

Н.В. Устинова^{1, 2}, Г.А. Каркашадзе¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 3}¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация² НПЦ психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой, Москва, Российская Федерация³ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Когнитивные, эмоциональные и поведенческие нарушения у детей с респираторными аллергическими заболеваниями: причины и пути решения

Автор, ответственный за переписку:

Устинова Наталья Вячеславовна, доктор медицинских наук, заведующая отделом социальной педиатрии и организации мультидисциплинарного сопровождения НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, **тел.:** +7 (499) 137-01-97, **e-mail:** dr.natustinova@gmail.com

Публикация посвящена обзору накопившихся данных о связи респираторной аллергопатологии с нейropsychическими расстройствами в детском возрасте. Актуальность проблемы обусловлена взаимовлиянием сочетающихся у ребенка аллергических и нейropsychических состояний на течение этих заболеваний. Согласно исследованиям, отчетливо проявляется связь респираторных аллергических заболеваний с нарушениями нейроразвития, в частности с синдромом дефицита внимания и гиперактивности и расстройствами аутистического спектра, появились и первые публикации о связи с речевыми и другими нетяжелыми когнитивными нарушениями. Одновременно активно изучается формирование при респираторной аллергопатологии депрессий, суицидального поведения, тревожных расстройств. Предполагается, что тесная взаимосвязь нервной и иммунной регуляций обеспечивает высокую сопряженность аллергических и нейropsychических патологических состояний, хотя причинно-следственные связи пока точно не установлены. В связи с этим становится актуальным внедрение в клиническую практику мониторинга когнитивного статуса, нейropsychического развития и возможных симптомов тревоги, депрессии и суицидальных мыслей при терапии детей с респираторными аллергическими заболеваниями. Вовремя выявленные нарушения позволят на раннем этапе оказывать специализированные вмешательства с целью достижения благоприятного результата лечения в долгосрочной перспективе.

Ключевые слова: респираторные аллергические заболевания, когнитивные нарушения, эмоциональные нарушения, поведенческие нарушения, СДВГ, расстройства аутистического спектра, депрессия, тревожные расстройства, суицидальное поведение

Для цитирования: Устинова Н.В., Каркашадзе Г.А., Намазова-Баранова Л.С. Когнитивные, эмоциональные и поведенческие нарушения у детей с респираторными аллергическими заболеваниями: причины и пути решения. *Педиатрическая фармакология*. 2024;21(3):226–239. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i3.2757>

ВВЕДЕНИЕ

Аллергические заболевания у детей представляют собой группу состояний, которые снижают качество жизни как персонально, так и на уровне семьи и ложатся тяжелым социально-экономическим бременем на общество и государство [1–3]. Не менее серьезными социально-экономическими последствиями обладают когнитивные, эмоциональные и поведенческие расстройства детского возраста [4, 5].

К респираторным аллергическим заболеваниям относятся аллергический ринит (АР) и бронхиальная астма (БА) [6]. Аллергические заболевания, как правило, дебютируют в раннем детском возрасте: наиболее рано проявляется атопический дерматит (60% детских случаев манифестирует до 1 года, 45% случаев — в первые 6 мес жизни), далее в более поздние возрастные периоды проявляются АР и БА, подобное развитие событий получило название «атопический марш» [7, 8]. При этом для аллергических заболеваний

характерна высокая внутригрупповая коморбидность: например, у 70% пациентов с тяжелой формой атопического дерматита развивается БА, в то же время 75% пациентов с БА имели АР [9, 10]. Это накладывает отпечаток на дизайн эпидемиологических исследований, в том числе ориентированных на выявление связи с когнитивными и эмоционально-поведенческими факторами: в одном исследовании одновременно изучаются сразу три аллергических заболевания, соответственно, точность статистического анализа по каждому из них несколько ниже, чем это было бы в моноисследовании. С другой стороны, высокая коморбидность предполагает практическую востребованность изучения именно комбинированных аллергических состояний.

Коморбидность когнитивных, эмоциональных, поведенческих нарушений и аллергических заболеваний давно известна клиницистам. Так, еще в 30-х гг. прошлого века была описана «аллергическая токсемия», характеризующаяся утомляемостью, замедлением психомотор-

ных и мыслительных процессов, плохой памятью, раздражительностью и депрессией [11].

В последние годы проблема нарушений ментального здоровья у детей и взрослых с различными хроническими заболеваниями, в том числе аллергическими, стала предметом активных исследований из-за значительного влияния сопутствующих когнитивных и эмоционально-поведенческих расстройств на эффективность проводимой терапии и качество жизни пациента и его семьи. Показано, что у детей и подростков с астмой и аллергией наблюдается более высокий риск расстройств нейropsychического развития (аутизм, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ)), когнитивных нарушений по сравнению со здоровыми сверстниками [12–15]. В научных публикациях продемонстрирована связь между астмой и симптомами депрессии, тревоги, нарушением социального функционирования. На текущий момент установлена отчетливая ассоциация респираторных аллергических заболеваний с отдельными легкими когнитивными нарушениями, эмоциональными расстройствами (депрессия, тревога), в то же время данные о связи с аутизмом остаются неоднозначными и противоречивыми, а с тяжелыми когнитивными нарушениями — не установлены. Активно проводятся исследования возможных перекрестных патогенетических путей нейropsychических и аллергических нарушений и когнитивно-поведенческих эффектов фармакотерапии аллергии.

Дальнейшие исследования взаимовлияния респираторных аллергических заболеваний и ментальных нарушений необходимы для оказания эффективной комплексной полипрофессиональной персонализированной медицинской помощи. Количество исследований, выявляющих взаимосвязь респираторных аллергических заболеваний и когнитивных, эмоциональных и поведенческих нарушений, по всему миру увеличивается, и накопленный массив данных уже делает актуальными их обобщение и анализ, чему и посвящена настоящая статья.

АССОЦИИРОВАННЫЕ С РЕСПИРАТОРНЫМИ АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КОГНИТИВНЫЕ, ЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ И ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

Когнитивные расстройства влияют на процессы мышления и восприятия, а также на приобретение знаний и новой информации. Среди когнитивных расстройств можно условно выделить тяжелые и легкие [5, 16]. Условно тяжелым когнитивным нарушением является интеллектуальная недостаточность (нарушения интеллектуального развития) — тотальность когнитивного дефицита при этих состояниях не позволяет детям осваивать среднеобразовательную школьную программу. К условно легким когнитивным нарушениям относятся состояния, которые вызывают трудности в учебной деятельности, но не в такой степени, чтобы дети не были способны усвоить среднеобразовательную программу: дисфазия развития (специфическое расстройство речевого развития), когнитивные нарушения при СДВГ, дислексия (расстройство навыка чтения), дисграфия (расстройство навыка письма), дискалькулия (расстройство арифметических навыков), диспраксия (расстройство мелких моторных навыков и координации), смешанные и другие расстройства [16]. Легкие когнитивные нарушения обладают относительно высокой внутригрупповой коморбидностью, хотя и не в такой степени, как аллергические заболевания [17–20]. К особому типу нарушений нейроразвития относятся расстройства аутистического спектра (РАС): их ведущим проявлением являются поведенческие особенности вследствие затруднения в социальном общении и взаимодействии, а состояние когнитивных функций может варьировать индивидуально от тяжелой недостаточности до нормы.

