Porta D, Postma DS, Price D, Rabe KF, Ratomaharo J, Reitamo S, Rezagui D, Ring J, Roberts R, Roca J, Rogala B, Romano A, Rosado-Pinto J, Ryan D, Sanchez-Borges M, Scadding GK, Sheikh A, Simons FE, Siroux V, Schmid-Grendelmeier PD, Smit HA, Sooronbaev T, Stein RT, Sterk PJ, Sunyer J, Terreehorst I, Toskala E, Tremblay Y, Valenta R, Valeyre D, Vandenplas O, van Weel C, Vassilaki M, Varraso R, Viegi G, Wang DY, Wickman M, Williams D, Wohrl S, Wright J, Yorgancioglu A, Yusuf OM, Zar HJ, Zernotti ME, Zidarn M, Zhong N, Zuberbier T. Severe chronic allergic (and related) diseases: a uniform approach – a MeDALL-GA2LEN-ARIA position paper. Int. Arch. Allergy Immunol. 2012; 158 (3): 216–231. https://doi.org/10.1159/000332924.

30. *Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, Zuberbier T, Baena-Cagnani CE, Canonica GW, van Weel C, Agache I, Ait-Khaled N, Bachert C, Blaiss MS, Bonini S, Boulet LP, Bousquet PJ, Camargos P, Carlsen KH, Chen Y, Custovic A, Dahl R, Demoly P, Douagui H, Durham SR, van Wijk RG, Kalayci O, Kaliner MA, Kim YY, Kowalski ML, Kuna P, Le LT, Lemiere C, Li J, Lockey RF, Mavale-Manuel S, Meltzer EO, Mohammad Y, Mullol J, Naclerio R, O'Hehir RE, Ohta K, Ouedraogo S, Palkonen S, Papadopoulos N, Passalacqua G, Pawankar R, Popov TA, Rabe KF, Rosado-Pinto J, Scadding GK, Simons FE, Toskala E, Valovirta E, van Cauwenberge P, Wang DY, Wickman M, Yawn BP, Yorgancioglu A, Yusuf OM, Zar H, Annesi-Maesano I, Bateman ED, Ben Kheder A, Boakye DA, Bouchard J, Burney P, Busse WW, Chan-Yeung M, Chavannes NH, Chuchalin A, Dolen WK, Emuzyte R, Grouse L, Humbert M, Jackson C, Johnston SL, Keith PK, Kemp JP, Klossek JM, Larenas-Linnemann D, Lipworth B, Malo JL, Marshall GD, Naspitz C, Nekam K, Niggemann B, Nizankowska-Mogilnicka E, Okamoto Y, Orru MP, Potter P., Price D, Stoloff SW, Vandenplas O, Viegi G, Williams D.* Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen. Allergy. 2008; 63 (Suppl. 86): 8–160. https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.

31. International Consensus Report on the diagnosis and management of rhinitis. International Rhinitis Management Working Group. Allergy. 1994; 49 (Suppl. 19): 1–34.

32. *Wang D, Clement P, Kaufman L, Derde MP.* Fiberoptic examination of the nasal cavity and nasopharynx in children. Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. 1992; 24 (1): 35–44.

© Тренева М.С., Мунблит Д.Б., 2018

DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-26-33
https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-2-26-33

М.С. Тренева[1], Д.Б. Мунблит[2,3]

СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ МАТЕРИ И СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ РЕБЕНКА В ВОЗРАСТЕ 1 ГОДА: НАСКОЛЬКО ЗНАЧИМЫ ДЛЯ РАЗВИТИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА В РАННЕМ ДЕТСТВЕ?

[1]Отделение аллергологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева Российского Национального Исследовательского Медицинского Университета им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва; [2]кафедра педиатрии и детских инфекционных болезней педиатрического факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), Москва, РФ; [3]Department of Paediatrics, Imperial College London, г. Лондон, Великобритания

В 2011 г. в Москве из общей популяции новорожденных набрана когорта для проспективного наблюдения. В первые 3 года жизни детей собраны сведения о наличии у них признаков атопического дерматита (АтД). Кожные пробы с аллергенами сделаны у матерей и у детей в возрасте 1 год. Цель исследования: соотнести сенсибилизацию ребенка в возрасте 1 год, а также наличие сенсибилизации у его матери с последующим возможным развитием у него в раннем детстве АтД. Материалы и методы исследования: сенсибилизация матери и сенсибилизация ребенка в 1 год были исследованы по-отдельности в отношении возможного появления у ребенка диагностических признаков АтД в возрасте 1, 2, 3 года и в целом в раннем детстве. Результаты каждого исследования представлены по нескольким методам статистической обработки: 1) анализ таблиц сопряженности, в т.ч. иерархический логлинейный; 2) логистические регрессионные модели, в которых: а) была учтена степень сенсибилизации, б) сенсибилизацию анализировали как качественный признак, по факту наличия папулы. Результаты и их обсуждение: в проспективном наблюдении за когортой показаны динамика частоты АтД в раннем детстве, сведения о количестве сенсибилизированных матерей и их детей. Сенсибилизация матери не была значимой для появления у ребенка признаков АтД в раннем детстве. Сенсибилизация ребенка в возрасте 1 года свидетельствовала о значимости аллергена куриного яйца в отношении появления признаков АтД у ребенка в раннем детстве.

