергены и инициируют развитие АтД. На их мембранах обнаруживаются высокоаффинные и низкоаффинные рецепторы для IgE. После проникновения аллергенов через кожу происходит связывание их со специфическими IgE-рецепторами клеток Лангерганса, что приводит к активации этих клеток, при этом активация их сопровождается последующей эпикутанной сенсибилизацией.

Кератиноциты способны синтезировать и секретировать различные соединения, участвующие в реализации иммунного ответа. При воздействии аллергена эти клетки продуцируют IL-1 α , IL-1 β , IL-10, IL-12, IFN- γ , фактор некроза опухоли- α (TNF- α), нейропептиды, простагландин E2 и D2 (PGE2 и PGD2). Кератиноциты могут осуществлять презентацию антигена Т-лимфоцитам [15].

Дендритные клетки, клетки Лангерганса являются основными антигенпрезентирующими клетками. Макрофаги и тучные клетки также обладают антигенпрезентирующей активностью. На поверхности дендритных клеток, макрофагов и тучных клеток происходит образование рецепто-

ров и среди них — таких, как Толл-подобные рецепторы (Toll-like receptor, TLR), лептины типа C, Nod-подобные рецепторы (Nod-like receptor, NLR), пептидогликанраспознающие протеины, а также молекулы адгезии. Взаимодействие иммуноглобулинов с соответствующими рецепторами вызывает активацию клеток и последующий синтез цитокинов. Под воздействием цитокинов, активированных дендритных клеток, макрофагов и Т-лимфоцитов стромальные клетки приобретают способность вызывать эндоцитоз патогенов, экспрессию системы тканевой совместимости человека (HLA, Human Leukocyte Antigens) и семейства CD1, осуществлять антигенпрезентирующие функции и продукцию цитокинов и хемокинов [16].

Факторы адаптивного врожденного иммунитета кожи осуществляют иммунный ответ преимущественно за счет Т-лимфоцитов. Иммунорегуляторный индекс, выявляемый в коже, ниже уровня такового в системном кровотоке, что связано с повышением содержания CD8⁺ Т-лимфоцитов. Выявляется и более низкое содержание в коже (менее 50%) регуляторных Т-лимфоцитов. Большинство периваскулярных Т-лимфоцитов выявляется в активированном состоянии, о чем свидетельствует высокая экспрессия HLA-DR и рецепторов к IL-2, что, в свою очередь, косвенно свидетельствует о постоянной готовности иммунных клеток кожи к специфическому ответу на антиген. Т-лимфоциты несут на своей поверхности кожный лимфоцитарный антиген (CLA), наличие которого обеспечивает быстрое перемещение этих клеток в кожу после экспозиции с чужеродным антигеном [17].

При остром АтД наблюдается выработка цитокинов Т-хелперов типа 2 (Th2), а именно IL-4 и IL-13, которые опосредуют переключение изотипа иммуноглобулина на синтез IgE и стимулируют экспрессию молекул адгезии на эндотелиальных клетках. В отличие от этого, IL-5 участвует в развитии и выживании эозинофилов и преобладает при хроническом АтД. Важная роль, которую цитокины Th2 играют в воспалительном ответе кожи, подтверждается тем фактом, что у трансгенных мышей с врожденной избыточной экспрессией IL-4 развиваются воспалительные зудящие кожные очаги, напоминающие АтД, что подтверждает критическую роль при этом заболевании

локальной экспрессии в коже цитокинов Th2. В сенсibilизированной к аллергену коже мышей с дефицитом IL-5 эозинофилы не определяются, а ее толщина уменьшена. В тоже время кожа мышей с дефицитом IL-4 имеет нормальную толщину кожных слоев, но количество эозинофилов в ней снижено [18]. Сообщается, что повышенное производство при АтД колониестимулирующего фактора гранулоцитов и моноцитов тормозит апоптоз моноцитов, способствуя, таким образом, персистенции АтД. Поддержанию хронического АтД способствует также выработка Th1-подобных цитокинов IL-12 и IL-18 и еще нескольких, связанных с ремоделированием цитокинов, в том числе IL-11 и трансформирующего фактора роста В1 [19].

Кожный хемокин, привлекающий Т-клетки (лиганд 27 хемокина CC (CCL27)), максимально активен при АтД и привлекает в кожу преимущественно Т-клетки хоумингового рецептора 10⁺ (CCR10⁺) хемокина CC кожного лимфоидного антигена (CLA⁺). CCR4 экспрессирован на хоуминговых Т-клетках кожи CLA⁺ и может также связывать CCL17 на сосудистой эндотелии кожных венул. Избирательное привлечение клеток Th2, экспрессирующих CCR4, опосредуется выделяемым макрофагами хемокином и регулируется активацией цитокина тимуса, причем содержание и того и другого при АтД повышено. Тяжесть заболевания связана с объемом ткани тимуса и уровнями активируемого цитокина. Кроме того, цитокины — такие, как фракталкин, индуцируемые интерфероном-гамма, белок-10 и монокин, — интенсивно стимулируются в кератиноцитах, что приводит к миграции клеток Th1 в эпидермис, в частности при хроническом АтД. Усиленная экспрессия хемокинов CC, белка-4-хемоаттрактанта макрофагов и RANTES (хемокин, экспрессируемый и секретируемый нормальными Т-клетками и регулируемый процессами активации) способствует инфильтрации макрофагов, эозинофилов и Т-клеток, как в острые, так и в хронические кожные очаги АтД [20].

Проникающие через эпидермис чужеродные антигены захватываются дендритными клетками, в том числе клетками Лангерганса эпидермиса, которые мигрируют в дренирующие лимфатические узлы, представляют антигены и под влиянием синтезируемого эпидермиоцитами TSLP (тимический

стромальный лимфопоэтин) синтезируют цитокины, направляющие дифференцировку CD4+Т-лимфоцитов в сторону Th2. В острой стадии АтД в коже больных присутствуют главным образом Th2, синтезирующие IL-4, IL-13, IL-31, и Th22, синтезирующие IL-22, и в меньшей степени Th17. IL-4 и IL-13 вызывают переключение синтеза IgM на IgE-классы антител В-лимфоцитами, дополнительно стимулируют активацию Th2. IL-31 индуцирует продукцию хемокинов CCL1, CCL17, CCL22, привлекающих в кожу новые клетки и способствующих дальнейшему развитию аллергического воспаления [21]. При длительно текущем АтД поддержание хронического кожного воспаления связано с цитокинами не только Th2, но и синтезируемыми практически всеми клонами Т-хелперов, а также врожденными лимфоидными источниками IL-5 и IL-13 [22]. В этот период в коже повышены также уровни IL-8, IL-12, IL-17, IL-22, ИНФ- γ , IL-3 и GM-CSF (колониестимулирующий фактор для гранулоцитов и моноцитов) [23].

Повышение уровней общего и специфических IgE в сыворотке крови является важным диагностическим критерием атопической гиперчувствительности и позволяет установить патогенетический вариант АтД. Выделяют IgE-опосредованный (extrinsic) тип АтД и внутренний (intrinsic) тип АтД, обусловленный Т-клеточными реакциями и не связанный с продукцией IgE, обозначаемый как не-IgE-опосредованный АтД [24].

IgE-опосредованный АтД характеризуется активацией CD3+CD4+ лимфоцитов, увеличением продукции IL-4 и повышением синтеза общего и специфических IgE-антител. У детей старшего возраста развитие IgE-опосредованного АтД происходит при участии NK-клеток (CD16+CD25+ лимфоцитов), принимающих участие в регуляции синтеза IgE, в то время как у детей с не-IgE-опосредованным АтД обнаруживают высокое содержание IFN- γ и TNF- α в сыворотке крови, нормальные уровни общего IgE и отсутствие в ней специфических IgE [25].

Фиксация на поверхности клеток Лангерганса аллерген-специфических IgE и последующее взаимодействие их с причинно-значимыми аллергенами вызывает активацию этих клеток, повышает синтез ими провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α), пролиферацию CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов.

Вызываемая воздействием экзогенных аллергенов активация Т-лимфоцитов приводит к увеличению количества расположенных в дерме Т-клеток, несущих кожный лимфоцитарный антиген и повышающих уровень сывороточных E-селектинов. CLA+ экспрессируется на Th1-клетках в ходе дифференцировки и может быть индуцирован на Th2-лимфоцитах бактериальными суперантигенами и IL-12 [26].

Гиперпродукция IgE и выраженность эозинофилии при АтД ассоциируется с экспрессией Th2 типа цитокинов. Th2-лимфоциты секретируют IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, активирующие В-лимфоциты, в то время как Th1-лимфоциты продуцируют IL-2, IFN- γ и TNF- α . На формирование Th2-фенотипа стимулирующее влияние оказывает IL-12, синтезируемый клетками Лангерганса, кератиноцитами и эозинофилами. IL-4 и IL-10, синтезируемые Th2-лимфоцитами, а также PGE2 ингибируют продукцию IFN- γ , что тормозит развитие Th1-фенотипа. Указанные изменения приводят к превалированию Th2-фенотипа и увеличению продукции IgE В-лимфоцитами [27].

Эозинофилы участвуют в развитии как IgE-опосредованного, так и не-IgE-опосредованного АтД, они принимают участие в развитии поздней фазы аллергического ответа и в поддержании аллергического воспаления. У пациентов с АтД часто выявляется эозинофилия периферической крови с высоким уровнем эозинофильного катионного протеина (ECP). Т-лимфоциты посредством продукции IL-3, IL-5 и GM-CSF обладают способностью активировать эозинофилы. Клетки Лангерганса и тучные клетки через IL-1, IL-5 и GM-CSF способствуют проникновению эозинофилов в очаг воспаления. Эозинофилы обладают цитотоксическим действием, что может быть одной из причин более тяжелого течения АтД [28].