СДВГ — хроническое гетерогенное расстройство нейроразвития с типичным началом в детстве и известным сохранением во взрослом возрасте. Это наиболее распространенное расстройство нейроразвития, оказыва-

Natalia V. Ustinova^{1, 2}, George A. Karkashadze¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 3}

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

² G.E. Sukhareva Scientific-practical Children's and Adolescents Mental Health Center, Scientific-practical Children's and Adolescents Mental Health Center, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Cognitive, Emotional, and Behavioral Disorders in Children with Respiratory Allergic Diseases: Causes and Solutions

The publication is devoted to the review of accumulated data on the relationship of respiratory allergopathology with neuropsychiatric disorders in childhood. The immediacy of the problem is due to the mutual influence of allergic and neuropsychiatric conditions combined in a child on the course of these diseases. According to research, the connection of respiratory allergic diseases with disorders of neurodevelopment, in particular with attention deficit and hyperactivity disorder and autism spectrum disorders, is clearly manifested, and the first publications on the connection with speech and other mild cognitive impairments have appeared. At the same time, the formation of depression, suicidal behavior, and anxiety disorders in respiratory allergopathology is being actively studied. It is assumed that the close relationship between nervous and immune regulation provides a high correlation of allergic and neuropsychiatric pathological conditions, although cause-and-effect relationships have not yet been precisely established. In this regard, it becomes relevant to introduce into clinical practice monitoring of cognitive status, neuropsychic development and possible symptoms of anxiety, depression and suicidal thoughts in the treatment of children with respiratory allergic diseases. Timely detection of violations will make it possible to provide specialized interventions at an early stage in order to achieve a favorable treatment result in the long term.

Keywords: respiratory allergic diseases, cognitive impairments, emotional disorders, behavioral disorders, ADHD, autism spectrum disorder, depression, anxiety, suicidal behavior

For citation: Ustinova Natalia V., Karkashadze George A., Namazova-Baranova Leyla S. Cognitive, Emotional, and Behavioral Disorders in Children with Respiratory Allergic Diseases: Causes and Solutions. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(3):226–239. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i3.2757>

ющее значительное влияние на личностное, социальное, академическое и профессиональное функционирование. Уровни нарушений обусловлены стойкими проявлениями невнимательности, дезорганизации и/или гиперактивности-импульсивности. В отсутствие биологических маркеров диагностический поиск сосредоточен на оценке поведенческих проблем и когнитивных нарушений. Диагностика расстройства вызывает определенные трудности, что приводит к несвоевременности или отсутствию необходимой помощи [5].

РАС, или аутизм, — это клинически разнородная группа расстройств нейроразвития, характеризующаяся качественными отклонениями в социальном взаимодействии и способах общения, а также ограниченным, стереотипным, повторяющимся набором интересов и занятий [21, 21]. Для наиболее распространенного клинического варианта РАС типичны нарушения взаимодействия с окружающими (вплоть до полного отсутствия функциональной речи), снижение/особенности невербальных проявлений коммуникации (зрительного контакта, жестов), однообразное игровое поведение, ритуалы и особые интересы.

Тревожные расстройства — наиболее распространенная группа психических расстройств с началом в детском или юношеском возрасте, включающая в себя генерализованное тревожное расстройство, пароксизмальную тревогу (панические атаки), различные фобии. Основные характеристики включают чрезмерный страх и тревогу или избегание предполагаемых угроз, которые являются постоянными и приводят к нарушению социального функционирования в разных сферах жизни. Тревожные расстройства часто коморбидны друг с другом и с другими психическими расстройствами, особенно с депрессией, а также с соматическими расстройствами. Такая коморбидность обычно означает утяжеление всех симптомов и дополнительные трудности в лечении. Тревожные расстройства являются одними из самых ранних психических расстройств детского возраста [23].

Депрессия — это ментальное расстройство с преобладанием грустного настроения, сопровождающееся характерными соматическими (нарушения аппетита, сна, либидо, изменения массы тела, неприятные ощущения в теле, чувство нехватки воздуха и другие) и когнитивными симптомами (сложности с концентрацией внимания, сосредоточением), вызывающими значительное нарушение функционирования [24]. Для этого состояния также характерны снижение способности радоваться, получать удовольствие (ангедония). Обычными являются выраженная усталость, необходимость дополнительных усилий для выполнения самых простых рутинных дел. Почти всегда снижены самооценка и уверенность в себе. Часто присутствуют мысли о собственной виновности и никчемности (самообвинения и самоуничтожения).

Суицидальное поведение — сложная проблема общественного здравоохранения глобального масштаба, характеризуется заметными различиями по признакам пола, возраста, региона и социально-политических условий и по-разному связано с теми или иными факторами риска, что определяет вероятную этиологическую гетерогенность. Хотя в клинической практике не существует эффективного алгоритма прогнозирования суицида, совершенствование диагностики и изучение клинических, психологических, социологических и биологических факторов может облегчить выявление лиц с высоким риском и помочь в выборе лечения. Факторы риска самоубийства включают предыдущую попытку самоубийства и психические рас-

стройства. Самый высокий уровень смертности среди самоубийств во всем мире обусловлен депрессией. Психотерапевтическое, фармакологическое или нейромодулирующее лечение психических расстройств часто может предотвратить суицид [25].

ВЗАИМОВЛИЯНИЕ РЕСПИРАТОРНЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И КОГНИТИВНЫХ, ЭМОЦИОНАЛЬНЫХ И ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Связь респираторных аллергических заболеваний с СДВГ

Крупный систематический обзор выявил 19 исследований одномоментной регистрации СДВГ и аллергических заболеваний и 9 лонгитюдных исследований, в которых отмечались исходы СДВГ у детей, наблюдавшихся с раннего возраста по причине аллергического заболевания [26]. Данный метаанализ представил убедительные доказательства наличия связи между аллергией и СДВГ. На основании шести исследований (64 011 участников) шансы возникновения СДВГ у детей с БА по сравнению с детьми без БА составили 1,34 (95% доверительный интервал (ДИ) — 1,24–1,44). На основании трех исследований (48 550 участников) шансы развития СДВГ при АР были еще выше: отношение шансов (ОШ) — 1,52 (95% ДИ — 1,43–1,63). При этом важно, что связи каждого из аллергических заболеваний с СДВГ не зависели от наличия других аллергических заболеваний и других факторов [26].

Другой проведенный метаанализ показал, что у детей с СДВГ шансы развития БА почти в два раза выше, чем у детей в контрольных группах здоровых детей (ОШ — 1,80, 95% ДИ — 1,57–2,07; пять исследований, $n = 59\,646$ детей), тогда как в отношении частоты развития СДВГ у пациентов с АР результат соответствовал первому метаанализу (ОШ — 1,59, 95% ДИ — 1,13–2,23; пять исследований, $n = 59\,646$) [27].

В работе шведских ученых, которые провели самое крупное популяционное исследование лиц из нескольких национальных регистров Швеции, общая выборка составила 1 575 377 человек, родившихся в период с 1 января 1992 г. по 31 декабря 2006 г. [28]. Согласно результатам этой работы, БА была значимо связана с СДВГ (ОШ — 1,60, 95% ДИ — 1,57–1,63) в модели с поправкой на пол и год рождения, и эта связь оставалась значимой после одновременной корректировки для всех ковариат (пол, год рождения, сопутствующие заболевания, язык, тип семьи): ОШ — 1,45 (95% ДИ — 1,41–1,48).

Результаты крупного когортного наблюдения за американскими детьми с момента рождения на основе фиксированных в медицинской документации диагнозов показали, что скорректированный риск СДВГ при БА составляет 1,69 (95% ДИ — 1,31–2,18, $p < 0,001$), тогда как для АР риск СДВГ составляет 1,61 (95% ДИ — 1,23–2,11, $p < 0,001$) [29]. При наличии двух и более аллергических заболеваний шансы СДВГ увеличивались уже в 2,2 раза по сравнению с не страдающими аллергическими заболеваниями (ОШ — 2,20; 95% ДИ — 1,63–2,98).