Контактная информация:
Тренева Марина Сергеевна – к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения аллергологии НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева
Адрес: Россия, 125412, г. Москва, ул. Талдомская, 2
Тел.: (916) 226-64-63, **E-mail:** trenevamarina@mail.ru
Статья поступила 1.02.18,
принята к печати 19.03.18.

Contact Information:
Treneva Marina Sergeevna – Ph.D., Leading Researcher of the Allergology Department, Clinical Research Institute of Pediatrics named after acad. Y.E. Veltischev
Address: Russia, 125412, Moscow, Taldomskaya str., 2
Tel.: (916) 226-64-63, **E-mail:** trenevamarina@mail.ru
Received on Feb. 1, 2018,
submitted for publication on Mar. 19, 2017.

Ключевые слова: *атопический дерматит, когорта новорожденных, ранний возраст, дети, сенсибилизация ребенка, сенсибилизация матери, папула диаметром 1 мм, папула диаметром 3 мм, проспективное исследование.*

Цит.: *М.С. Тренева, Д.Б. Мунблит. Сенсибилизация матери и сенсибилизация ребенка в возрасте 1 года: насколько значимы для развития атопического дерматита в раннем детстве? Педиатрия. 2018; 97 (2): 26–33.*

M.S. Treneva[1], D.B. Munblit[2,3]

MATERNAL SENSITIZATION AND SENSITIZATION OF THE CHILD AT 1 YEAR: HOW SIGNIFICANT THEY ARE FOR ATOPIC DERMATITIS DEVELOPMENT IN EARLY CHILDHOOD?

[1]Allergology Department, Clinical Research Institute of Pediatrics named after acad. Y.E. Veltischev, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; [2]Pediatrics and Children's Infectious Diseases Department, Pediatrics Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;
[3]Department of Paediatrics, Imperial College London,United Kingdom

In 2011, a cohort for prospective follow-up was chose from the general population of newborns in Moscow. In 3 years of life, information on atopic dermatitis (AtD) symptoms was collected. Skin tests with allergens were performed in mothers and in children aged 1 year. Objective of the research – to correlate the sensitization of a child at the age of 1 year and sensitization of his mother with subsequent possible development of AtD in his early childhood. Study materials and methods: mother's sensitization and sensitization of a child at 1 year of age were examined separately for the possible appearance of AtD diagnostic signs at the age of 1, 2, 3 years of a child and in general in early childhood. The results of each study are presented by several methods of statistical processing: 1) analysis of conjugation tables, incl. hierarchical log-linear; 2) logistic regression models in which: a) the sensitization degree was considered, b) the sensitization was analyzed as a qualitative sign, in the presence of a papule. Results and discussion: prospective monitoring of the cohort shows the dynamics of AtD frequency in early childhood, the number of sensitized mothers and their children. Mother's sensitization was not significant for AtD signs appearance in a child in early childhood. The sensitization of a child at the age of 1 year showed the importance of chicken egg allergen in relation to AtD signs appearance in early childhood. Study result: conclusions about the possible relationship of sensitization with AtD development in a child in early childhood.

Keywords: *atopic dermatitis, cohort of newborns, early age, children, sensitization of a child, sensitization of a mother, 1 mm diameter papule, 3 mm diameter papule, prospective study.*

Quote: *M.S. Treneva, D.B. Munblit. Maternal sensitization and sensitization of the child at 1 year: how significant they are for atopic dermatitis development in early childhood? Pediatria. 2018; 97 (2): 26–33.*

В 2011 г. в Москве из общей популяции новорожденных набрана когорта. В первые 3 года жизни этих детей собраны ежегодные сведения о признаках атопического дерматита (АтД), проведены кожные пробы с несколькими группами аллергенов. Собран обширный и многоплановый материал для статистического анализа.Проспективных когортных исследований, оценивающих сенсибилизацию детей в возрасте 1 года и возможное ее влияние на появление у ребенка АтД в раннем возрасте, в России не проводится, что определило актуальность настоящей работы.

Цель исследования: соотнести сенсибилизацию ребенка в возрасте 1 года, а также наличие сенсибилизации у его матери с последующим возможным развитием у ребенка АтД в раннем детстве.

Материалы и методы исследования

Исследование одобрено этическим комитетом МНИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ (протокол № 1-MS/11 от 18.01.2011).