У детей, склонных к атопии, сразу после рождения не наблюдается усиление продукции цитокинов Th2, однако в дальнейшем от момента рождения к 1–2 годам, происходит активация их синтеза, и такое повышение служит ранним прогностическим фактором развития клинических симптомов атопии 2–6 лет. С другой стороны, аллерген-специфическая продукция IFN- γ Т-лимфоцитами снижена у детей с атопией, и сниженные уровни IFN- γ у детей 3-месячного возраста ассоциированы с более высокой частотой клинических про-

явлений атопии в годовалом возрасте. Дети с генетической предрасположенностью к аллергии имеют более низкие уровни продукции IFN- γ по сравнению с детьми из семей, где никто из родственников не болел аллергическими заболеваниями. Обнаружение IFN- γ в пуповинной крови во время родов связано с низким уровнем развития атопии при наблюдении за этими детьми вплоть до 6-летнего возраста [29, 30, 31].

Пациенты с АтД, у которых с детства развивается аллергическая реакция на пищевые продукты, при рождении имеют своеобразный провоспалительный статус, характеризующийся снижением количества Treg-лимфоцитов периферической крови и увеличением числа моноцитов, синтезирующих при стимуляции повышенные уровни провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, ФНО (фактор некроза опухоли). Культивирование Treg-лимфоцитов этих детей в присутствии аутологических моноцитов либо комбинаций цитокинов, но в отсутствие IL-2 приводило к уменьшению уровня экспрессии специфического транскрипционного фактора FoxP3 и дифференцировке Treg в направлении Th2, синтезирующих IL-4. Данный эффект не наблюдался у детей, не имевших аллергии [32].

ВЫВОДЫ:

- 1) АтД — это распространенное и рецидивирующее кожное заболевание, которое характеризуется дисфункцией кожного барьера, воспалением и хроническим зудом.
- 2) Высокий уровень заболеваемости, дебют в раннем детском возрасте, зачастую непрерывно рецидивирующее течение патологического процесса, тенденция к увеличению устойчивых к традиционной терапии форм заболевания приводят вопросам детализации патогенеза АтД особую актуальность.
- 3) Приведенные в статье факты убеждают, что особенности иммунного реагирования, приводящие к состоянию аллергической настроенности, передаются по наследству и служат основой для развития аллергии.
- 4) В патогенезе АтД важную роль играет наследственная детерминированность, приводящая к нарушению состояния кожного барьера, дефектам иммунной системы, гиперчувствительности к аллергенам и неспецифическим раздражителям, колонизации патогенными микроорганизмами, а также дисбалансу вегетативной нервной системы с повышением продукции медиаторов воспаления.

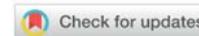
ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Зверев В.В., Бойченко М.Н. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. Т. 1. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. [Zverev V.V., Boychenko M.N. Medicinskaya mikrobiologiya, virusologiya i immunologia. T. 1—M.: GEOTAR-Media, 2016. (InRuss).]
2. Клинические рекомендации 2020. Атопический дерматит /Общероссийская общественная организация «РОДВК», «РААКИ», «СПР». [Klinicheskiye rekomendacii 2020. Atopicheskiy dermatit / Obcherossiskaya obchestvennaya organizaciya «RODVK», «RAAKI», «SPR». (InRuss).]
3. Habsik Yang, Jin Kyung Suk, Han Chang Kang, Yeon-Yeon Cho, Hye Suk Lee, Joo Yeon Lee. Skin Barrier Disorders and Immune Dysfunction in Atopic Dermatitis //International Journal of Molecular Sciences. 2020; 21(8): 286 p. DOI: 10.3390 / ijms21082867.
4. Мирзоян В.Л., Разнатовский К.И., Монахов К.Н. Атопический дерматит. Алгоритмы диагностики и лечения: учебное пособие. СПб.:СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2018. 64 с. [Mirzoyan V.L., Raznatovskii K.I., Monakhov K.N. Atopicheskiy dermatit. Algoritmi diagnostiki i lechenia: uchebnoe posobie. SPb.: SZGMU im. I.I. Mechnikova, 2018. 64 s. (InRuss).]
5. Козин В.М., Козина Ю.В. Клиническая дерматология: учебно-методическое пособие. Витебск: ВГМУ, 2020. 182 с. [Kozin V.M., Kozina U.V. Klinicheskaya dermatologiya: uchebno-metodicheskoe posobie. Vitebsk:VGMU, 2020. 182 s. (InRuss).]
6. Хаитов Р.М. Иммунология: учебник. 2-изд., перераб. идоп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 528 с. [Khaitov R.M. Immunologia: uchebnik. 2-eizd., pererab. idop. M.: Geotar-Media, 2015. 528 s. (InRuss).]
7. Peter Yip Fung Chun, Heather Lehman. Current and future monoclonal antibodies in the treatment of atopic dermatitis. J Allergy and Immunology Clinical Reviews. 2020; 59(2): 208–219 p. DOI: 10.1007 / s12016-020-08802-9.

8. Simon D., Wollenberg A., Renz H., Simon H.-U. Atopic Dermatitis: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2019. *J International Archives of Allergology and Immunology*. 2019; 178(3): 207–218 p. DOI: 10.1159 / 000497383.
9. Ковальчук Л.В., Игнатъева Г.А., Ганковская Л.В. Иммунология: практикум. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 176 с. [Kovalchuk L.V., Ignateva G.A., Gankovskaya L.V. *Immunologia: praktikum*. М.: GEOTAR-Media, 2015. 176 s. (In Russ).]
10. Saini S., Pansare M. New ideas and treatments for atopic dermatitis. *J North American Pediatric Clinical Cases*. 2019; 66(5): 1021–1033 p. DOI: 10.1016 / j.pcl.2019.06.008.
11. Зверев В.В., Хаитов Р.М. Вакцины и вакцинопрофилактика: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 640 с. [Zverev V.V., Khaitov R.M. *Vakcini i vakcinoprofilaktika: nacionalnoe rukovodstvo*. М.: Geotar-Media, 2014. 640 s. (In Russ).]
12. Костинов М.П., Чучалин А.Г. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. М.: ООО «АТМО», 2016. [Kostinov M.P., Chuchalin A.G. *Rukovodstvo po klinicheskoy immunologii v respiratornoy medicine*. М.: ООО «АТМО», 2016. (In Russ).]
13. Mancuso J.B., Lee S.S., Paller A.S., Yukihiro Ohya, Eichenfield L.F. Management of severe atopic dermatitis in children. *J Allergy and Clinical Immunology. Onpractice*. 2021; 9(4): 1462–1472 p. DOI: 10.1016 / j.jaip.2021.02.017.
14. Bavani F., Northcott C., Beck L., Wilfred R. Sleep Disorders and Atopic Dermatitis: Relationship, Assessment and Treatment. *J Allergy and Clinical Immunology. Onpractice*. 2021; 9(4): 1488–1500 p. DOI: 10.1016 / j.jaip.2020.12.007.
15. Мигачева Н.Б. Распространенность атопического дерматита у детей школьного возраста г. Самары. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2019; 3 (58): с. 38–44. [Migacheva N.B. *Rasprostranennost atopicheskogo dermatita u detey shkolnogo vozrasta g. Samara*. *Allergologia i immunologia v pediatrii*. 2019; 3(58): 38–44p. (In Russ).]
16. Колтуков В.К., Казюкова Т.В., Айрапетян А.С., Антипова Н.В. Атопический дерматит в детском возрасте. *Медицинский совет*. 2015; 1(2): с. 60–65. [Koltukov V.K., Kazukova T.V., Ayrapetyan A.S., Antipova N.V. *Atopicheskii dermatit v detskom vozraste*. *Medizinskii совет*. 2015; 1(2): 60–65 s. (In Russ).]
17. Williams H.K., Chalmers J. Prevention of atopic dermatitis. *J Acta dermato-venerologica*. 2020; 100(12): 213p. DOI: 10.2340 / 00015555-3516.
18. Celest M., Walczak K., Plech T. A new look at the potential role of AhR tryptophan ligands in physiological and pathological skin processes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(3): 1104p. DOI: 10.3390/ijms22031104.
19. Faraz Ali, JuyVyas, Andrew and Finley. Calculating the burden: atopic dermatitis and health-related quality of life. *J Acta dermato-venerologica*. 2020; 100(12): 300 p. DOI: 10.2340 / 00015555-3511.
20. Погорелова Е.И., Почивалова А.В., Панина О.А., Шульга М.А., Гудкова А.Н., Хомутова Л.Н. Современный взгляд на иммунопатогенез атопического дерматита. *Медицина: теория и практика*. 2019; 4(1): с. 157–163. [Pogorelova E.I., Pochivalov A.V., Panina O.A., Shulga M.A., Gudkova A.N., Homutova L.N. *Sovremennii vzglyad na immunopatogenez atopicheskogo dermatita*. *Medicina: teoria i praktika*. 2019; 4(1): 157–163 s. (In Russ).]
21. Silverberg J. Revolution of atopic dermatitis. *J Allergy and Clinical Immunology. On practice*. 2019; 140(3): 2001 p.
22. Brown S.J., Elias M., Bradley M. Genetics in Atopic Dermatitis: Historical Perspective and Future Prospects. *J Acta dermato-venerologica*. 2020; 100(12): 119 p.
23. Loset M., Brown S.J., Saunes M., Hvim Ch. *J Dermatology*. 2019; 235 (5): 355–364 p. DOI: 10.1159 / 000500402.
24. Furue M., Yamamura K., Kido-Nakahara M. Emerging role of interleukin-31 and interleukin-31 receptor in atopic dermatitis. *J Allergy*. 2018; 73(1): 29–36p. DOI: 10.1111/all.13239.
25. Sroka-Tomaszewska J., Trzeczak M. Molecular mechanisms of the pathogenesis of atopic dermatitis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(8): 4130p. DOI: 10.3390 / ijms22084130.