Таким образом, к настоящему времени накопились убедительные данные о более высоком риске СДВГ у детей с респираторными аллергическими заболеваниями. Дети с АР по осторожной оценке (с исключением самых высоких результатов) имеют вероятность развития СДВГ на 52–59% выше, чем дети без АР, дети с БА имеют более широкий вероятностный диапазон СДВГ — на 34–69% выше, чем дети без БА. Корректировочные

процедуры демонстрируют, что эти связи независимы от возраста, пола и социально-экономических факторов, но степень риска становится несколько ниже по сравнению с некорректированными расчетами. При этом аллергические заболевания связаны не только с увеличением вероятности СДВГ, но и с большей тяжестью его симптомов [30]. Наличие нескольких аллергических заболеваний еще больше увеличивает риск СДВГ.

Связь респираторных аллергических заболеваний с расстройствами речи и другими легкими когнитивными нарушениями

Исследовательские работы, изучающие связь респираторных аллергических заболеваний с другими легкими когнитивными нарушениями пока немногочисленны.

В 2016 г. опубликованы результаты кросс-секционного исследования данных, включавшего 19 популяционных исследований в США и 337 285 детей в возрасте 2–17 лет, в котором оценивалась связь аллергических заболеваний с расстройствами речевого развития [31]. Оценки основывались на данных опросов ухаживающих за детьми лиц. В многомерных моделях, учитывающих возраст, демографические факторы, использование медицинских услуг и наличие экземы в анамнезе, с повышенными шансами расстройства речи были связаны пожизненный анамнез астмы (ОШ — 1,18; 95% ДИ — 1,04–1,34), годичный анамнез поллиноза (ОШ — 1,44; 95% ДИ — 1,28–1,62) и годичный анамнез пищевой аллергии (ОШ — 1,35; 95% ДИ — 1,13–1,62). Причем шансы речевых расстройств повышались при сочетании поллиноза и СДВГ, достигая показателя ОШ — 6,07; 95% ДИ — 4,86–7,59 (тогда как при наличии СДВГ, но без поллиноза ОШ — 4,07, 95% ДИ — 3,43–4,83).

Через несколько лет в другом исследовании анализ медицинских данных 585 551 немецкого пациента с нарушением развития речи и языка, среди которых большинство составили дети, показал, что они имеют на 74% (мальчики) и на 76% (девочки) более высокую вероятность наличия атопического дерматита, и хотя респираторные формы аллергии в этом исследовании не изучались, с учетом совпадающих тенденций по всем трем формам аллергических заболеваний в других исследованиях можно предположить и наличие связей между расстройствами речи и респираторными аллергиями в данной крупнейшей когорте [32]. Это первые исследования, свидетельствующие о высоком риске такого специфического когнитивного нарушения, как расстройство речи, у детей с аллергическими заболеваниями.

Два исследования швейцарской и немецкой когорты подтверждают высокий риск одной из форм речевого расстройства — заикания у детей с аллергическими заболеваниями. По данным одного из них, дети с поллинозом имеют наибольшие шансы на заикание (ОШ — 2,4; 95% ДИ — 1,6–3,5), по данным другого, девочки имеют большую предрасположенность по сравнению с мальчиками [32, 33].

Также опубликовано несколько работ, которые изучали связи с другими когнитивными нарушениями. В первой из них, согласно опросу 91 642 американских респондентов, дети от 2 до 5 лет с поллинозом имели высокие шансы наличия трудностей обучения со скорректированным ОШ 2,30 ($p < 0,001$), а с БА — с ОШ 2,09 ($p < 0,001$) [34]. При наличии двух и более аллергических заболеваний риск увеличивался до 2,46 ($p < 0,001$). Результаты оставались значимыми в многофакторных моделях, которые включали в себя возраст, расу / этническую принадлежность, пол, доход домохозяйства,

структуру семьи и уровень образования родителей. Наибольший интерес представляет проспективное когортное исследование в США, в котором регистрировались медицинские записи 2580 детей, наблюдавшихся с рождения, в частности учитывался конкретный код МКБ-10 «F81.X Специфические расстройства развития учебных навыков», которые подразумевают именно расстройство специфических школьных учебных навыков (дислексию, дисграфию, дискалькулию, смешанные и другие расстройства) [29]. Дети с этим кодом при одновременном отсутствии СДВГ и аутизма попадали в категорию «другие расстройства нейроразвития». При корректировке результата учитывалось возможное влияние следующих факторов: пол ребенка, масса тела ребенка при рождении, гестационный возраст при рождении, возраст ребенка при последнем посещении, возраст матери при родах, высший уровень образования матери, раса / этническая принадлежность матери, курение матери во время беременности, а также материнское ожирение и диабет. Было показано, что с учетом всех корректировок дети с другими расстройствами нейроразвития (то есть со специфическими нарушениями учебных навыков) имели более высокий по сравнению с условно здоровыми шанс на поллиноз (скорректированное ОШ — 1,35; 95% ДИ — 1,07–1,70) и на БА (скорректированное ОШ — 1,26; 95% ДИ — 1,02–1,56). Шансы на другие расстройства нейроразвития повышались при наличии двух и более аллергических заболеваний. Это — первые данные о более высокой вероятности наличия у детей с респираторными аллергическими заболеваниями речевых расстройств и других легких когнитивных нарушений.

Состояние отдельных когнитивных функций при респираторных аллергических заболеваниях

Впервые когнитивные функции при аллергических заболеваниях были изучены отечественными учеными в 2007 г.: обследованы 108 подростков с обострением круглогодичного АР с минимум трехлетним стажем заболевания и без терапии антигистаминными препаратами I поколения [35]. В результате было установлено снижение концентрации и переключения внимания на 51,5 и 20,7% соответственно, точности и объема зрительного восприятия — на 6,0 и 14,2% соответственно, объема зрительной памяти — на 27,4%, максимального темпа двигательных реакций — на 98,4%, точности тонкой координации — на 15,3%, оперативности двигательнo-координаторной деятельности — на 61,1%. В следующей работе когнитивные функции измерялись уже у детей с поллинозом в ремиссии, и было установлено, что в ремиссии 61% детей с поллинозом выполняли хотя бы один компьютеризированный когнитивный тест хуже здоровых сверстников (преимущественно страдали функции внимания, памяти и скорости сенсомоторной реакции) [36]. Причем сниженные показатели когнитивной деятельности в основном наблюдались у пациентов со стажем поллиноза более 4 лет. Также было показано, что присоединение круглогодичного АР к течению поллиноза в значительной степени депривирует когнитивную деятельность более чем у 77,7% участников.

Несколько позже в немецком исследовании у взрослых с АР было выявлено снижение скорости обработки информации как в обострении, так и в ремиссии. Кроме того, они продемонстрировали более гибкую настройку контроля внимания, что могло служить компенсаторной стратегией [37]. Результаты этих исследований высоко соотносятся с эпидемиологическими данными о связи

между аллергией и СДВГ, так как демонстрируют, что преимущественно нарушаются функции произвольного внимания и памяти, а также сенсомоторной реактивности, которые относятся к нейродинамическим когнитивным функциям и отвечают за рабочую когнитивную производительность. При этом следует отметить, что в них не изучались функции речи, мышления, чтения, письма, арифметических навыков и ряд других когнитивных функций. Таким образом, сохраняется необходимость в новых исследованиях, в которых детализируется состояние когнитивных функций при респираторных аллергических заболеваниях.