В 2011 г. в родильном доме № 1 г. Москвы набрана когорта из 393 детей, которых наблюдали в течение 3 лет [1–5]. В возрасте 1 года 130 детям и их матерям сделаны prick-тесты: детям – с диагностическими растворами аллергенов клеща домашней пыли (*D. pteronssinus*), плесневого грибка *Alternaria*, шерсти кошки, пыльцы березы, смеси пыльцы 5 злаковых трав, яйца, арахиса, трески (все перечисленные аллергены производства «Stallergenes»), молока (производитель «ALK»), использовали ланцеты «*Allergopharma*»; у матерей набор аллергенов был тем же самым, за исключением двух: *Alternaria* заменена аллергеном пыльцы райграса, а аллерген трески – аллергеном фундука. Оценивали наличие гиперемии и папулы. Диаметр папулы определяли в миллиметрах. В случаях, когда папула отсутствовала, но гиперемия была особенно яркой и обширной, более 9–10 мм в диаметре, ее наличие считали соответствующей папуле 1 мм.

В возрасте детей 1, 2 и 3 года проведен опрос по валидизированным в отношении АтД критериям «The UK Atopic Dermatitis Diagnostic Criteria Working Party», созданным на основе критериев J. Hanifin и G. Rajka. Диагноз АтД в соответствии с международной практикой правомерен при наличии основного критерия в сочетании с тремя и более дополнительными. Основной критерий – наличие зуда или расчесов на коже ребенка за предшествовавший опросу год. Дополнительные критерии следующие: 1) высыпания на щеках и/или в области локтевых/коленных сгибов и/или на наружных поверхностях предплечий/голеней; 2) сухость всей кожи; 3) сведения о проявлениях аллергии у родителей и/или сибсов; 4) визуально определяемые при осмотре высыпания на щеках и/или в области локтевых/коленных сгибов и/или на наружных поверхностях предплечий/голеней. Чувствительность представленного диагностического набора вопросов составляет 85%, специфичность – 97% [6]. При опросе по телефону чувствительность остается прежней, а специфичность снижается в незначительной степени – с 97 до 91% [6].

Помимо опроса, в возрасте 1 и 3 года дети были осмотрены аллергологом на предмет выявления признаков АтД.

Общее количество детей с сенсибилизацией к какому-либо из аллергенов (наличие папулы диаметром 1 мм и более) сопоставляли с количеством детей, имеющих признаки АтД. Использовали точный критерий для таблиц 2х2. Оценивали значимость факта сенсибилизации для появления диагностических признаков АтД в раннем детстве.

Иерархическим логлинейным анализом таблиц сопряженности оценивали возможное взаимодействие между множественными переменными, применительно к практической значимости работы – таких сочетаний аллергенов, которые не по-отдельности, а в комплексе могли быть значимы для развития АтД. По сравнению с обозначенным выше точным критерием, иерархический логлинейный анализ учитывал факт наличия сенсибилизации к каждому из аллергенов по-отдельности. Для оценки сходимости модели использовали обратное пошаговое исключение.

Бинарная логистическая регрессия оценивала возможную ассоциацию положительных результатов кожных проб ребенка с развитием у него АтД. Сенсибилизация в зависимости от задач анализа была представлена либо номинативной переменной (наличие/отсутствие папулы диаметром 1 мм и более), либо категориальной переменной (отсутствие папулы или ее наличие диаметром 1, 2, 3, 4, 5 и 6 мм). Регрессия выполнена принудительным поэтапным включением переменных в модель. В вариантах статистического анализа, охватывающих весь период раннего детства, зависимая величина (наличие АтД) считалась валидной при наличии положительных диагностических критериев АтД хотя бы в один из 3 годов наблюдения. Статистическая обработка проведена в «IBM SPSS Statistics Version 20» (IBM Inc., USA). Вероятность альфа-ошибки менее 5%.

Результаты и их обсуждение

Сенсибилизация матери и сенсибилизация ребенка в 1 год были исследованы по-отдельности в отношении возможного появления у ребенка диагностических признаков АтД в возрасте 1, 2, 3 года и в целом в раннем детстве. Результаты каждого исследования представлены по нескольким методам статистической обработки: 1) анализ таблиц сопряженности; 2) логистические регрессионные модели, в которых: а) была учтена степень сенсибилизации, б) сенсибилизацию анализировали как качественный признак, по факту наличия папулы.

Анализ таблиц сопряженности был выбран одним из методов исследования в связи с относительно небольшим количеством сенсибилизированных детей (19 из 130), сенсибилизированных матерей (24 из 130) и детей с АтД (39 из 330, о которых есть сведения за каждый год из 3 первых лет жизни). Возможной косвенной причиной малого количества детей с признаками АтД могло быть использование международных критериев «The UK Atopic Dermatitis Criteria Working Party». Так, в Китае распространенность АтД среди детей 1–7 лет была почти в 2,5 раза ниже при использовании международных критериев в сравнении с клинической диагностикой, проведенной дерматологами (4,76 и 12,94% соответственно) [7]. Упомянутый выше факт малого количества сенсибилизированных в 1 год детей в большей степени объективен. Prick-тесты по сравнению с скарификационным дают более стабильные и менее вариабельные результаты из-за щадящей процедуры тестирования [8]. Использование аллергенов российского производства вместо европейского вряд ли могло резко повысить степень выявления сенсибилизации.

Информация о количестве детей с диагностическими признаками АтД в когорте является важным результатом исследования. Для 1 и 2 лет жизни она была опубликована ранее [3, 4]. Для детей в возрасте 3 лет и во всем периоде раннего детства приведена в табл. 1 наряду с уже опубликованными данными для удобства сопоставления результатов.