26. Malik K., Heitmiller K., Czarnowicki T. An Update on the Pathophysiology of Atopic Dermatitis. *Dermatol. Clin.* 2017; 35(3): 317–326p. DOI: 10.1016/j.det.2017.02.006.
27. Dinulos J.J., Trickett A., Crudel C. New science and approaches to the treatment of atopic dermatitis. *J Modern opinion in pediatrics.* 2018; 30(1): 161–168 p. DOI: 10.1097 / MOP.0000000000000560.
28. Fabbrocini G., Napolitano M., Megna M., Balato N., Patrino C. Treatment of atopic dermatitis with biological drugs. *J Dermatology and therapy.* 2018; 8(4): 527–538p. DOI: 10.1007 / s13555-018-0258-x.
29. Moyle M., Chevikbus F., Harden J.L., Gutman-Jasski E. Understanding the immune landscape in atopic dermatitis: the era of biologics and new therapeutic approaches. *J Experimental Dermatology.* 2019; 28(7): 756–768p. DOI: 10.1111 / exd.13911.
30. Kazuhisa Furu, Takamichi Ito, Gaku Tsuji, Dugarmaa Ulziy, Yen Hai Wu, Makiko Kido-Nakahara, Takeshi Nakahara, Masutaka Furu. Axis IL-13-OVOL1-FLG in atopic dermatitis. *J Immunology.* 2019; 158(4): 281–286p. DOI: 10.1111 / imm.13120.
31. Masutaka Furu, Dugarmaa Ulziy, Yen Hai Wu, Gaku Tsuji, Makiko Kido-Nakahara, Takeshi Nakahara. Pathogenesis of atopic dermatitis: a modern paradigm. *J Iranian Journal of Immunology.* 2019; 16(2): 97–107p. DOI: 10.22034 / IJI.2019.80253.
32. Jian-Xin Lin, Warren J. Leonard. Fine tuning of cytokine signals. *J Annual Review of Immunology.* 2019; 37: 295–324p. DOI: 10.1146 / annurev-immunal-042718-041447.

Распространенность аллергических заболеваний среди подростков 13–14 лет города Тюмени



<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-3-35-39>

статья поступила 31.07.2021 г.

К.П. Кузьмичева, Е.И. Малинина, О.А. Рычкова, Л.В. Климина, А.Е. Родионова, А.В. Тетюева

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

Введение. В настоящее время оценить распространенность бронхиальной астмы (БА) и других аллергических заболеваний, в частности атопического дерматита (АД), аллергического ринита (АР), позволяют глобальные популяционные исследования, такие как International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC), Global Asthma Network (GAN). Трудности в эпидемиологическом надзоре, диагностике, лечении и профилактике данных нозологий испытывают большинство стран мира, а в особенности развивающиеся страны, где имеются проблемы с доступностью медицинской помощи. Благодаря функционированию программы GAN формируются терапевтические рекомендации в целях снижения глобального бремени аллергопатологии.

Цель. Изучить распространенность клинических симптомов аллергических заболеваний у детей 13–14 лет в городе Тюмени, а также выделить основные факторы риска, способствующих их развитию.

Материалы и методы. В 2019 году проведено кросс-секционное исследование в рамках проекта «Глобальная астма-сеть» (Global Asthma Network – GAN) на территории города Тюмени, в котором приняли участие подростки 13–14 лет, посредством заполнения стандартизированного русифицированного опросника, содержащего 48 вопросов, касающихся симптомов аллергических заболеваний и факторов окружающей среды. По результатам анализа 3007 опросников установлено, что когда-либо астмаподобные симптомы (АПС) отмечались у 19,2% респондентов, текущие АПС (тАПС) отмечались у 8,5%, врачом-верифицированную БА имели 5,1% подростков. Распространенность тАР и текущего аллергического риноконъюнктивита (тАРК) 28,9% и 12,2%, при этом врачом-верифицированный диагноз АР имели лишь 5,4% респондентов. У четверти респондентов отмечались симптомы АД когда-либо (25,6%), только 4,5% имели симптомы тАД, подтвержден диагноз АД врачом у 3,8%. Рост распространенности аллергических заболеваний у подростков города Тюмени был связан с плотным трафиком грузовых автомобилей и использованием парацетамола.

Заключение. В результате анализа данных установлено, что распространенность тАПС, тАР и тАД значительно превосходит показатели официальной статистики. Зачастую у подростков с симптомами аллергического заболевания нет верного диагноза, что подтверждает низкий процент положительных ответов в отношении верификации диагноза врачом. Среди школьников 13–14 лет города Тюмени высокий процент распространенности симптомов АР, что вероятно связано с климатогеографическими особенностями и факторами окружающей среды.

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

Для цитирования: Кузьмичева КП, Малинина ЕИ, Рычкова ОА, Климина ЛВ, Родионова АЕ, Тетюева АВ. Распространенность аллергических заболеваний среди подростков 13–14 лет города Тюмени. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2021; 3 (66): 35–39. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-3-35-39>

Prevalence of allergic diseases among teenagers 13–14 years old in Tyumen city

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-3-35-39>

K.P. Kuzmicheva, E.I. Malinina, O.A. Richkova, L.V. Klimina, A.E. Rodionova, A.V. Tetyueva

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Introduction. The prevalence of bronchial asthma and other allergic diseases, in particular atopic dermatitis and allergic rhinitis, nowadays can be estimated by global population studies, such as the International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC), and the Global Asthma Network (GAN). There are some difficulties in epidemiological surveillance,

Для корреспонденции:

Кузьмичева Ксения Павловна, аспирант кафедры детских болезней лечебного факультета с курсом иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» МЗ РФ
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's 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: 54, Odesskaya Str., 625023, Tyumen, Russia
E-mail: ksyu-sidorova@list.ru



diagnosis, treatment and prevention of these nosologies in most of the countries, especially in developing countries with low availability of medical care. Thanks to the GAN program, therapeutic recommendations were made to reduce the global burden of allergic pathology.

Purpose of the study. To study the prevalence of clinical symptoms of allergic diseases in children 13–14 years old in the city of Tyumen, as well as highlight the main risk factors that contribute to the disease development.

Materials and methods. This cross-sectional study was carried out in 2019 as part of the Global Asthma Network (GAN) project among adolescents 13–14 years of age in the city of Tyumen. The respondents filled out standardized Russified questionnaires, which contained 48 questions concerning the symptoms of allergic diseases and environmental factors. According to the results of the analysis of 3007 questionnaires, it was found that asthma-like symptoms were ever observed in 19,2% of participants, current asthma-like symptoms were noted in 8,5% of respondents, 5,1% of adolescents had medical-verified bronchial asthma. The prevalence of lingering allergic rhinitis and current allergic rhinoconjunctivitis was 28,9% and 12,2% respectively, while only 5,4% of respondents had a verified diagnosis of allergic rhinitis. A quarter of the respondents had symptoms of atopic dermatitis at some point (25,6%), only 4,5% had symptoms of current atopic dermatitis, 3,8% had been diagnosed with atopic dermatitis. The negative impact of heavy freight traffic in the city of Tyumen, as well as the use of paracetamol, revealed the increase in the prevalence of allergic diseases.

Conclusion. As a result of data analysis, it was found that the prevalence of current asthma-like symptoms, symptoms of atopic dermatitis and allergic rhinitis significantly exceed the numbers of official statistics. Often, adolescents with symptoms of an allergic disease do not have a correct diagnosis, which is confirmed by a low percentage of positive answers regarding the verification of the diagnosis by a doctor. Among children 13–14 years old in the city of Tyumen there is a high percentage of the prevalence of symptoms of allergic rhinitis, which is probably associated with climatic, geographical and environmental factors.

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

For citation: Kuzmicheva KP, Malinina EI, Richkova OA, Klimina LV, Rodionova AE, Tetyueva AV. Prevalence of allergic diseases among teenagers 13–14 years old in Tyumen city. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2021; 3 (66): 35–39. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-3-35-39>

ВВЕДЕНИЕ

Весь XX век отмечался рост распространенности аллергических заболеваний во всех возрастных группах [1]. Известно, что на 2018 год БА страдают более 339 млн пациентов во всем мире, около тысячи человек ежедневно умирает от данного заболевания [2]. В Российской Федерации распространенность БА среди взрослых составляет 6,9%, а среди детей и подростков — около 10% [3]. Неконтролируемая БА снижает качество жизни пациентов, а также отрицательно влияет на экономику страны. АР, так же как и БА, является одним из частых хронических заболеваний в детском возрасте. Средний мировой показатель распространенности АР составлял 31,7% у детей в возрасте 13–14 лет, по данным исследования ISAAC (2009 г.). Его распространенность значительно варьируется и отмечается как положительный, так и отрицательный тренд в частоте встречаемости данной патологии в различных регионах мира. Максимальный показатель зафиксирован в Парагвае — 45,1%, минимальный — в Грузии и Латвии (4,5%) [4]. АР значительно снижает качество жизни детей, требует высоких затрат на лечение, а также служит наиболее значимым фактором риска формирования бронхиальной астмы.