Механизмы связи между когнитивно-поведенческими расстройствами и респираторными аллергическими заболеваниями

Сопоставимые ассоциации когнитивно-поведенческих расстройств не только с респираторными, но и с кожными аллергическими заболеваниями и пищевой аллергией указывают на то, что имеются общие аллергопатологические механизмы данной связи.

Исследователи сходятся во мнении, что основой вышеперечисленных связей является тесное взаимодействие центральной нервной системой (ЦНС) и вегетативной нервной системы (ВНС) с иммунной системой и ее компонентами [38, 39].

С одной стороны, нейроны и нейроглия вырабатывают нейропептиды и нейромедиаторы, которые модулируют через нейрональную активность не только неврологические, но и иммунореактивные (иммунные клетки), эндокринные, сосудистые и другие функции [40, 41]. С другой стороны, сенсорные и вегетативные нейроны обладают рецепторами цитокинов и в ответ на выделение цитокинов иммунными клетками модулируют свою работу и выделение нейропептидов и нейромедиаторов [42]. Связь между иммунной системой и ЦНС подтверждается тем, что многие молекулы, связанные с иммунной системой, широко экспрессируются и функционируют в нервной системе, и наоборот [43]. Известно также, что тучные клетки имеются и в нервной системе [44]. Понимание тесного взаимодействия между нервной и иммунной системами приводит к заключению, что оно не только обуславливает наличие связей между неврологическими и аллергическими нарушениями, но и активно влияет на течение и аллергических, и неврологических заболеваний [40].

Имеющиеся данные экспериментальных исследований отражают вовлеченность общих нейроиммунных механизмов в когнитивные и аллергические расстройства и раскрывают те или иные нюансы. Например, сенсibilизация к белку коровьего молока у мышей, особенно при постоянном воздействии аллергена, приводила к стойкому нейровоспалению и связанным с ним поведенческим изменениям, несмотря на последующее снижение уровня аллерген-специфического иммуноглобулина и десенсибилизацию [45]. При сенсibilизации мышей к белку коровьего молока и 2-недельной диете с молочным белком наблюдались изменения подвижности и депрессивное поведение со значительно увеличенным количеством тучных клеток и уровнем гистамина в некоторых областях мозга, также отмечались экстравазальная концентрация IgG в мозге, периваскулярный астроглиоз и демиелинизация коры, что указывает на потенциальный нейронный субстрат для поведенческих изменений [44].

Таким образом, экспериментально показаны нейровоспалительные и патоморфологические измене-

ния мозга, сопряженные с аллергическими заболеваниями. Однако клинические исследования не столь информативны. Корреляция между цитокинами, СДВГ и аллергическими заболеваниями остается противоречивой, по данным немногочисленных исследований [46]. Вероятно, содержание цитокинов в общем кровяном русле в клинических исследованиях менее точно по сравнению с экспериментальными исследованиями на моделях животных отражает нейровоспаление и структурно-анатомические особенности непосредственно в мозговой ткани.

Среди отдельных этиопатогенетических факторов, участвующих в коморбидности когнитивно-эмоционально-поведенческих расстройств и аллергических заболеваний, также рассматривают нарушение сна; острый и хронический стресс; дисбиоз микробиома; митохондриальную дисфункцию; материнский стресс, тревогу и депрессию; западную диету, состоящую из рафинированных злаков, с высоким содержанием жиров и сахара; а также воздействие содержащихся во внешней среде токсичных металлов [8].

На основании результатов отдельных исследований можно предположить, что развитие нейроиммуновоспалительных и стрессовых звеньев патогенеза может быть генетически детерминировано [47, 48]. Также предполагается, что упомянутые выше этиологические факторы окружающей среды и стрессовые расстройства могут именно через эпигенетические механизмы реализовывать одномоментное развитие нейрокогнитивных и аллергических расстройств [8].

В связи с когнитивно-поведенческими нарушениями, помимо вышеперечисленных общеаллергических этиопатогенетических факторов, определяются и частные факторы, связанные с отдельными формами респираторной аллергопатологии. Для БА специфическим механизмом считается ее вовлеченность в патологию стрессового реагирования. Причем рассматривается именно вариант, когда ассоциированное с когнитивно-поведенческой патологией (СДВГ) стрессовое расстройство провоцирует или усугубляет БА. Специфический для БА стрессовый механизм основывается прежде всего на иннервации гладкомышечных клеток бронхов симпатическими и парасимпатическими нервами ВНС [49], а также на вовлеченности ВНС в регуляции местного воспаления, согласно последним данным [50, 51].

Специфика связей когнитивно-поведенческих нарушений с АР, по мнению авторов, может быть обусловлена тем, что слизистая оболочка носа является самым первым органом, который сталкивается с аэроаллергенами и настроен на реактивный ответ. При этом основные звенья реагирования (водянистые выделения из подслизистых желез, зуд, чихание, заложенность носа) реализуются через волокна сенсорных, вегетативных и двигательных нейронов, что является основой вовлеченности нервной системы в этот процесс. При потере контроля возникает феномен нейронной гиперреактивности. Постулируется, что это нарушение регуляции играет решающую роль в клиническом проявлении назальных симптомов [52]. Именно на модели слизистой оболочки носа наиболее демонстративны двусторонние нейроиммунные и нейровоспалительные связи.

Связь респираторных аллергических заболеваний с расстройствами аутистического спектра

РАС характеризуются стойким дефицитом социального общения и взаимодействия и одновременно пат-

тернами ограниченного, повторяющегося поведения [24, 25]. Они представляют собой широковариативные по общей тяжести и социальной адаптации состояния. До настоящего времени данные о связи РАС и аллергии противоречивы и неоднозначны, что, по-видимому, объясняется значительной этиологической (и патогенетической, вероятно) гетерогенностью расстройства. Предполагается, что вариабельность популяции и дизайна исследования, а также наличие других факторов риска, действующих как вмешивающиеся факторы, способствуют противоречивым результатам. Тем не менее, в ряде исследований показано, что частота встречаемости аллергических болезней у пациентов с РАС выше, чем в популяции в целом, однако выявление аллергии у таких пациентов представляет известные трудности, связанные с их особенностями коммуникации — от полного отсутствия речи до сложностей поддержания диалога, затруднений при ответе на поставленные врачом вопросы [24, 25, 51–54]. Указанные особенности в некоторых случаях не позволяют сразу определить характерные для респираторных аллергических заболеваний жалобы, что может обуславливать необходимость проведения расширенной лабораторной диагностики.

В настоящее время существует предположение, что для людей с РАС более характерной является пищевая аллергия, но требуются дополнительные исследования, чтобы утверждать это. В исследовании 2018 г. G. Хи и соавт. наблюдали значительную положительную связь между РАС и кожной, респираторной и пищевой аллергией среди детей в Соединенных Штатах, причем пищевая аллергия показала самую сильную ассоциацию с аутизмом [55]. Коморбидность пищевой аллергии и РАС подтверждается результатами исследования «Риск детского аутизма, вызванного генетикой и окружающей средой» (CHARGE), в котором сравнивался профиль аллергии 560 детей с РАС и 391 ребенка без аутизма и также была отмечена более высокая распространенность пищевой аллергии в группе детей с РАС [53]. Крупное перекрестное исследование, проведенное в США с участием 77 951 ребенка, представило доказательства взаимосвязи между РАС и аллергией, причем, по результатам исследования, распространенность астмы была на 35% выше у детей с РАС [54].