В табл. 1 приведены два варианта подсчета частоты: по отношению к общему количеству детей на начало исследования, а также по отношению к тому количеству детей, о которых удалось собрать сведения в процессе наблюдения за когортой. В обоих вариантах подсчета с возрастом частота АтД увеличивается.

1. Сенсибилизация ребенка и наличие у него признаков АтД.

Анализ данных проспективного наблюдения за когортой новорожденных был направлен на выявление ассоциации положительных результатов кожных проб у ребенка в возрасте 1 года с наличием у него диагностических признаков АтД в 1, 2, 3 года и на протяжении всего периода раннего детства, т.е. до 3 лет. Сенсибилизацией в анализе 1-А считали наличие папулы диаметром 1 мм и более.

1-А. Анализ таблиц сопряженности. Анализ факта наличия сенсибилизации без уточнения, к какому именно аллергену она выявлена и

Таблица 1

Частота АтД в когорте новорожденных 2011 г. Москвы в первые 3 года жизни

Возрастной период	Количество детей с АтД	Процент от общего количества детей в когорте (393 ребенка)	Процент от количества детей, о которых есть сведения за указанный возрастной период
1 год	8	2	2,2
2 года	15	3,8	4,3
3 года	26	6,6	4,7
Весь период раннего детства	39	9,9	11,8

насколько выражена, показал ее значимость для появления признаков АтД в 2 года (табл. 2).

Для возраста 1 и 3 лет достоверной значимости факта наличия сенсибилизации не выявлено. Естественно, что такой результат послужил основанием для более детального анализа, в частности, с учетом сенсибилизации к каждому из тестируемых аллергенов по-отдельности.

1-Б. Иерархический логлинейный анализ таблиц сопряженности выявил коллинеарность (возможное взаимодействие) между следующими парами аллергенов: куриное яйцо и *Altrernaria*, куриное яйцо и арахис, *Altrernaria* и клещ домашней пыли, шерсть кошки и молоко, куриное яйцо и треска. Этот результат подтверждает педиатрическую практику и показывает, что при наличии сенсибилизации к какому-либо аллергену можно ожидать или подразумевать более вероятное наличие сенсибилизации к другому аллергену. Вместе с этим, АтД, как переменная логлинейного анализа, не был достоверно значим в коллинеарных взаимодействиях ни с одним видом сенсибилизации из исследованной ни в 1, 2, 3 года или во всем периоде раннего детства. Тем самым, один из видов статистического анализа, выполненный в настоящей работе, не выявил взаимосвязи АтД в раннем детстве с наличием сенсибилизации у ребенка в возрасте 1 года.

В настоящем исследовании наличие коллинеарности являлось негативным моментом для последующего проведения логистического регрессионного анализа, поскольку свидетельствовало о взаимодействии между его независимыми переменными. Однако регрессионный анализ был выполнен для детализации результатов и интерпретирован с учетом выявленной коллинеарности.

1-В. Логистический регрессионный анализ при рассмотрении сенсибилизации в качестве номинативной (качественной) величины выявил значимость сенсибилизации к аллергенам куриного яйца. Значимость сенсибилизации была достоверной как при принудительном включении всех 9 анализируемых аллергенов в модель, так и при анализе переменных вне модели (табл. 3).

Принудительное включение в модель позволяет учитывать наличие сенсибилизации ко всем исследованным аллергенам одновременно. Если сенсибилизация к какому-либо аллергену в такой модели значима, то она скорректирована и учитывает возможное влияние других аллергенов, которое не обязательно усиливает влияние на зависимую переменную (т.е. диагностические признаки АтД), но и может ослаблять его. С этой точки зрения, наибольший практический интерес представляет интерпретация экспонент коэффициентов B при принудительном включении в модель. Наличие сенсибилизации к аллергену куриного яйца в возрасте 1 года увеличивало отношение шансов появления диагностических признаков АтД в 2-летнем возрасте в 40,7 раз. К 3 годам этот показатель снижался до 8,3, что, тем не менее, являлось серьезным повышением риска. На протяжении всего периода раннего детства риск оказывался повышенным в 9 раз. Это значение учитывало и крайне высокий риск в 2 года, и отсутствие его достоверного отличия от здоровых детей в возрасте 1 года. Последнее можно объяснить лишь этапностью развития АтД, когда сенсибилизация некоторое время может не проявляться клинически,

Таблица 2

Выявление значимых различий при различных видах статистического анализа данных

Показатели		Точный критерий	Иерархический логлинейный анализ таблиц сопряженности	Логистическая регрессия номинативных величин		Логистическая регрессия категориальных величин
				принудительное включение переменных в модель	оценка переменных вне модели	
Сенсибилизация ребенка	АтД в 1 год	нет	нет	да	да	нет
	АтД в 2 года	нет	нет	да	да	да
	АтД в 3 года	нет	нет	да	да	да
Сенсибилизация матери	АтД в 1 год	нет	нет	нет	нет	нет
	АтД в 2 года	нет	нет	нет	нет	нет
	АтД в 3 года	нет	нет	нет	нет	нет