АД — одно из наиболее ранних клинических проявлений атопии в детском возрасте [1, 5]. Почти у половины детей с АД в последующем при-

соединяется респираторная аллергия [5, 6, 7]. Средняя распространенность по миру симптомов АД составляет 7,3% у детей в возрасте 13–14 лет, имея тенденцию к увеличению как в развитых странах, так и в странах с низким социально-экономическим уровнем, по данным Международного исследования астмы и аллергии у детей (ISAAC). Показатели, полученные в эпидемиологических исследованиях в отдельных регионах России, значительно превосходят данные официальной статистики, что затрудняет реальную оценку распространенности АД [8]. Популяционные же исследования, напротив, позволяют получить данные об истинной распространенности заболевания в каждом отдельном регионе, что в дальнейшем способствует разработке относительных факторов риска развития данной патологии и повышение эффективности лечения. Причины недостаточной диагностики заключаются не только в отсутствии единого подхода к диагностике аллергических заболеваний у врачей, но и нежелании родителей признавать тот факт, что у ребенка имеется хроническое заболевание, что ведет к отказу от обследования.

Цель исследования — изучить распространенность клинических симптомов аллергических заболеваний у детей 13–14 лет в городе Тюмени, а также выявить основные факторы риска, способствующие их развитию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эпидемиологическое кросс-секционное исследование проводилось в рамках проекта Global Asthma Network (GAN), который был создан в 2012 году для выявления и решения проблем, связанных с бронхиальной астмой, являющейся важным хроническим неинфекционным заболеванием (ХНИЗ) во всем мире. По сути своей, данная организация возникла из 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)), которые помогают странам выявлять и лечить эту важную неинфекционную патологию на протяжении более двух десятилетий.

На первом этапе работы была произведена регистрация центра по изучению распространенности аллергопатологии у детей на официальном сайте организации GAN, которому был присвоен порядковый номер (№ 003729). Данный центр территориально соответствует административным границам г. Тюмени.

Второй этап — анкетирование детей 13–14 лет на базе общеобразовательных учреждений. Опросники, русифицированные и одобренные ВОЗ, заполнялись непосредственно самими школьниками. Важно отметить работу волонтеров-медиков, которые оказывали консультативную помощь подросткам в момент проведения анкетирования.

Третий этап — статистический анализ, который проводился с использованием программы StatTech v. 1.2.0 (разработчик — ООО «Статтех», Россия), а также IBM SPSS Statistica 26. Распространенность текущих симптомов аллергических заболеваний рассчитывалась как процент ответивших на вопрос положительно («Да») от общего числа ответивших респондентов. Для определения факторов риска развития аллергических заболеваний проведен анализ с определением отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ) для каждого фактора. Для оценки соотношений двух частот использовался критерий χ^2 Пирсона, при оценке соотношений более двух частот использовался χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера для многопольных таблиц. В качестве порогового значения

при принятии решения о статистической значимости взят общепринятый уровень $p=0,05$. Методом случайной выборки был определен список школ из разных административных районов города, количество школ и участников регламентировано руководством к исследованию Global Asthma Network Manual и GAN (Global Asthma Network — «Глобальная астма-сеть») в России: руководство по проведению исследования.

В исследовании участвовали все школьники 13–14 лет, которые обучались в данных школах, присутствовали в день анкетирования и дали согласие на участие в эпидемиологическом исследовании. Накануне анкетирования родители и администрация школы были проинформированы о проведении данного мероприятия.

Терминология

Распространенность астмаподобных симптомов (АПС) оценивали по положительному ответу школьника на вопрос: «Были ли у Вас когда-либо затрудненное свистящее, хрипящее дыхание, свисты в грудной клетке?»

Респондентом с текущими астмаподобными симптомами (тАПС) считался школьник, который указал ответ «да» на вопрос: «За последние 12 мес. у Вас были затрудненное свистящее дыхание, свисты в грудной клетке?»

Респондентом с установленным врачом диагнозом БА считался школьник, который указал ответ «да» на вопрос: «Была ли БА подтверждена врачом?»

Распространенность симптомов АР оценивали по положительному ответу респондента на вопрос: «Были ли у Вас когда-либо чиханье, насморк, заложенность носа, когда не было простуды и острого респираторного заболевания?»

Респондентом с текущим АР (тАР) считался школьник, который ответил «да» на вопрос: «За последние 12 мес. у Вас были чиханье, насморк, заложенность носа, когда не было простуды и острого респираторного заболевания?»

Респондентом с текущим аллергическим риноконъюнктивитом (тАРК) считался респондент, указавший «да» на два вопроса: «За последние 12 мес. у Вас были чиханье, насморк, заложенность носа, когда не было простуды и острого респираторного заболевания?» и «За последние 12 мес. сопровождались ли чиханье, насморк, заложенность носа

зудом глаз и слезотечением, когда не было простуды или острого респираторного заболевания?»

Респондентом с установленным врачом диагнозом АР считался школьник, указавший ответ «да» на вопрос: «Был ли аллергический риноконъюнктивит или поллиноз подтвержден врачом когда-нибудь?»

Распространенность симптомов АД оценивали по положительному ответу на вопрос: «У Вас когда-нибудь была зудящая сыпь, которая проявлялась и исчезала, по крайней мере, в течение 6 месяцев?»

Респондентом с текущим АД (тАД) считался школьник, который ответил «да» на 3 вопроса: «У Вас когда-нибудь была зудящая сыпь, которая проявлялась и исчезала, по крайней мере, в течение 6 месяцев?», «За последние 12 месяцев была ли у Вас зудящая сыпь?», «Поражала ли эта сыпь какие-нибудь из следующих мест: локтевые сгибы, подколенные сгибы, впереди лодыжек, под ягодицами, вокруг шеи, глаз, ушей?»

Респондентом с установленным врачом диагнозом тАД считался школьник, который ответил «да» на вопрос: «Была ли экзема (атопический дерматит) подтверждена врачом?»

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в период с 15.04.19 по 31.05.19.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен на заседании комитета по этике при ФГБОУ ВО «Тюменского ГМУ» Минздрава России, протокол № 85 от 29.05.2019 г. Также протокол исследования согласован с Департаментом образования Администрации города Тюмени.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Объектом проведенного исследования были дети 13–14 лет, обучающиеся в выбранных для исследования школах. Общее количество анкет составило 3203, из них корректно заполненных было 3007, которые и составили материал для исследования. Структура анкеты позволила определить частоту встречаемости симптомов исследуемых заболеваний, а также выделить наиболее значимые факторы риска. Первая часть вопросов анкеты (с 1 по 16) посвящена респираторным проблемам, вторая часть (с 17 по 23) — риноконъюнк-

тивальному синдрому, третья (с 24 по 30) — наличию кожных высыпаний у подростков, четвертая (с 31 по 48) — выяснению особенностей жизни и окружения респондентов.

Первоначально мы провели анализ полученных данных по распространенности АПС у подростков, возникавших когда-либо за их жизнь, АПС испытывали когда-либо 19,2% (n=578) подростков. Выяснили, что распространенность тАПС у подростков города Тюмени составила 8,5% (n=255). Врачебно-верифицированный диагноз имелся у 5,2% (n=155) от общего количества школьников 13–14 лет. К сожалению, только каждый девятый подросток (n=17) с подтвержденной БА имел письменный план о лечебных мероприятиях в случаях возникновения приступа.

При анализе распространенности АПС и тАПС в зависимости от пола нами были выявлены статистически значимые различия ($p=0,031$ и $p=0,013$). Шансы наличия АПС когда-либо и тАПС в группе женского пола были выше по сравнению с группой подростков мужского пола, различия шансов были статистически значимыми (ОШ 1,22; 95% ДИ: 1,02–1,46 и ОШ 1,52; 95% ДИ: 1,09–2,11). При анализе распространенности АПС когда-либо в анамнезе в зависимости от плотности грузового трафика вблизи места проживания респондента нами также были выявлены статистически значимые различия ($p<0,001$): так, симптомы БА встречались чаще у тех детей, у которых грузовые автомобили проезжали «часто в течение дня» или ездили «почти весь день», по сравнению с ответами «редко» и «никогда». Мы оценили также влияние приема парацетамола и плотности грузового трафика на распространенность тАПС, но нам не удалось выявить статистически значимых различий ($p=0,579$ и $p=0,199$). При этом плотность грузового трафика влияла на тяжесть/контроль бронхиальной астмы, что подтверждается тем фактом, что приступы затрудненного дыхания фиксировались статистически значимо чаще у тех детей, которые проживали в местах с плотным трафиком грузовых автомобилей ($p=0,036$).

Распространенность симптомов АР составила 45,3% (n=1358), симптомы тАР отмечались у 28,9% (n=871) подростков, подтвержденный врачом диагноз имелся лишь у 5,4% (n=162). Симптомы тАР встречались чаще у подростков женского пола (ОШ 1,69; 95% ДИ: 1,44–1,99). Свой негативный

вклад в высокую распространенность симптомов АР внес также плотный грузовой трафик в городе Тюмени. Так, подростки, мимо домов которых проезжали грузовые автомобили «часто в течение дня» или «почти весь день», чаще имели симптомы АР, чем подростки, мимо домов которых грузовые автомобили не ездил «никогда» ($p < 0,001$). Мы не отметили негативного влияния парацетамола на распространенность симптомов АР.

Распространенность симптомов АД составила 25,6% ($n=770$), симптомы тАД имели 5,1% ($n=153$) подростков, врачом-верифицирован диагноз был у 3,8% ($n=115$). Значимых различий по гендерной принадлежности к нозологии не выявлено. Прием парацетамола влиял на распространенность симптомов тАД, что подтверждают следующие факты: у респондентов, принявших парацетамол 1 раз и более за последние 12 мес. симптомы АД встречались чаще, чем у респондентов, не принимавших его совсем в течение последних 12 месяцев ($p=0,039$). Не отмечалось негативного влияния плотного грузового трафика в городе Тюмени на распространенность симптомов АД.