Многие исследователи сходятся в одном: нарушение регуляции иммунитета и воспаление являются типичными признаками как аллергических нарушений, так и нарушений нейроразвития, включая РАС, что указывает на конвергентную патофизиологию [8]. Эпидемиологические исследования представили убедительные доказательства связи между аллергией и расстройствами нейроразвития. Возможные факторы, влияющие на развитие этих расстройств, включают в себя депрессию и тревогу матери, гестационный сахарный диабет, аллергический статус матери, диету, воздействие загрязнителей окружающей среды, изменения микробиома и нарушения сна, возникающие в раннем возрасте. Кроме того, помимо воспаления, эпигенетика, экспрессия генов и митохондриальная дисфункция оказались возможными механизмами, лежащими в основе патогенеза этих состояний [8]. Дальнейшие исследования общих факторов и возможных механизмов могут позволить не только прояснить связь между аллергией и нарушениями нейроразвития, но и получить новые возможности терапии указанных расстройств.

Связь респираторных аллергических заболеваний с тревожными расстройствами, депрессией и суицидальным поведением

Значительное количество исследований подтверждает наличие связи между аллергией и тревожно-депрессивными расстройствами. В метаанализе и систематическом обзоре J. Rodrigues и соавт. (2021) оценивался риск развития депрессии и тревоги у пациентов с АР с включением в анализ 24 исследований, из них 12 представляли ОШ на основе моделей многовариантной регрессии. В результате было показано, что АР был связан с более высоким риском депрессии и тревоги [56].

В шведском исследовании изучались ассоциации между астмой, аллергией и эмоциональными расстройствами у детей дошкольного возраста (3–5 лет). Были включены 4649 детей. Авторы сделали вывод, что дети дошкольного возраста с астмой и пищевой аллергией или непереносимостью подвергаются риску возникновения сопутствующих проблем с психическим здоровьем (в первую очередь эмоциональных расстройств) [57].

В масштабном исследовании 2023 г. были представлены данные онлайн-опроса о рискованном поведении молодежи (KYRBS) среди 1 067 169 южнокорейских подростков среднего и старшего школьного возраста в период с 2005 по 2021 г. [58]. Были определены 2 подгруппы: 299 468 человек с АР и 767 701 — без проявлений атопии. Подростков спрашивали, переживают ли они отчаяние, суицидальные мысли, были ли попытки самоубийства. Оказалось, что подростки с АР чаще испытывали отчаяние (скорректированное ОШ — 1,16; 95% ДИ — 1,15–1,17), суицидальные мысли (скорректированное ОШ — 1,12; 95% ДИ — 1,11–1,13) и предпринимали попытки самоубийства (скорректированное ОШ — 1,13; 95% ДИ — 1,10–1,15). В заключение авторы делают вывод о необходимости будущих исследований, посвященных изучению причин значимой ассоциации АР с отчаянием, суицидальными мыслями и попытками самоубийства, с целью разработки стратегий предотвращения самоубийств, а также улучшения общего психического здоровья подростков.

В настоящее время наибольшее распространение получила концепция возникновения суицидального поведения, предполагающая взаимодействие между нейробиологической уязвимостью и триггерами [59] (стресс-диатезная модель). Утверждается, что у predisposed человека психологический или биопсихологический стрессор приводит к увеличению риска самоубийства посредством таких механизмов, как провоцирование или ухудшение психического заболевания, что в итоге и запускает суицидальное поведение. Весь комплекс взаимодействий между поддерживающими (семья, друзья, религия) и сдерживающими факторами (например, несовершеннолетние дети), наличием средств осуществления суицида (например, яда, огнестрельного оружия), а также наличием или отсутствием адекватных социальных и медицинских услуг может влиять на суицидальный риск и поведение, повышая или снижая вероятность самоубийства. Высказывалось предположение, что значительное увеличение воздействия аэроаллергенов, особенно у лиц, сенсibilизированных к аллергенам (пациенты с АР и/или БА), может также представлять собой стрессовый фактор окружающей среды, который, в свою очередь, может привести к реализации суицидального поведения под действием биологических и психологических факторов [60–62].

Показано, что у здоровых с медицинской точки зрения пациентов с депрессией и тревогой часто наблю-

даются повышенные уровни нейровоспалительных маркеров, которые также наблюдаются при АР. Так, сообщается о повышении уровня IL (интерлейкина) -6 [63–65], IL-1 β и фактора некроза опухоли (tumor necrosis factor; TNF) [66]. Метаанализ, включивший 24 исследования, показал значительно более высокие концентрации провоспалительных цитокинов TNF и IL-6 у пациентов с депрессией по сравнению с контрольной группой [67]. В другом систематическом обзоре была продемонстрирована связь между воспалительными биомаркерами IL-1, IL-6 и С-реактивным белком и депрессией [68]. Некоторые из этих иммунных нарушений могут нивелироваться на фоне психофармакотерапии депрессии и тревоги [69, 70].

В то же время принимаются во внимание и психологические стрессоры в форме реакции на болезнь, на симптомы аллергии и связанные с этим ограничения, ощущения и переживания.

В свою очередь, вызванные стрессом изменения в иммунной системе, которые приводят к нейровоспалению и последующим изменениям в мозге, были предложены в качестве возможных нейробиологических субстратов тревожных расстройств. Тревожные и депрессивные расстройства часто связаны с хроническим стрессом. Кроме того, сообщается, что хронический стресс приводит к нарушению работы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и нарушению вегетативной нервной системы, что, в свою очередь, может вызывать системные провоспалительные состояния. Предварительные данные свидетельствовали о том, что тревожные расстройства также могут быть связаны с усилением воспаления. Системное воспаление способно вовлекать ЦНС и повышать уровень провоспалительных цитокинов, которые, как было показано, вызывают прямые и косвенные нейротоксические эффекты, тем самым запуская порочный круг, в том числе и в отношении аллергии. Широко известно, что префронтальные и лимбические структуры подвержены влиянию нейровоспалительных состояний. В соответствии с этими данными, различные нейровизуализационные исследования депрессии, панического расстройства, агорафобии и генерализованного тревожного расстройства показывают изменения в структуре, функции и связности префронтальных и лимбических структур [61].

Показано, что провоспалительные цитокины взаимодействуют со многими патофизиологическими доменами, которые характеризуют депрессию и тревогу, включая метаболизм нейротрансмиттеров, нейроэндокринную функцию, синаптическую пластичность и поведение. Стресс, который может спровоцировать депрессию, также может способствовать воспалительным реакциям, воздействуя на симпатические и парасимпатические пути нервной системы. Наконец, высказывается предположение, что депрессия может быть поведенческим побочным продуктом ранних адаптивных преимуществ, обеспечиваемых генами, способствующими воспалению. Полученные результаты определили разработку новой стратегии лечения депрессии и тревожных расстройств путем воздействия на провоспалительные цитокины и их сигнальные пути [71].

В экспериментальных исследованиях воспроизводилось взаимодействие между АР/атопией и суррогатными маркерами аллергенов, такими как сезон наибольшей нагрузки аэроаллергенами (пыльца) или измеренное количество пыльцы, которые связаны с запуском пиков АР, выбросом воспалительных цитокинов, а также с суицидальными мыслями и поведением. Так, исследова-

ния сезонности самоубийств связывают весенний пик суицидов [72] во всем мире [73] с сезонной (весенней) декомпенсацией расстройств настроения. Однако оказалось, что сезонность суицидальной активности перекрывается с обострением АР и воздействием аэроаллергенов, в частности атмосферной пыльцы. Так, самоубийства среди лиц без каких-либо атопических расстройств имели равномерное сезонное распределение в течение года [74].