Таблица 3

Значимость сенсибилизации к аллергенам куриного яйца и шерсти кошки для выявления диагностических признаков АтД в раннем детстве

Сенсибилизация к аллергену	Возраст ребенка	Принудительное включение в модель всех 9 аллергенов		Переменные, значимые вне моделей логистической регрессии
		Коэффициент B	Экспоненты коэффициентов B exp (B) и их CI 95%	Коэффициент B
Куриного яйца	1 год	не выявлена	не выявлена	не выявлена
	2 года	3,708 p<0,0001	40,771 [6,101…272,447]	28,757 p<0,0001
	3 года	2,118 p=0,01	8,316 [1,668…41,462]	4,914 p=0,027
	Весь период раннего детства	2,206 p=0,006	9,082 [1,871…44,097]	8,424 p=0,004
Шерсти кошки	1 год	−2,830 p<0,0001	0,059 [0,140…325,488]	не выявлена
	2 года	−3,285 p<0,0001	0,037 [0,001…47,266]	не выявлена
	3 года	−1,971 p<0,0001	0,139 [0,002…21,787]	не выявлена
	Весь период раннего детства	−1,465 p<0,0001	0,231 [0,012…2,705]	не выявлена

но впоследствии реализовываться полноценной картиной заболевания. В пользу этого предположения свидетельствует факт того, что не все дети с признаками АтД в 2 года имели их в 1 год.

В табл. 3 показана значимость сенсибилизации к шерсти кошки. Кажется очевидным, что сенсибилизация к шерсти кошки ассоциирована с уменьшением риска АтД в раннем детстве. Однако это только в том случае, если сенсибилизацию ко всем исследованным аллергенам принудительно включали в модель. В противном случае значимость сенсибилизации к кошке не выявлялась, в то время как рассмотренная выше значимость сенсибилизации к аллергенам яйца сохранялась. Причем для сенсибилизации к куриному яйцу соответствующие показатели коэффициентов B были выше аналогичных, по сравнению с значениями, скорректированными принудительным включением в модель. Следует ли рассматривать это как пример того, что принудительное создание модели «искажает действительность», создает некоторую искусственную среду? Возможно. Положительная сторона принудительного создания модели в том, что она дает возможность представлять взаимную направленность действия факторов, как в данном случае; отрицательная – в необходимости понимать и грамотно интерпретировать результаты, не поддаваясь на кажущуюся очевидность результата. Логично предполагать, что именно обсуждаемые положительные и отрицательные стороны построения модели регрессии могут объяснять большое множество результатов исследований, которые достоверно (!) демонстрируют как повышение риска АтД при наличии сенсибилизации к шерсти кошки, так и снижение риска, не говоря уже про его отсутствие. Конечно, это является темой для отдельной публикации. Фактически, возвращаясь к детям из наблюдаемой когорты, из всего количества детей с сенсибилизацией к яйцу (n=14) сенсибилизированы к аллергену кошки были 3 детей. Обратная ситуация для 10 детей, сенсибилизированных к шерсти кошки: сенсибилизация к яйцу выявлена у 6. На основании этих данных можно предположить, что сенсибилизация к шерсти кошки все-таки вряд ли являлась фактором защиты для ребенка. Сенсибилизированные к шерсти кошки дети были из семей, в которых ни у одной матери не было выявлено сенсибилизации к этому аллергену. Однако кошка в доме была у пятерых. Брали ли кошку в дом изначально здоровые матери? Или появление в доме кошки служило превентивным в отношении развитии сенсибилизации у матери фактором? Ответ невозможен из-за отсутствия анамнестических сведений.

Из других аллергенов значимым в регрессионном анализе был аллерген плесневого грибка *Alterneria*. В модели оценки признаков АтД в 2 года соответствующий коэффициент логистической регрессии B=6,531 (p=0,011). Однако ни в 1 год, ни в 3 года, ни за весь период раннего детства достоверной его значимости больше не выявлено. Такой единичный результат целесообразно интерпретировать как артефакт, обусловленный коллинеарностью. В отношении последней следует отметить, что, несмотря на достаточное количество выявленных в начале анализа коллинеарных пар между аллергенами, сенсибилизация к которым могла быть взаимосвязана, регрессионный анализ не выявил значимости ни сенсибилизации к арахису, ни к молоку, ни к клещу домашней пыли.

Следует отметить, что параметры всех моделей регрессии (в случае принудительного включения переменных в модель) не превышали среднего уровня. Такими были суммы квадратов остатков по Найджелкерку, показывавшие долю влияния всех переменных модели на дисперсию зависимого признака. В соответствии с ними АтД в 1 год лишь на 6,9% объяснялся наличием сенсибилизации к 9 исследованным аллергенам;

в 2 года – на 41,6%, в 3 года – на 15,8%, а общий показатель для всего периода раннего детства составил 21,1%.