Также стоит отметить, что мы анализировали влияние постоянного контакта с домашними животными, курение подростков, но не отметили их негативного влияния на распространенность

аллергопатологии среди подростков города Тюмени. Сложно оценить негативный вклад табакокурения у подростков, учитывая маленький стаж курения в силу возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В статье представлены результаты эпидемиологического исследования распространенности аллергических заболеваний у школьников 13–14 лет. На основании данного исследования установлено, что тАПС, симптомы тАтД, тАР имеют существенно большую распространенность, что подтверждают низкие цифры врачом-верифицированных диагнозов. Очень высокая распространенность текущих симптомов АР (28,9%), возможно, связана не только с климатогеографическими особенностями места проживания, но и с факторами окружающей среды как экзогенными, так и эндогенными (плотность грузового трафика, прием лекарственных препаратов, например парацетамола).

Благодарности

Коллектив авторов выражает огромную благодарность волонтерам-медикам Тюменского государственного университета за помощь в проведении анкетирования огромного количества респондентов. Особая благодарность Инге Леонидовне Некрасовой, куратору волонтеров-медиков.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Platts-Mills T.A. The allergy epidemics: 1870–2010. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 136(1): p. 3–13. doi: 10.1016/j.jaci.2015.03.048.
2. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J Chron Obs Pulmon Dis.* 2014; 9: p. 963–974. doi: 10.2147/COPD.S67283.
3. Burney P., Malmberg E., Chinn S. et al. The distribution of total and specific serum IgE in the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol.* 1997; 3: p. 314–322. doi: 10.1016/s0091-6749(97)70048-4.
4. Ellwood P., Asher M.I., García-Marcos L. et al. ISAAC Phase III Study Group. Do fast foods cause asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Global findings from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase three. *Thorax.* 2013; 68(4): p. 351–360. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-202285.
5. 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.5700587.
6. Dharmage S.C., Lowe A.J., Matheson M.C. et al. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy.* 2014; 69(1): p. 17–27. doi: 10.1111/all.12268.
7. 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. 37–143. doi: 10.12932/AP0825.
8. Мигачева Н.Б. Распространенность atopического дерматита у детей школьного возраста в г. Самаре. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2019; 3(58): с. 38–44. [Migacheva N.B. Rasprostranennost atopicheskogo dermatita u detey shkol'nogo vozrasta g. Samara. *Allergologia i immunologia v pediatrii.* 2019; 3 (58): s. 38–44 (In Russ).]

Клинико-anamnestические характеристики и результаты аллергологического обследования у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом при аллергии на клещей домашней пыли

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-3-40-48>

статья поступила 03.09.2021 г.



О.В. Трусова, А.В. Камаев, Н.Л. Ляшенко, И.В. Макарова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия

Клещи домашней пыли (КДП) — частая причина аллергии, однако заподозрить аллергию на клещей по анамнезу пациента не всегда легко.

Цель исследования: определить клинические характеристики больных, тактику для демонстрации роли клещевой сенсибилизации в генезе заболевания у пациентов педиатрического возраста с аллергическим ринитом (АР) и бронхиальной астмой (БА) с бытовой сенсибилизацией.

Материалы и методы. В исследование включено 420 пациентов, 256 мальчиков, 164 девочки, от 5 до 17,9 лет (средний возраст $8,44 \pm 3,06$ года), с АР (100%) и АР в сочетании с БА (41,9%). Прик-тест на коже предплечья с водно-солевыми экстрактами (АО «Биомед», Россия) проводили и оценивали по стандартной методике. Считали пробу положительной при максимальном диаметре волдыря ≥ 3 мм через 15 минут после нанесения прика.

Результаты. Среди пациентов, имеющих сенсибилизацию к КДП ($n=268$), сенсибилизация к обоим клещам выявлена в 218 случаях (81,3%), и в 139 случаях (51,9%) обнаружена полисенсибилизация к аллергенам КДП, домашней пыли и эпидермальным аллергенам (кошки, собаки). Пациенты отмечали постоянные симптомы нарушения носового дыхания и слизистой ринореи; провоцирующий фактор по анамнезу не определялся в 46% случаев. В 69,8% случаев (97 детей) по анамнезу было невозможно выделить лидирующий аллерген, так как у пациентов есть контакты с кошками, собаками, пылью и полисенсибилизация по результатам прик-тестов. Эндоназальная провокационная проба (ЭПП) с аллергенами КДП проведена у 92 детей. Положительная ЭПП получена в 83 случаях (90,2%), отрицательная в 9 случаях (9,8%).

Выводы. При клещевой сенсибилизации нередко (46%) провоцирующий фактор по анамнезу не определяется. Характерна монотонная симптоматика с отсутствием явных причинных связей с аллергенами, местом нахождения и деятельностью ребенка. По частоте лидирует вариант сенсибилизации одновременно к обоим клещам *D. pteronyssinus*, *D. farinae* (81,3%), и полисенсибилизация к КДП, домашней пыли и аллергенам кошки и собаки (51,9%). ЭПП позволяет в 90% случаев показать причинную роль аллергенов КДП у полисенсибилизированных пациентов с недостаточно убедительными данными анамнеза.

Ключевые слова: клещи домашней пыли, бронхиальная астма, аллергический ринит, диагностика, дети.

Для цитирования: Трусова ОВ, Камаев АВ, Ляшенко НЛ, Макарова ИВ. Клинико-anamnestические характеристики и результаты аллергологического обследования у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом при аллергии на клещей домашней пыли. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2021; 3 (66): 40–48. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-3-40-48>

Clinical and anamnestic characteristics and results of allergological testing in children with bronchial asthma and allergic rhinitis in case of allergy to house dust mites

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-3-40-48>

O.V. Trusova, A.V. Kamaev, N.L. Lyashenko, I.V. Makarova

Pavlov University St. Petersburg, Russia

Для корреспонденции:

Трусова Ольга Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. ак. Черноуцко с клиникой ПСПбГМУ им. акад. 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



House dust mites (HDM) are a common cause of allergies, however, it is not always easy to suspect a mite allergy from a patient's history.

Objective: to determine clinical characteristics of patients, tactics for demonstrating the role of HDM sensitization in pediatric patients with allergic rhinitis (AR) and bronchial asthma (BA) with domestic sensitization.

Materials and methods. The study included 420 patients, 256 boys, 164 girls, aged 5 to 17,9 years (mean $8,44 \pm 3,06$ years), with AR (100%) and AR in combination with BA (41,9%). The prick test on the forearm skin with water-soluble extracts was carried out and evaluated according to the standard method. The test was considered positive with a maximum wheal diameter of ≥ 3 mm 15 minutes after applying the prick.

Results. Among patients with HDM sensitization ($n=268$), sensitization to both mites was detected in 218 cases (81,3%), and in 139 cases (51,9%) polysensitization to HDM allergens, house dust and epidermal allergens (cat, dog) was found. Patients noted persistent symptoms of nasal congestion, and rhinorrhea; the provoking factor was not determined by history in 46% of cases. In 69,8% of cases (97 children), it was impossible to isolate the leading allergen according to the history, since patients had contact with cats, dogs, dust, and polysensitization according to the prick tests. Nasal provocation test (NPT) with HDM allergens was performed in 92 children. Positive NPT was obtained in 83 cases (90,2%), negative in 9 cases (9,8%).

Conclusions. With HDM sensitization, often (46%) the provoking factor is not determined by history. Monotonous symptoms are characteristic with the absence of obvious relationships with allergens, the location and activities of the child. In terms of frequency, the leading variant is sensitization to both mites *D.pteronyssinus*, *D.farinae* (81,3%), and polysensitization to HDM, house dust and cat and dog allergens (51,9%). NPT allows in 90% of cases to show the causal role of HDM allergens in polysensitized patients with insufficiently convincing anamnesis data.

Key words: house dust mites, bronchial asthma, allergic rhinitis, diagnostics, children.

For citation: Trusova OV, Kamaev AV, Lyashenko NL, Makarova IV. Clinical and anamnestic characteristics and results of allergological testing in children with bronchial asthma and allergic rhinitis in case of allergy to house dust mites. *Allergy and Immunology in Pediatrics*. 2021; 3 (66): 40–48. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-3-40-48>

ВВЕДЕНИЕ

Клещи домашней пыли (КДП) как аллерген описаны впервые в 1964 г. R. Voorhorst и соавт., Голландия, и S. Oshima, Япония [1]. С тех пор неоднократно показано, что сенсibilизация к КДП встречается часто и имеет высокую клиническую значимость. В странах с умеренным и холодным климатом, к которым относится и значительная часть России, наибольшее значение имеют виды клещей *D.pteronyssinus* и *D.arinae*, между которыми выражена перекрестная реактивность [2].

Сенсibilизация к КДП может развиваться в любом возрасте, в том числе в первые годы жизни ребенка [3].

По оценкам европейских экспертов, приблизительно половина больных аллергическим ринитом (АР) и до 85% больных бронхиальной астмой (БА) в мире сенсibilизированы к *D.pteronyssinus*, *D.farinae* или к обоим видам [4, 5].

По данным исследования, проведенного в Санкт-Петербурге, в структуре бытовой сенсibilизации у детей с АР и БА лидировали аллергены КДП: *D.farinae* (70,3%) и *D.pteronyssinus* (60,8%), а также часто дети были сенсibilизированы к кошке (54,2%) и собаке (52,8%). Частоты сенсibilизации к бытовым аллергенам нарастают с увеличением продолжительности аллергического заболевания [6].

Своевременное выявление сенсibilизации к КДП важно для дальнейшего ведения пациента, потому что с аллергенами КДП можно проводить специфическое лечение.

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) — уникальный метод лечения аллергических заболеваний. У пациентов детского возраста с АР и (или) БА показано, что добавление сублингвальной АСИТ к фармакотерапии приводит к снижению выраженности симптомов и потребности в фармакопрепаратах [7]. С помощью АСИТ можно индуцировать длительную ремиссию заболевания, затормозить прогрессирование болезни. АСИТ — действенный метод лечения для тех пациентов, у которых полностью прекратить контакт с аллергеном не удастся [8].