Высказывается гипотеза, что через иммунные медиаторы в верхних дыхательных путях, достигающие мозга и влияющие на модуляцию суицидального поведения, воздействие аллергенов и сезонный ринит приводят к сезонному обострению суицидального риска. Для подтверждения гипотезы о потенциальной прогностической связи между воздействием атмосферной пыльцы деревьев на уязвимых людей и суицидальным поведением финскими учеными был проведен анализ 13-летней базы данных всех самоубийств в Финляндии. Было продемонстрировано, что пациенты с атопией, получающие стационарное лечение, умирали в результате самоубийства (72%) чаще весной и летом, когда количество пыльцы самое высокое, по сравнению с лицами, не страдающими атопией [74].

В первом популяционном исследовании смерти в результате самоубийства и воздействия аллергена была подтверждена связь между количеством пыльцы и самоубийствами, которая оставалась значимой после поправки на другие факторы окружающей среды. Таким образом, в научных исследованиях подтверждается связь суицидальных мыслей и аллергии, в том числе после поправок на возраст, пол, расу, курение и другие факторы [75].

Исследования показали, что макромолекулы окружающей среды с воспалительным потенциалом, а также образующиеся на периферии эндогенные воспалительные молекулы способны достигать мозга различными путями, причем критическим этапом является прохождение через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). В моделях на животных продемонстрировано, что пептиды [76] и интерлейкины [77] могут перемещаться из носа в мозг по тройничному или обонятельному путям [78, 79], минуя ГЭБ. Обзор имеющихся данных позволяет предположить, что потенциальные нейроиммунные механизмы лежат в основе связи между периферическим воспалением и психическими симптомами [80]. Предполагается, что, в частности, при АР нейровоспаление может быть опосредовано прохождением молекулярных и клеточных медиаторов воспаления из полости носа в мозг, хотя точный механизм еще предстоит объяснить [81]. Причинная связь может быть биологически обусловленной, о чем можно судить по обнаруженным сходным цитокин-опосредованным нейровоспалительным процессам при депрессии/тревоге и аллергии.

Таким образом, есть вероятность, что патогенетические пути включают как индукцию воспаления депрессией/тревогой, так и реализацию депрессии вследствие воспаления или двунаправленные влияния, поскольку и аллергия, и тревожно-депрессивные расстройства связаны с активацией воспалительных путей с участием аналогичных медиаторов.

С учетом используемых для лечения аллергических заболеваний препаратов важно отметить, что циркулирующие при депрессии/тревоге цитокины также могут приводить к увеличению выработки глюкокортикоидов и дисфункции рецепторов в стрессовых ситуациях [82, 83]. Некоторые цитокины (например, IL-1 β , IL-2, уровень

которых часто повышается у пациентов с аллергией, в частности с АР [84]) могут индуцировать экспрессию фермента ЦНС индоламин-2,3-диоксигеназы [85], который, в свою очередь, способствует выработке кинуренина из триптофана. Роль кинуренинового пути в настоящее время рассматривается как ведущая в патогенезе депрессии и суицидального поведения, что связывается с нейротоксической, глутаматергической и, возможно, серотонинергической дисрегуляцией в ЦНС [86–88]. Периферическая иммунная активация способна регулировать экспрессию провоспалительных цитокинов, активацию микроглии и выработку нейротоксических веществ, таких как метаболиты кинуренина [89]. Таким образом, возможно, что цитокины, высвобождаемые во время аллергии, могут иметь сходные нейроповеденческие эффекты, приводящие к провоцированию или сохранению психических и поведенческих проблем, в особенности тревоги и депрессии [90,91].

Исследованиями установлено, что БА и АР повышают риск развития тревоги и депрессии у пациентов, связаны с возникновением суицидального поведения. Соблюдение принципов персонализированного подхода и включение в процесс оказания медицинской помощи таким пациентам специалиста в сфере психического здоровья — для комплексной оценки состояния, выбора терапии и тактики дальнейшего наблюдения — обеспечат достижение наилучшего результата лечения для конкретного пациента.

Предотвращение суицидального поведения с помощью немедленных мер безопасности, таких как своевременное выявление, госпитализация, устранение доступа к смертоносным средствам (яды, оружие), адекватное и быстрое лечение основного психического состояния и психосоциальная стабилизация, остаются краеугольным камнем терапевтических подходов к управлению риском самоубийства.

ЛЕЧЕНИЕ РЕСПИРАТОРНЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И АССОЦИИРОВАННЫЕ НЕЙРОПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

Важным элементом лечения АР является ограничение воздействия вовлеченных в процесс аллергенов. Этого можно достичь, физически удалив аллерген из помещения (например, путем частого использования HEPA-фильтров для уборки жилых помещений и рабочих мест) или избегая мест, где возможно воздействие аллергена (т.е. избегая прогулок в сезон пыления ветроопыляемых растений). Такие вмешательства могут усугубить академические и профессиональные ограничения и привести к снижению социального взаимодействия. Это может способствовать снижению качества жизни и ухудшению настроения. Более того, поскольку изоляция является фактором, способствующим суициду, а доступ к социальным сетям — защитным фактором, это может еще больше увеличить риск самоубийства. На данный момент остается неясным, в какой степени виртуальное общение скорректирует социальную изоляцию в контексте активного предотвращения сезонного воздействия аллергенов. Более того, вмешательства по предотвращению аллергенов имеют ограниченную эффективность, что обуславливает необходимость фармакотерапии [61].

Оценки влияния лекарственной терапии аллергии на развитие нейropsychических (ментальных) расстройств противоречивы и требуют дальнейшего изучения, что вполне объяснимо — с учетом тесных патогенетических связей аллергии и ментальных нарушений.

Фармакоэкоэпидемиологические данные позволяют предположить, что ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) могут быть связаны с более низким риском самоубийства, в отличие от несколько повышенного риска при использовании антигистаминных препаратов II поколения [92]. Однако проведенные исследования содержат слишком высокий потенциал систематической ошибки, чтобы делать окончательные клинические выводы на основе этих данных. Кортикостероиды системного действия связаны с депрессией, а также маниакальными состояниями и психозом [93]. Необходимы крупномасштабные, предпочтительно продольные фармакоэпидемиологические исследования для подтверждения или опровержения этих результатов и в конечном итоге — клинические исследования для сравнения использования интраназальных глюкокортикоидов с антигистаминными препаратами II поколения у пациентов с депрессией и, возможно, суицидальными мыслями.

Опрос о симптомах указанных состояний и дальнейший мониторинг на фоне терапии важны при инициировании системного применения кортикостероидов. При назначении кортикоидов пациенту с установленным психическим диагнозом могут потребоваться увеличение доз антидепрессантов, стабилизаторов настроения и антипсихотиков или включение дополнительных лекарственных средств.

Антигистаминные препараты могут потенцировать действие большинства психотропных препаратов, в одних случаях оказывая благоприятное (лечение бессонницы, усиление анксиолитического действия), в других — негативное воздействие (усиление сонливости, повышающее риск несчастных случаев). Бессонница, присутствующая у многих пациентов во время обострения аллергии и у пациентов с расстройствами настроения, усугубляющая депрессию, является целью лечения, которой можно достигнуть быстрее, чем уменьшения депрессивных симптомов.

Системные деконгестанты с альфа-адренергическим агонистическим механизмом действия могут спровоцировать гипоманию или манию, а также усугубить бессонницу и тревогу у некоторых пациентов [61].

Стимуляторы (группа препаратов, используемая для лечения СДВГ), а также антидепрессанты трициклические и группы селективных ингибиторов обратного захвата норадреналина и серотонина могут оказывать аддитивное действие с деконгестантами, повышая их аритмогенный потенциал [61].