Таким образом, сенсибилизация, при всей ее объективности в качестве метода исследования, вряд ли являлась определяющей в развитии признаков АтД в настоящем исследовании. Однако сенсибилизацию к аллергену куриного яйца следует выделить как весомый фактор риска.

1-Г. Сенсибилизация с учетом ее степени и признаки АтД у ребенка. Если рассматривать сенсибилизацию как категориальную переменную, характеризующую (в мм) диаметр папулы, то логистический регрессионный анализ без принудительного создания модели подтвердил значимость сенсибилизации к куриному яйцу для АтД в 2 года, 3 года и во всем периоде раннего детства, аналогично результатам анализа 1-В, рассматривавшего сенсибилизацию как качественный фактор. Более детальная характеристика сенсибилизации в 1-Г свидетельствует о неоднородности ее значимости в зависимости от размера папулы. Так, для 2-летних детей при диаметре папулы 1 мм коэффициент логистической регрессии B=18,336 (p<0,0001), при диаметре 3 мм – B=14,374 (p<0,0001), 5 мм – B=11,593 (p=0,001). Другие значения диаметров не были достоверно ассоциированы с АтД. Вероятно, при значительно большем количестве наблюдений общее значение коэффициента B=53,436 (p<0,0001) было бы более равномерно распределено по шкале размера папул. К 3 годам соответствующее общее значение B=14,978 (p=0,02). На протяжении всего периода раннего детства при диаметре папулы 1 мм коэффициент логистической регрессии B=6,681 (p<0,0009), для папулы диаметром 3 мм – B=3,813 (p=0,051), для 5 мм – B=3,752 (p=0,053). Последние два значения на тысячные доли не укладываются в установленные значения альфа ошибки. Тем не менее, они в целом соответствуют сделанным выше в обсуждении предположениям о целесообразности большего количества наблюдений.

Следует отметить наличие к 2-летнему возрасту значимости сенсибилизации к аллергенам пыльцы березы при диаметре папулы 5 мм (B=4,871, p=0,027); сенсибилизации к клещу домашней пыли для общего значения, без конкретизации значимости какого-либо диаметра (B=11,889, p=0,018) и *Alternaria* (B=11,738, p=0,003) аналогично, без конкретизации какого-либо диаметра. Качественная трактовка этих результатов видится возможной только при увеличении количества наблюдений. Без нее какие-либо выводы будут явно преждевременными. С большой вероятностью эти результаты могут быть артефактами из-за низкой частоты признака в группе обследованных, т.е. малого количества сенсибилизированных к этим аллергенам детей. Так, например, папула диаметром 5 мм к аллергену березы была у одного ребенка.

Можно было бы исключить подобные результаты из обсуждения, или не приводить результаты 1-Г вообще, ограничившись достаточными по количеству наблюдений результатами 1-В-анализа. Тем не менее, интерес результаты 1-Г представляют. Без них оставалось бы значительное количество вопросов о том, почему не была оценена степень сенсибилизации.

С этих же позиций следует интерпретировать результаты принудительного включения всех исследованных аллергенов в модель регрессии. Анализ 1-В не выявил в 1, 2, 3 года и совокупно во всем раннем возрасте достоверной значимости ни одного из аллергенов. Суммы квадратов остатков по Найджелкерку для модели АтД в 1 год составили 15,8%, в 2 года – 48,8%, в 3 года – 22,4%, за весь период раннего детства – 26,2%. Другими словами, при схожих с представленными выше моделями параметрах ожидаемые новые результаты получены не были.

Таким образом, количественные значения степени сенсибилизации в настоящем исследовании не являлись решающими или особо важными в отношении последующего появления у ребенка признаков АтД. Важным оставался сам факт наличия сенсибилизации, пусть даже не самой значительной.

2. Сенсибилизация матери и АтД у ребенка.

2-А. Анализ таблиц сопряженности. Анализ факта наличия сенсибилизации у матери без конкретизации к какому именно аллергену она выявлена и насколько выражена, не выявил ее значимости для появления признаков АтД у ребенка (табл. 2). Тем не менее, более детальный анализ был проведен по схеме раздела 1.

2-Б. Иерархический логлинейный анализ не выявил сопряженных друг с другом аллергенов, наличие сенсибилизации к которым у матери было бы ассоциировано с АтД у ребенка в 1, 2 и 3 года.

2-В. Если рассматривать сенсибилизацию матери как категориальную переменную, характеризующую (в мм) диаметр папулы, то логистический регрессионный анализ без принудительного включения в модель не выявил обусловленности АтД в раннем возрасте степенью сенсибилизации матери. Принудительное включение аллергенов в модель также не выявило достоверной значимости ни одного из аллергенов. Суммы квадратов остатков по Найджелкерку свидетельствовали о влиянии сенсибилизации на исход в пределах 10,9–29,2%.

В отношении сенсибилизации матери как номинальной переменной был проведен расширенный по сравнению с предыдущими аналогичными логистический регрессионный анализ. Факт наличия сенсибилизации к какому-либо из аллергенов оценивали по размеру папулы не только 1 мм, но и 3 мм. Принудительное включение аллергенов в модель не выявило достоверной значимости сенсибилизации. Переменные вне модели также не показали значимости сенсибилизации.