Для назначения специфического лечения с аллергеном причинная роль этого аллергена в генезе заболевания должна быть строго доказана [9].

Отбор пациентов на возможное лечение АСИТ с аллергенами КДП начинается с клинического подозрения. Имеются две значительные сложности:

- 1) не просто заподозрить причинную роль именно КДП у пациента по анамнезу;
- 2) после проведения аллергологического обследования затруднительно сделать окончательное заключение о причинной роли аллергенов

КДП. Часть пациентов может иметь клинически незначимую сенсibilизацию к аллергену.

Интерпретация данных анамнеза при клещевой аллергии затруднена. Пациент и его родители не могут видеть микроскопических клещей, не могут судить о наличии прямых связей аллергенов и не понимают, какие причины приводят к очередному обострению или улучшению аллергии [10].

Частицы, несущие клещевые аллергены (как фекальные шарики, так и более крупные и тяжелые тельца клещей), не обладают выраженной «летучестью», и поэтому у больных с клещевой сенсibilизацией не бывает приступов АР и (или) БА, возникающих в считанные минуты после того, как больной вошел в помещение, заселенное клещами [11].

Известно о сезонных колебаниях поголовья клещей. Для пациентов с АР и (или) БА клещевой этиологии характерно волнообразное течение заболевания, с обострениями осенью, в декабре и весной. Симптомы могут усиливаться в вечерние/ночные часы, после контакта с пылесборниками. В то же время возможно развитие симптомов заболевания и в общественных местах: транспорте, театрах [10, 12]. Эти эпизоды не ассоциируются ни у врачей, ни у пациентов с аллергенами КДП.

У пациентов с клещевой аллергией, в связи с ежедневным контактом с аллергенами, формируется персистирующее течение заболевания, а вслед за этим — некоторая адаптация к симптомам и снижение остроты жалоб. Недооценка выраженности симптомов заболевания обусловлена тем, что (в отличие от больных пылевой аллергией) пациенты на протяжении многих лет не бывают в состоянии полной ремиссии [10].

В случае, когда пациент не может уверенно утверждать, что тот или иной аллерген действительно провоцирует его симптомы, встает проблема клинически незначимой сенсibilизации.

Так, например, в образцах пыли из жилищ в Финляндии практически отсутствуют КДП. Финские аллергологи полагают КДП мало значимым аллергеном; в особенности, случаи моносенсibilизации к КДП у детей расцениваются лишь как маркер контакта с аллергеном, не связанный с какими-либо симптомами заболевания [13]. Феномен, при котором IgE-сенсibil-

лизация к аллергену есть, но этот аллерген не вызывает у субъекта симптомов аллергического заболевания, описан в современной литературе. При тщательной клинической оценке пациентов с положительными кожными аллергологическими пробами (КАП), в среднем, в 60% случаев сенсibilизацию признают клинически значимой [12]. Следовательно, бессимптомная сенсibilизация может составлять до 40% случаев положительных КАП.

Считают, что среди людей с бессимптомной сенсibilизацией, чаще встречаются варианты моносенсibilизации (к одному аллергену). Перерастет ли сенсibilизация в аллергическое заболевание, зависит от взаимодействия различных факторов [14]. Вероятно, бессимптомная сенсibilизация — промежуточный фенотип между здоровыми и аллергиками и отражает риск дебюта аллергического заболевания. Возможно, более корректно говорить об отсутствии риска заболеть аллергией в ближайшие 1–2 года для субъектов с отрицательными тестами на выявление сенсibilизации [15].

Бессимптомная сенсibilизация может быть причиной гипердиагностики АР с последующим назначением ненужного лечения [16]. В том числе не установлены преимущества для пациента при назначении АСИТ с аллергеном, к которому выявлена сенсibilизация, но не доказана аллергия [9].

Цель исследования: на основе изучения когорты пациентов педиатрического возраста с АР и БА с бытовой сенсibilизацией — определить частоту сенсibilизации к КДП, клинические особенности, характерные при клещевой сенсibilизации, и тактику для демонстрации причинной роли клещевой сенсibilизации в генезе заболевания.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено в 5 детских аллергологических кабинетах г. Санкт-Петербурга (главный внештатный детский аллерголог — к.м.н., доцент И.В. Макарова).

В исследование включали последовательно всех обратившихся для аллергологического обследования пациентов, имеющих жалобы, указывающие на круглогодичный характер заболевания.

Устанавливали диагнозы АР, БА и определяли степень тяжести заболевания согласно клиническим рекомендациям [17]. Контроль астмы оценивали с использованием вопросника АСТ (для детей в возрасте 12–17 лет) либо АСТ детский (для детей 4–11 лет), согласно рекомендациям [17].

Критерии включения в исследование:

- 1) мальчики и девочки в возрасте от 5 лет 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.

Критерии исключения из исследования:

- 1) тяжелое течение БА;
- 2) неконтролируемая БА (при сумме баллов вопросника АСТ, АСТ детский ≤ 19).

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.

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

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

КАП (прик-тест на коже предплечья) водно-солевыми экстрактами (АО «Биомед», Россия) проводили и оценивали по стандартной методике [18]. Использовали набор бытовых аллергенов: домашняя пыль, *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, кошка, собака, лошадь, перо подушки, а также тест-контрольную жидкость и раствор гистамина 0,01%. Считали пробу положительной при диаметре волдыря ≥ 3 мм через 15 мин. после нанесения прика.

В случае выявления методом кожных проб сенсibilизации к аллергенам КДП и при сомнении в клинической значимости клещевой сенсibilизации пациенту проводили эндоназальную провокационную пробу (ЭПП) с аллергенами КДП.

Для проведения ЭПП готовили разведения аллергенов КДП *ex tempore*. Смесь водно-солевых экстрактов *D. farinae* 6000 PNU/мл (АО «Биомед», Россия) и *D. pteronyssinus* 5000 PNU/мл (АО «Биомед», Россия) в соотношении 1:1, разводили последовательно с получением концентраций 1:10 (10-1), 1:100 (10-2), 1:1000 (10-3), 1:10000 (10-4). Пациентов допускали к ЭПП при отсутствии противопоказаний по данным общеклинического осмотра (исключение острой инфекции, исключение интеркуррентных заболеваний и повреждений полости носа и ротоглотки, дыхательных путей, симптомов БА). Отмену препаратов: антигистаминных, антилейкотриеновых, топических назальных стероидов, проводили не менее чем за 14 дней до проведения ЭПП. ЭПП проводили ступенчато, начиная с контрольной жидкости, далее разведение аллергена 10-4, 10-3 и т.д., заканчивая неразведенным экстрактом аллергена. 0,2 мл необходимой жидкости наносили на ватную турунду. Вводили ватную турунду в одну и ту же ноздрю на глубину 2–2,5 см. Время экспозиции составляло 3 минуты. Интервал между введениями – 10 минут. До и после введения выполняли переднюю риноскопию, оценивали жалобы, измеряли пиковую скорость вдоха через нос (PNIF) с помощью пикфлоуметра вдоха Clement Clarke In-Check Dial (Великобритания). Критериями положительной ЭПП считали: появление симптомов ринита (заложенность носа, ринорея, чихание, зуд) и (или) одностороннего конъюнктивита (гиперемия конъюнктивы, зуд, слезотечение) и (или) падение PNIF на 20% или более от исходного [19].

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 сентябрь 2021 г.

Табл. 1. Распределение частоты сенсибилизации к *D. farinae* и *D. pteronyssinus* в подгруппах по возрасту, у детей, имеющих круглогодичные аллергические заболевания дыхательных путей

Возрастные группы		Общая группа 5–17 лет n=268	Дети 5–11 лет n=172	Дети 12–17 лет n=96	P Различия возрастных групп
Сенсибилизация	Сенсибилизация к любому клещу	268 (100%)	172 (100%)	96 (100%)	НП*
	Сенсибилизация к <i>D. farinae</i>	251 (93,7%)	159 (92,4%)	92 (95,8%)	0,63
	Сенсибилизация к <i>D. pteronyssinus</i>	235 (87,7%)	146 (84,9%)	89 (92,7%)	0,8
	Сенсибилизация к обоим клещам	218 (81,3%)	133 (77,3%)	85 (88,5%)	0,31
	Сенсибилизация только к <i>D. farinae</i>	33 (12,3%)	26 (15,1%)	7 (7,3%)	0,14
	Сенсибилизация только к <i>D. pteronyssinus</i>	17 (6,3%)	13 (7,6%)	4 (4,2%)	0,9

* НП – не применимо.

В исследование включено 420 пациентов с бытовой аллергией: 256 мальчиков, 164 девочки, в возрасте от 5 до 17,9 лет (средний возраст $8,44 \pm 3,06$ года).

В том числе в возрасте от 5 до 11 лет 289 детей (68,8%), в возрасте от 12 до 17 лет – 131 ребенок (31,2%). Проявления АР были у всех пациентов, АР в сочетании с БА – у 176 детей (41,9%).

По данным КАП, сенсибилизация к одному или обоим КДП выявлена у 268 детей.

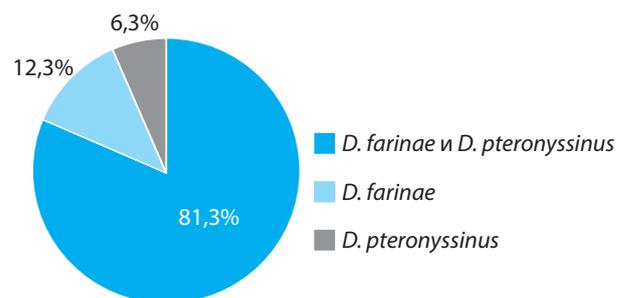
Все ниже приведенные результаты представлены в виде анализа этой группы детей (268 детей) с клещевой сенсибилизацией, в том числе в возрасте от 5 до 11 лет – 172 ребенка (64,2%), в возрасте от 12 до 17 лет – 96 детей (35,8%).