В 2008 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) выпустило предупреждение о нейropsychиатрических побочных эффектах монтелукаста, основываясь на информации, полученной в постмаркетинговых наблюдениях и не выявленной в процессе клинических исследований [94]. Для изучения влияния монтелукаста было проведено экспериментальное исследование на модели БА у мышей с индуцированным овальбумином (OVA) депрессивноподобным поведением [95]. Депрессивноподобное поведение оценивалось с помощью тестов принудительного плавания, а двигательная активность оценивалась с помощью тестов в открытом поле. В конце исследования измеряли концентрацию монтелукаста в плазме и гистологически исследовали развитие астмы и эффект лечения монтелукастом. Было показано, что степень воспаления, которая увеличилась у OVA-мышей, снизилась при лечении монтелукастом. Также уменьшалось время неподвижности мышей при лечении монтелукастом. Введение монтелукаста

мышам из группы контроля не изменило время неподвижности. Таким образом, не обнаружено связи между лечением монтелукастом и депрессией. Более того, длительное введение монтелукаста мышам, не страдавшим астмой, не увеличивало время неподвижности. Результаты показывают, что хроническое лечение монтелукастом не связано с депрессивным поведением.

Исследование метаболизма монтелукаста, проведенное с использованием систем *in vitro* — модели эмбриональных клеток, обогащенных нейронами, и *in vivo* — модели мышей, позволило подтвердить его способность взаимодействовать с глутатионом с образованием конъюгата монтелукаст-глутатион [96]. Монтелукаст взаимодействует с системой детоксикации глутатиона в мозге, он также способен воздействовать на регуляцию различных нейротрансмиттерных и нейростероидных путей, в частности тех, которые участвуют в регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, а также влиять на митохондриальные функции в нейрональных клетках. Согласно результатам ряда исследований, установлено, что при обострении БА потребность организма в глутатионе возрастает, одним из субстратов для образования глутатиона является глутамат (глутаминовая кислота), который выступает важным участником нейротрансмиттерной сети, поэтому изменения его концентрации в организме могут приводить к манифестации различных клинических симптомов и состояний, в том числе прогрессированию некоторых нервно-психических расстройств, таких как депрессия, тревога и стресс [96]. Было высказано предположение, что педиатрические пациенты могут быть в большей степени подвержены риску развития нежелательных явлений (НЯ) на фоне терапии антагонистами лейкотриеновых рецепторов (АЛТР), что может быть связано с тем, что их нервная ткань находится на стадии активного созревания. Однако эти данные получены *in vitro* и все еще не находят подтверждения в клинических исследованиях.

Масштабное ретроспективное изучение историй болезни 11 840 взрослых пациентов, проведенное в США, установило, что начало применения монтелукаста достоверно не ассоциировано с повышенным риском развития нежелательных нейropsychических расстройств, включая депрессию [94].

Исследование НЯ терапии АЛТР в отношении БА и АР, проведенное в Южной Корее, выявило, что наиболее были подвержены риску пациенты женского пола в возрасте от 19 до 64 лет, среди которых регистрировались такие нежелательные реакции, как бессонница, головная боль и тремор, значительно реже выявлялись депрессия, тревожность, устрашающие сновидения, раздражительность и возбуждение [97].

В систематическом обзоре C.W.H. Lo и соавт. (2023), оценивающем влияние монтелукаста на развитие НЯ у пациентов с БА, были проанализированы результаты 59 исследований (21 исследование фармаконадзора, 4 обзора 172 рандомизированных контролируемых исследований, 20 наблюдательных исследований, 10 сообщений о случаях НЯ и 4 серии случаев). Было установлено, что монтелукаст не ассоциирован с событиями, связанными с суицидом и депрессией, у пациентов с астмой [98]. Пожилые люди могут быть особенно восприимчивы к тревоге и нарушениям сна, необходимо с особой внимательностью отслеживать указанные НЯ в этой группе пациентов для оказания своевременной помощи и поддержки.

В исследование R.L. Yu и соавт. (2023) были включены дети с АР ($n = 27$, средний возраст $7,4 \pm 2,9$ года), которые

на протяжении $3,6 \pm 1,9$ года получали терапию СДВГ без особенного эффекта. Поскольку ранее, как отмечали авторы исследования, было продемонстрировано, что АР коррелирует с тиком и СДВГ, ученые поставили для себя цель оценить эффективность лечения АР у детей, у которых ранее были диагностированы тики или СДВГ, но которые не реагировали на поведенческое или медикаментозное лечение этих нейропсихических нарушений. Через 2–6 мес систематического лечения АР (мометазон назальный спрей, монтелукаст, цетиризин) у 27 детей с СДВГ было отмечено снижение не только выраженности симптомов АР, но и проявлений СДВГ (все $p < 0,001$). Далее в течение среднего периода наблюдения $2,4 \pm 1,1$ года (0,5–5 лет) не было зарегистрировано ни одного рецидива симптомов СДВГ [99].

Как было показано выше, коморбидность аллергии и депрессии может быть обусловлена схожестью патогенетических механизмов, и в реальной клинической практике у пациента могут часто встречаться оба расстройства. В таком случае становится важным своевременное установление коморбидного депрессивного расстройства — как в целях его лечения, так и во избежание дискредитации использования монтелукаста, если симптомы депрессии будут выявлены уже в процессе терапии и ошибочно приняты за НЯ. В этой связи еще одним важным аспектом является высокая вероятность совместного назначения антидепрессантов и монтелукаста, что требует проведения дополнительных исследований.

Так, в исследовании Н. Chung и соавт. (2023) изучалось влияние монтелукаста на эффективность терапии антидепрессантами. Наблюдались пациенты с БА и диагностированной депрессией. В ходе наблюдения были выделены 2 подгруппы: пациенты, получавшие антидепрессанты до старта монтелукаста, и те, кто начал терапию на фоне приема АЛТР и ИГКС. Результаты выявили неэффективность антидепрессантов у 21,3% (628/2943) и 22,3% (2044/9166) пациентов, получавших монтелукаст и ИГКС соответственно. Относительный риск в скорректированном анализе составил 0,98 (95% ДИ — 0,90–1,07). Рецидив депрессии наблюдался у 24,4% (288/1182) и 22,4% (3027/13 491) пациентов, начавших лечение монтелукастом в сравнении с ИГКС соответственно. Относительный риск в скорректированных анализах составил 1,08 (95% ДИ — 0,96–1,20) в течение 6 мес и 1,50 (95% ДИ — 1,16–1,93) в течение 45 дней. Был сделан вывод, что при назначении антидепрессантов прекращение терапии монтелукастом не требуется. Однако данные о возможном повышении относительного риска рецидива депрессии после начала применения АЛТР требуют дополнительного изучения у пациентов с БА и ранее диагностированной депрессией [100].

В крупномасштабном исследовании V. Sansing-Foster и соавт. (2021) [101], дополнительно проведенном в рамках анализа [102] баз данных Sentinel System под эгидой FDA, было показано, что на фоне применения монтелукаста у пациентов 6 лет и старше, страдавших БА ($n = 457\,377$) и получавших монтелукаст, по сравнению с пациентами, лечившимися ИГКС ($n = 457\,377$), не отмечалось повышения риска госпитализации по причине депрессивных расстройств и риска причинения вреда собственному здоровью. При этом наблюдалось небольшое снижение риска развития депрессивных расстройств, не требующих госпитализации пациентов [101].

Таким образом, в настоящее время не доказана связь между приемом монтелукаста, развитием депрессии и суицидальным поведением.