2-Г. Логистический регрессионный анализ

сенсибилизация с учетом ее степени у матери без принудительного создания модели не выявил значимости для диагностирования признаков АтД в 1, 2, 3 года и во всем периоде раннего детства.

Отрицательные результаты по разделу 2 могут быть обусловлены спектром ограничений, обозначенных в обсуждении результатов раздела 1, исследовавшего сенсибилизацию ребенка.

Следует обсудить еще один важный в практическом отношении результат анализа. Сопоставление факта сенсибилизации матери (папула 1 мм и более) и факта сенсибилизации ребенка в 1 год (1 мм и более) не были достоверно ассоциированы друг с другом по результатам оценки точным критерием в таблицах сопряженности 2х2. Естественно было ожидать обратный результат, когда сенсибилизация матери предопределяла бы сенсибилизацию ребенка. Является ли причиной отсутствия достоверной значимости факт набора когорты из общей популяции? Или возможно существование каких-либо защитных механизмов, реализующихся в процессе раннего развития ребенка и связанных, например, с особенностью цитокинового состава грудного молока сенсибилизированных матерей, о которой было высказано предположение в одной из предыдущих статей [9], предстоит выяснить, например, исследуя в когорте возможную ассоциацию цитокинового состава молозива и грудного молока матерей с развитием у ребенка АтД в раннем детстве.

Настоящее исследование имеет ряд как несомненных преимуществ, так и недостатков. Преимуществом является проведение всего исследования одним человеком. «В одних руках» были формирование структуры исследования, наблюдение за когортой с опросами матерей и обследованием детей, проведение кожных проб, статистическая обработка материала, его интерпретация. Анализ данных, учитывая многоплановую их структуру, выполнен двумя блоками, по два метода в каждом. Анализ таблиц сопряженности мог быть единственным блоком в настоящем исследовании. На нем изначально планировалось построить анализ. Регрессионный анализ выполнен для детализации результатов. В итоге проявились некоторые их различия (табл. 2). Таблица обобщает изложенные в настоящем разделе результаты. При наличии компетенции и опыта использование многомерного регрессионного анализа могло быть полезным в анализе данных последовательного ежегодного наблюдения за детьми.

Недостаток исследования – малое количество детей с сенсибилизацией и с АтД при выполнении логистического регрессионного анализа. Наблюдалась низкая степень проявления этих признаков у детей. Для того, чтобы набрать при такой низкой степени проявления признаков требуемое количество наблюдений, когорта должна состоять из нескольких тысяч детей, что было невозможно при проспективном характере исследования и единственном его исполнителе. В настоящей работе, принимая во внимание упомянутые ограничения результатов логистического анализа, параллельный анализ был построен на результатах таблиц сопряженности. Для последнего малое количество наблюдений являлось менее существенным. Несомненно, результаты обоих методов нужно подтверждать с большей когортой детей, а настоящее исследование считать предварительным, пилотным, не позволяющим делать окончательные выводы.

Результаты исследований принято сопоставлять с работами других авторов. Поиск публикаций для сравнения проведен в базе PubMed. Ключевыми словами являлись «birth cohort» и «The UK Atopic Dermatitis Criteria Working Party». Найдено всего 58 источников, из которых ни один не соответствовал тематике обсуждаемой работы. Добавление в поиск «atopic eczema», «sensitisation» и других ключевых слов расширяло спектр источников количественно. Однако качественного соответствия, отражающего суть, найдено не было, в связи с чем сопоставление результатов с другими исследованиями не могло быть корректным.

Заключение

По результатам проспективного наблюдения за когортой новорожденных детей из общей популяции, проводимого на протяжении 3 лет, не представляется возможным дать однозначный и окончательный ответ на обозначенный в заголовке статьи вопрос о том, насколько значимы сенсибилизация матери и сенсибилизация ребенка для диагностирования у него признаков АтД в раннем детстве. Сделаны предварительные выводы, в соответствии с которыми сенсибилизация матери не была значимой для появления у ребенка признаков АтД в раннем детстве. Сенсибилизация ребенка в возрасте 1 года свидетельствовала о значимости аллергена куриного яйца в отношении появления признаков АтД у ребенка в первые 3 года жизни. Из-за различий результатов в зависимости от метода статистического анализа и представления исходных данных сделанные предварительные выводы требуется подтвердить исследованиями с большим количеством наблюдений, либо с использованием качественно иных методов статистического анализа.

Благодарность: *главному врачу родильного дома № 1 г. Москвы Иванникову Николаю Юрьевичу, заведующей послеродовым отделением Шкерстень Татьяне Андреевне, врачу отделения Лихановой Ларисе Александровне за предоставленную возможность общения с роженицами; матерям за участие в ежегодном опросе; особенная благодарность тем 130 семьям, которые с годовалыми детьми приехали на аллергопробы; Александру Николаевичу Пампуре – д.м.н., руководителю отделения аллергологии НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, в которое приезжали мамы с детьми.*

Финансирование и конфликт интересов: *авторы статьи подтверждают отсутствие финансовой поддержки исследования, о которой необходимо было бы сообщить.*

Литература

1. *Тренева М.С., Иванников Н.Ю., Пампура А.Н.* Отягощенность по аллергии родословных у новорожденных детей Москвы. Российский вестник перинатологии и педитарии. 2013; 2: 61–65.