Сенсибилизация к *D. farinae* выявлена в 251 случае (93,7% от группы), сенсибилизация к *D. pteronyssinus* выявлена в 235 (87,7%) случаях. *D. farinae* лидировал по частоте в обеих возрастных группах (5–11 лет и 12–17 лет).

В Таблице 1 представлено распределение частоты сенсибилизации к *D. farinae* и *D. pteronyssinus* в подгруппах по возрасту, у детей, имеющих круглогодичные аллергические заболевания дыхательных путей.

При анализе частоты сенсибилизации в подгруппах по возрасту значимых различий возрастных групп не было выявлено, отмечены лидерство *D. farinae* и преобладание сенсибилизации к обоим клещам одновременно в обеих возрастных подгруппах. Данные представлены на Рисунке 1

Среди пациентов, имеющих сенсибилизацию к КДП (n=268), сенсибилизация к обоим клещам выявлена в 218 случаях (81,3%), изолированная

Рис. 1. Частота сенсибилизации к *D. farinae*, *D. pteronyssinus* и к обоим видам клещей одновременно у детей в возрасте от 5 до 17 лет, имеющих круглогодичные аллергические заболевания дыхательных путей

сенсибилизация к *D. farinae* – в 33 случаях (12,3%), изолированная сенсибилизация к *D. pteronyssinus* – в 17 случаях (6,3%).

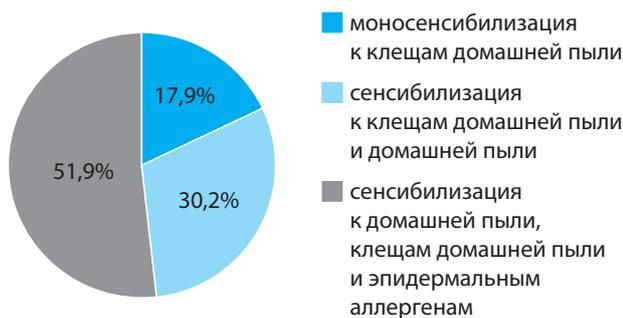
Таким образом, среди пациентов с клещевой сенсибилизацией превалирует сенсибилизация одновременно к обоим клещам. Относительно редкие случаи чувствительности к одному из двух видов, возможно, следует рассматривать как нетипичные, имея в виду в том числе возможные 1) ошибку при диагностике и 2) вариант клинически не значимой сенсибилизации [14].

Из 268 пациентов, имеющих клещевую сенсибилизацию, моноенсибилизация только к аллергенам КДП выявлена в 48 случаях (17,9%). Сенсибилизация к КДП и домашней пыли выявлена в 81 случае (30,2%), и в 139 случаях (51,9%) обнаружена сенсибилизация к аллергенам КДП, домашней пыли и эпидермальным аллергенам (кошки, собаки). Данные представлены на Рисунке 2.

Таким образом, у детей с персистирующими АР, БА преобладала поливалентная бытовая сенсibilизация. Эта закономерность выявляется как при анализе спектра сенсibilизации у пациентов с наличием сенсibilизации к КДП (n=268), так и при анализе общей группы детей, включенных в исследование (n=420). В общей группе (n=420) среди детей, не имеющих сенсibilизации к КДП, выявляется сочетание сенсibilизации к домашней пыли и эпидермальным аллергенам в 28% случаев; а изолированная эпидермальная сенсibilизация менее распространена (19%).

Характерные жалобы пациентов с клещевой сенсibilизацией включали (в порядке убывания

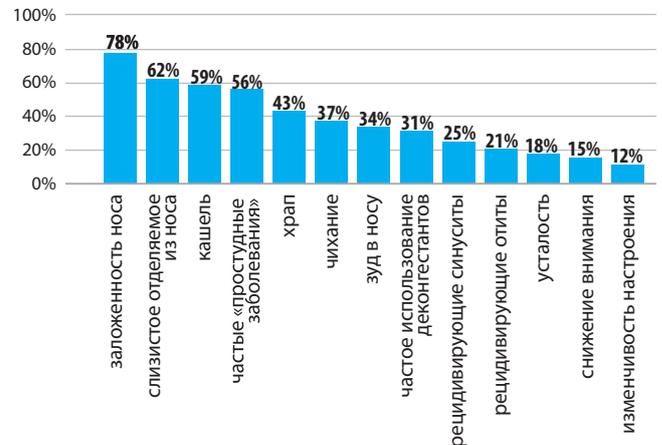
Рис. 2. Преобладание полисенсibilизации у детей в возрасте от 5 до 17 лет, имеющих круглогодичные аллергические заболевания дыхательных путей и чувствительность к аллергенам клещей домашней пыли



частоты): заложенность носа — 78%, слизистое отделяемое из носа — 62%, кашель — 59%, частые «простудные заболевания» — 56%, храп — 43%, чихание — 37%, зуд в носу — 34%, необходимость частого использования деконгестантов — 31%, рецидивирующие синуситы — 25%, рецидивирующие отиты — 21%, усталость — 18%, снижение внимания — 15%, изменчивость настроения, капризы — 12%. Данные представлены на Рисунке 3.

Таким образом, при клещевой сенсibilизации наиболее характерны постоянные симптомы нарушения носового дыхания и слизистой ринореи. Острые приступы зуда, чихания менее характерны. Частые респираторные заболевания явились основной жалобой более чем в половине случаев обращения. Эпизоды заболевания у этих пациентов трактовались как вирус-индуцированные. Причинная роль клещевых аллергенов не просматривалась.

Рис. 3. Преобладающие проявления аллергического ринита и бронхиальной астмы у детей в возрасте от 5 до 17 лет, имеющих сенсibilизацию к клещам домашней пыли



При анализе факторов, провоцирующих симптомы, родители пациентов отметили (в порядке убывания частоты): провоцирующий фактор не известен — 46%, сон в кровати — 40%, нахождение в запыленном помещении — 34%, активные игры в квартире — 25%, нахождение в общественном транспорте — 21%, уборка силами ребенка или присутствие во время уборки — 12%, перестилание постели — 9% (см. рис. 4).

Пациенты с клещевой сенсibilизацией отмечали определенную сезонность обострений, наиболее часто в конце осени и зимой, реже — весной и ранней осенью (в порядке убывания по частоте: в ноябре, декабре, феврале, марте); у 12% пациентов заболевание носило круглогодичный характер, без ремиссий. Родители пациентов затруднялись в решении, что в первую очередь

Рис. 4. Факторы, провоцирующие появление симптомов аллергического ринита и бронхиальной астмы у детей в возрасте от 5 до 17 лет, имеющих сенсibilизацию к клещам домашней пыли, по анамнезу



Табл. 2. Результаты эндоназальной провокационной пробы с аллергенами клещей домашней пыли у детей в возрасте от 5 до 17 лет, имеющих сенсibilизацию к клещам домашней пыли и бытовую полисенсibilизацию

Порог пробы	n	%
Отрицательная проба	9	9,8
Цельный аллерген	11	12,0
10-1	8	8,7
10-2	24	26,1
10-3	28	30,4
10-4	12	13,0
Всего	92	

способствует развитию обострения: сезон года либо нахождение в собственном жилище. Лишь 31% родителей при сборе анамнеза были уверены, что самочувствие ребенка зависит от выездов и возвращений в собственное жилище.

Необходимо подчеркнуть, что 123 пациента из 268 (46%) не смогли назвать возможный фактор, воздействие или место пребывания ребенка, которые, по их мнению, провоцируют симптомы.

Таким образом, при клещевой сенсibilизации характерна монотонная симптоматика с отсутствием явных причинных связей.

262 пациента (почти 100%) не подозревали до проведения КАП причинную роль аллергенов КДП, что свидетельствует о низкой информированности больных АР, БА о ведущих причинных факторах обострений.

В 139 случаях у детей выявлена бытовая полисенсibilизация к аллергенам домашней пыли, КДП и эпидермальным аллергенам. Из них в 69,8% случаев (97 детей) по анамнезу было затруднительно выделить лидирующий аллерген, так как у пациентов есть контакты с кошками, собаками (обычно у себя дома). Иными словами, в этой ситуации невозможно с уверенностью говорить о причинной роли КДП и о необходимости АСИТ с аллергенами КДП. У этих 97 детей имелись показания к постановке ЭПП с аллергенами КДП для того, чтобы продемонстрировать клиническую значимость аллергии на КДП.

ЭПП с аллергенами КДП проведена у 92 детей (в 5 случаях выявлены противопоказания к ЭПП). Положительная ЭПП получена в 83 слу-

чаях (90,2%), отрицательная в 9 случаях (9,8%). Результаты ЭПП представлены в Таблице 2.

В проведенном исследовании показаны особенности пациентов, имеющих сенсibilизацию к аллергенам КДП.

У таких пациентов сенсibilизация к *D. farinariae* незначительно преобладает по частоте, но наиболее характерна сенсibilизация к обоим видам клещей: *D. farinae*, *D. pteronyssinus* одновременно; эта закономерность прослеживается в обеих возрастных группах пациентов детского возраста.

Заподозрить клещевую аллергию по анамнезу сложно. В большинстве случаев у пациентов отмечаются постоянные симптомы, без выраженной сезонности, возможно с подъемом симптоматики поздней осенью. Пациенты с трудом прослеживают причинные связи даже с классическими источниками клещевых аллергенов, например с пребыванием в постели, с проведением уборки. Пациенты мало информированы об аллергии на КДП. Многие пациенты считают причиной обострений аллергического заболевания только интеркуррентные инфекции. В связи с перечисленными особенностями пациенты и их лечащие врачи позднее приходят к идее о необходимости таргетного лечения методом АСИТ с аллергенами КДП.

Моносенсibilизация к аллергенам КДП выявляется относительно редко (17,9% детей, имеющих чувствительность к КДП). Для пациентов с клещевой сенсibilизацией характерна бытовая полисенсibilизация (одновременно к КДП, домашней пыли и эпидермальным аллергенам кошки, собаки), что существенно затрудняет выделение ведущего провоцирующего аллергена. Важная клиническая задача — доказать, что аллергены КДП действительно провоцируют симптомы заболевания у таких пациентов. ЭПП позволяет наглядно для врача и родителей пациента проверить роль клещевых аллергенов в развитии симптомов болезни. Несмотря на то что проба запускает только симптомы АР, концепция единых дыхательных путей позволяет применять ЭПП как инструмент доказательства причинной роли КДП и для пациентов с БА [24]. Эта экстраполяция очень важна, потому что ЭПП — высоко безопасная методика провокации [19], в то время как эндобронхиальные тесты с аллергенами небезопасны и не проводятся в рутинной практике.

По данным проведенного исследования, ЭПП позволила в 90% случаев показать причинную роль аллергенов КДП у полисенсibilизированных пациентов с недостаточно убедительными данными анамнеза.

Необходимо подчеркнуть важность ранней диагностики в отношении тех аллергенов, с которыми возможно специфическое лечение у детей. АСИТ при респираторных аллергических заболеваниях подавляет аллергическое воспаление, уменьшает симптомы заболевания и дает уникальные долгосрочные эффекты; АСИТ следует применять даже у тех детей, которые имеют на момент обследования интермиттирующее течение заболевания, в качестве раннего лечения [20]. Необходимо помнить, что АСИТ полисенсibilизированным пациентам никоим образом не противопоказана [8, 9, 20]. Эндоназальная провокационная проба с аллергенами в особенности показана пациентам, у которых трудно интерпретировать связи симптомов с потенциальными аллергенами. ЭПП, таким образом, позволяет подтвердить причинную роль аллергена в случае полисенсibilизации к бытовым аллергенам, по результатам КАП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У детей с сенсibilизацией к КДП преобладают жалобы на нарушение носового дыхания, слизистую ринорею, кашель, с неярко выраженной осенней сезонностью, и частые респираторные заболевания. Нередко (46%) провоцирующий фактор по анамнезу не определяется. Характерна монотонная симптоматика с отсутствием явных причинных связей обострений с контактами с аллергеном, местом нахождения и деятельностью ребенка.
2. При клещевой сенсibilизации, по частоте лидирует вариант сенсibilизации одновременно к обоим клещам *D. pteronyssinus*, *D. farinae* (81,3%); у детей с бытовой аллергией наиболее часто встречается сенсibilизация одновременно к КДП, домашней пыли и аллергенам кошки и собаки (51,9% детей, имеющих сенсibilизацию к КДП). При полисенсibilизации сложно выделить ведущий аллерген и сформировать показания к АСИТ с аллергенами КДП.
3. ЭПП позволяет в 90% случаев показать причинную роль аллергенов КДП у полисенсibilизированных пациентов с недостаточно убедительными данными анамнеза.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Thomas W.R, Smith W. House-dust-mite allergens. *Allergy*. 1998; 53: 821–832. doi: 10.1111/j.1398-9995.1998.tb03987.x.
2. Calderón M.A, Linneberg A., Kleine-Tebbe J., De Blay F., Hernandez Fernandez de Rojas D., Virchow J.C., Demoly P. Respiratory allergy caused by house dust mites: What do we really know?. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 136: 38–48. doi: 10.1016/j.jaci.2014.10.012.
3. Posa D., Perna S., Resch Y., Lupinek C., Panetta V., Hofmaier S. Evolution and predictive value of IgE responses toward a comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139: 541–549. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.014.
4. Bauchau V., Durham S.R. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *European Respiratory Journal.* 2004; 24: 758–764. doi: 10.1183/09031936.04.00013904.
5. Platts-Mills T.A.E., de Weck A.L., Aalberse R.C., Bessot J.C., Bjorksten B, Bischoff E. Dust mite allergens and asthma – a worldwide problem. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1989; 83: 416–427. doi: 10.1016/0091-6749(89)90128-0.
6. Трусова О.В., Камаев А.В., Ляшенко Н.Л., Макарова И.В., Столярова Е.А. Сенсibilизация 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. [Trusova O.V., Kamaev A.V., Lyashenko N.L., Makarova I.V., Stolyarova E.A. Sensitization to household allergens in children with bronchial asthma and allergic rhinitis in St. Petersburg. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii.* 2021; 2 (65): 11–18. (In Russ).]
7. Feng B., Xiang H., Jin H., Gao J., Huang S., Shi Y., Chen R., Chen B. Efficacy of Sublingual Immunotherapy for House Dust Mite-Induced Allergic Rhinitis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2017; 9: 220–228. doi: 10.4168/air.2017.9.3.220.

8. Roberts G., Pfaar O., Akdis C.A., Ansotegui I.J., Durham S.R., Gerth van Wijk R. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2017; 00: 1–33. doi: 10.1111/all.13317.
9. Alvaro-Lozano M., Akdis C.A., Akdis M., Alviani C., Angier E., Arasi S., Arzt-Gradwohl L., Barber D., Bazire R., Cavkaytar O., Comberiat P., Dramburg S., Durham S.R., Eifan A.O., Forchert L., Halken S., Kirtland M., Kucuksezer U.C., Layhadi J.A., Matricardi P.M., Muraro A., Ozdemir C., Pajno G.B., Pfaar O., Potapova E., Riggioni C., Roberts G., Rodriguez del Rio P., Shamji M.H., Sturm G.J., Vazquez-Ortiz M. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2020; 31 (Suppl. 25): 1–101. doi: 10.1111/pai.13189.
10. Demoly P., Matucci A., Rossi O., Vidal C. A year-long, fortnightly, observational survey in three European countries of patients with respiratory allergies induced by house dust mites: Methodology, demographics and clinical characteristics. *BMC Pulm. Med.* 2016; 6: 85. doi: 10.1186/s12890-016-0246-9.
11. Matricardi P.M., Kleine-Tebbe J., Hoffmann H.J., Valenta R., Hilger C., Hofmaier S. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2016; 27 (suppl.23): 1–250. doi: 10.1111/pai.12563.
12. Burbach G.J., Heinzerling L.M., Edenharter G., Bachert C., Bindslev-Jensen C., Bonini S., Bousquet J., Bousquet-Rouanet L., Bousquet P.J., Bresciani M., Bruno A., Canonica G.W., Darsow U., Demoly P., Durham S., Fokkens W.J., Giavi S., Gjomarkaj M., Gramiccioni C., Haahtela T., Kowalski M.L., Magyar P., Muraközi G., Orosz M., Papadopoulos N.G., Röhnelt C., Stingl G., Todo-Bom A., Von Mutius E., Wiesner A., Wöhrl S., Zuberbier T. GA2LEN skin test study II: clinical relevance of inhalant allergen sensitizations in Europe. *Allergy*. 2009; 64: 1507–1515. doi:10.1111/j.1398-9995.2009.02089.x.
13. Haahtela T., Laatikainen T., Alenius H., Auvinen P., Fyhrquist N., Hanski I., von Hertzen L., Jousilahti P., Kosunen T. U., Markelova O., Mäkelä M. J., Pantelejev V., Uhanov M., Zilber E., Vartiainen E. Hunt for the origin of allergy – comparing the Finnish and Russian Karelia. *Clin. Exp. Allergy*. 2015; 45: 891–901. doi: 10.1111/cea.12527.
14. Bousquet J., Anto J.M., Bachert C., Bousquet P.J., Colombo P., Cramer R., Daëron M., Fokkens W., Leynaert B., Lahoz C., Maurer M., Passalacqua G., Valenta R., Van Hage M., Van Ree R. Factors responsible for differences between asymptomatic subjects and patients presenting an IgE sensitization to allergens. A GA2LEN project. *Allergy*. 2006; 61: 671–680. doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01048.x.
15. Bødtger U., Assing K., Poulsen L. A Prospective, Clinical Study on Asymptomatic Sensitisation and Development of Allergic Rhinitis: High Negative Predictive Value of Allergological Testing. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2011; 155: 289–296. doi: 10.1159/000320758.
16. Hong S.N., Rhee C.S., Kim J.K. Clinical characteristics of asymptomatic allergen sensitization with nasal septal deviation, often misdiagnosed as allergic rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021; (in press.). doi: 10.1007/s00405-021-06725-5.
17. 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).]
18. 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.
19. Трусова О.В., Камаев А.В., Ляшенко Н.Л., Макарова И.В. Эндоназальная провокационная проба с аллергенами клещей домашней пыли у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом: вопросы методики и безопасности. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2020, 62: 15–22. doi: 10.24411/2500-1175-2020-10008. [Trusova O.V., Kamaev A.V., Lyashenko N.L., Makarova I.V. Method and safety of nasal allergen provocation test with house dust mite allergen in children with bronchial asthma and allergic rhinitis. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii*. 2020; 62: 15–22. (In Russ).]
20. Arasi S., Pajno G.B., Panasiti I., Sandoval M., Alvaro-Lozano M. Allergen Immunotherapy in children with respiratory allergic diseases. *Minerva Pediatr.* 2020; 72: 343–357. doi: 10.23736/S0026-4946.20.05959-9.
21. Agache I., Lau S., Akdis C.A., Smolinska S., Bonini M., Cavkaytar O. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. *Allergy*. 2019; 74: 855– 873. doi: 10.1111/all.13749.