2. *Тренева М.С., Мунблит Д.Б., Пампура А.Н.* Добровольное согласие родителей на участие в научном исследовании: смещение выборки относительно популяции? Российский вестник перинатологии и педитарии. 2014; 1: 82–87.

3. *Тренева М.С., Мунблит Д.Б., Ермолаева Е.И., Пампура А.Н.* Распространенность атопического дерматита в популяции детей годовалого возраста г. Москвы. Российский аллергологический журнал. 2013; 4: 39–43.

4. *Тренева М.С., Мунблит Д.Б., Иванников Н.Ю., Лиханова Л.А., Пампура А.Н.* Распространенность атопического дерматита и реакций на пищевые продукты у московских детей в возрасте 2 лет. Педиатрия. 2014; 93 (3): 11–14.

5. *Тренева М.С., Варламов Е.Е.* Возможности прогнозирования риска развития атопического дерматита в раннем возрасте по данным аллергологического анамнеза трех поколений родственников. Педиатрия. 2017; 96 (2): 47–51.

6. *Williams HC, Burney PGJ, Hay RJ, Archer CB, Shipley MJ, Hunter JJA, Bingham EA, Finlay AY, Pembroke AC, Graham-Brown RA.* The UK Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. Br. J. Dermatol. 1994; 131: 383–396.

7. *Yifeng Guo, Ping Li, Jianping Tang, Xiuping Han, Xiaoyan Zou, Gang Xu, Zigang Xu, Fenglei Wei, Qiang Liu, Min Wang, Fenglei Xiao, Wenkai Zong, Chunping Shen, Jianhong Li.* Prevalence of Atopic Dermatitis in Chinese Children aged 1–7 ys. Sci. Rep. 2016; 6: 29751. doi: 10.1038/srep29751

8. *Гущин И.С., Данилычева И.В.* Аллерген-специфические кожные пробы уколом (prick-tests) в работе врача-аллерголога. Российский аллергологический журнал. 2013; 4: 44–53.

9. *Тренева М.С., Мунблит Д.Б., Пампура А.Н.* Особенности цитокинового состава молозива и грудного молока у женщин с сенсибилизацией к небактериальным аллергенам. Российский аллергологический журнал. 2015; 2: 52–59.

© Коллектив авторов, 2018

DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-33-38
https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-2-33-38

Е.Е. Варламов, А.Н. Пампура, Т.С. Окунева

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПРОФИЛЯ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К БЕЛКАМ КОРОВЬЕГО МОЛОКА С ТЯЖЕСТЬЮ КЛИНИЧЕСКИХ МАНИФЕСТАЦИЙ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА И НАЛИЧИЕМ МНОЖЕСТВЕННОЙ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ ПИЩЕВЫХ БЕЛКОВ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева»
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, РФ

У детей раннего возраста значительную роль в развитии атопического дерматита (АтД) играет пищевая аллергия (ПА). Первым чужеродным белком, вводимым в диету ребенка, находящегося на смешанном/искусственном вскармливании, является коровье молоко. Цель исследования: установить взаимосвязь между концентрацией sIgE к белкам коровьего молока (БКМ), тяжестью АтД и развитием тяжелых форм ПА у детей раннего возраста. Материалы и методы исследования: в исследование были включены 187 детей с АтД в возрасте до 3 лет (Me – 1,4 [Q1 – 0,8; Q3 – 2,9] года). Пациентам проводили определение концентрации специфических IgE в сыворотке крови (ImmunoCAP 100 Phadia) к α-лактоальбумину, β-лактоглобулину и казеину, а также к другим (бытовым, пищевым, эпидермальным) аллергенам. Результаты: сенсибилизация к БКМ была выявлена у 100 (53,5%) пациентов, из них к α-лактоальбумину – у 74 (74%),

Контактная информация:
Варламов Евгений Евгеньевич – к.м.н., старший научный сотрудник отделения аллергологии и клинической иммунологии обособленного структурного подразделения «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Адрес: Россия, 125412, г. Москва, ул. Талдомская, 2
Тел.: (495) 483-25-25, **E-mail:** varlamov80@mail.ru
Статья поступила 25.01.18,
принята к печати 19.03.18.

Contact Information:
Varlamov Evgeniy Evgenievich – – Ph.D., senior researcher of Allergology and Clinical Immunology Department, Clinical Research Institute of Pediatrics named after acad. Y.E. Veltischev, Pirogov Russian National Research Medical University
Address: Russia, 125412, Moscow, Taldomskaya str., 2
Tel.: (495) 483-25-25, **E-mail:** varlamov80@mail.ru
Received on Jan. 25, 2018,
submitted for publication on Mar. 19, 2018.