Один из самых интригующих вопросов все еще остается актуальным: обусловлена ли связь между суицидальным поведением и воздействием аллергена / аллергии психологическими симптомами заболевания, дискомфортом, приемом лекарств от ринита, или это биологическая связь, сопряженная с медиаторами воспаления, достигающими мозга? Многие исследователи склоняются в пользу последнего. Во-первых, подчеркивается увеличение экспрессии генов цитокинов, связанных с аллергией, в префронтальной коре людей, умерших в результате самоубийства, по сравнению с теми, кто умер по другим причинам [103]. Во-вторых, у грызунов выявляются повышенная экспрессия аналогичных профилей цитокинов в префронтальной коре, усиление тревожноподобного (но не депрессивноподобного) поведения и нарушение социальных взаимодействий в результате сенсibilизации и воздействия аллергенов [104]. В-третьих, в фармако-экологическом исследовании показано, что интраназальные кортикостероиды, которые, как известно, уменьшают количество молекулярных медиаторов воспаления при АР; были связаны со значительно более низким уровнем самоубийств, эффект не наблюдался при использовании антигистаминных препаратов II поколения, которые одинаково эффективны в отношении симптомов, но не влияют на молекулярные медиаторы воспаления при АР. Это говорит о том, что связь между воспалением верхних дыхательных путей и суицидальными наклонностями является не только психологической [91].

Для предотвращения развития НЯ в процессе лечения респираторных аллергических заболеваний считаем необходимым введение в клиническую практику оценки нейроразвития ребенка с целью выявления сопутствующих нарушений, а также расспроса о симптомах депрессии и суицидальных мыслях [105] (при начале или возобновлении терапии).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нервная и иммунная системы взаимосвязаны регуляциями не только центрального, но и местного уровня, что предопределяет сопряженность аллергических и нейropsychических заболеваний, дебютирующих в детском возрасте. Несмотря на очевидность данного факта, связь между этими заболеваниями относительно недавно попала в фокус исследовательских интересов. Актуальность проблемы обусловлена влиянием сопутствующих аллергических и нейropsychических состояний на течение этих заболеваний и возможностями совершенствования лечебно-профилактической помощи, которые открываются с появлением новых данных. Уже показана и становится признанной связь респираторных аллергических заболеваний с СДВГ, появились первые работы о связи с речевыми и другими когнитивными нарушениями, активно изучаются ассоциации с депрессиями, суицидальным поведением, тревожными расстройствами и аутизмом. Более того, авторы полагают, что в настоящее время идет полная смена парадигмы представлений об этих процессах с переходом от признания «коморбидности аллергии и нейropsychических болезней» на концепцию единого нейроиммунного воспаления, проявляющегося и аллергией, и нейropsychическими заболеваниями (мультиморбидность). Разные модели реализации нейровоспаления, очевидно, будут описаны в ближайшем будущем.

Оценки влияния лекарственной терапии аллергии на развитие нейropsychических (ментальных) расстройств противоречивы и требуют дальнейшего изучения. В настоящее время не доказана связь между

приемом монтелукаста и развитием депрессии, а также суицидального поведения.

С учетом вышеизложенного представляется важным формирование полипрофессиональной команды ведения пациентов с аллергией с включением медицинских специалистов в области психического здоровья (психиатров, психотерапевтов, психологов). Проведение оценки сопутствующих расстройств нейроразвития (СДВГ, РАС), психических нарушений (тревоги, депрессии, суицидального поведения) у детей с респираторными аллергическими заболеваниями является необходимым условием эффективной терапии и благоприятного прогноза лечения.

В соответствии с реализацией современной модели организации медицинской помощи необходимо внедрение персонализированного полипрофессионального подхода к ведению пациентов детского возраста с респираторными аллергическими заболеваниями.

ВКЛАД АВТОРОВ

Н.В. Устинова — постановка проблемы, разработка концепции статьи, критический анализ литературы, описание результатов и формирование выводов исследования.

Г.А. Каркашадзе — постановка проблемы, разработка концепции статьи, критический анализ литературы, описание результатов и формирование выводов исследования.

Л.С. Намазова-Баранова — постановка проблемы, разработка концепции статьи, формирование выводов исследования.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

Natalia V. Ustinova — target setting, development of the concept of the article, critical analysis of the literature, description of the results and formation of conclusions of the study.

George A. Karkashadze — target setting, development of the concept of the article, critical analysis of the literature, description of the results and formation of conclusions of the study.

Leyla S. Namazova-Baranova — target setting, development of the concept of the article, critical analysis of the literature, formation of conclusions of the study.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

При поддержке Organon.

FINANCING SOURCE

With the support of Organon.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Н.В. Устинова — чтение лекций для фармацевтических компаний Sanofi, Organon.

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний «Пьер Фабр», Genzyme Europe B.V., ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», Bionorica, Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc / ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С.А.» / «Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия).

Г.А. Каркашадзе — чтение лекций для фармацевтических компаний Sanofi, Герофарм, Opella healthcare, Материа Медика, Organon, Сотекс.

DISCLOSURE OF INTERESTS

Natalia V. Ustinova — lectures for pharmaceutical companies Sanofi, Organon.

George A. Karkashadze — receiving research grants from pharmaceutical companies Pierre Fabre, Genzyme Europe B.V., LLC AstraZeneca Pharmaceuticals, Gilead /

PRA Pharmaceutical Research Associates CAS, Bionorica, Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc / LLC PPD Development (Smolensk), Stallergen S.A. / Quintiles GmbH (Austria).

Leyla S. Namazova-Baranova — lectures for pharmaceutical companies Sanofi, Geropharm, Opella healthcare, Materia Medica, Organon, Sotex.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Baena-Cagnani CE. The global burden of asthma and allergic diseases: the challenge for the new century. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2001;1(4):297–298. doi: <https://doi.org/10.1007/s11882-001-0037-z>
2. Gupta R, Sheikh A, Strachan DP, Anderson HR. Burden of allergic disease in the UK: secondary analyses of national databases. *Clin Exp Allergy.* 2004;34(4):520–526. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2004.1935.x>
3. Soloshenko M, Vishneva E, Efendieva K, Namazova-Baranova L. The prevalence of allergic pathology in schoolchildren in the Russian Federation. *Allergy.* 2023;78(S111):573. doi: <https://doi.org/10.1111/all.15616>
4. Matza LS, Paramore C, Prasad M. A review of the economic burden of ADHD. *Cost Eff Resour Alloc.* 2005;3:5. doi: <https://doi.org/10.1186/1478-7547-3-5>
5. Каркашадзе Г.А., Маслова О.И., Намазова-Баранова Л.С. Актуальные проблемы диагностики и лечения легких когнитивных нарушений у детей // *Педиатрическая фармакология.* — 2011. — Т. 8. — № 5. — С. 37–41. [Karkashadze G, Maslova O, Namazova-Baranova L. Current Problems of Diagnosis and Treatment of Mild Cognitive Impairments in Children. *Pediatric pharmacology*. 2011;8(5):37–41. (In Russ).]
6. Calderón MA, Kleine-Tebbe J, Linneberg A, et al. House Dust Mite Respiratory Allergy: An Overview of Current Therapeutic Strategies. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(6):843–855. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.06.019>
7. Bantz SK, Zhu Z, Zheng T. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *J Clin Cell Immunol.* 2014;5(2):202. doi: <https://doi.org/10.4172/2155-9899.1000202>
8. Spergel JM. Atopic march: link to upper airways. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005;5(1):17–21. doi: <https://doi.org/10.1097/00130832-200502000-00005>
9. Saunes M, Øien T, Dotterud CK, et al. Early eczema and the risk of childhood asthma: a prospective, population-based study. *BMC Pediatr.* 2012;12:168. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2431-12-168>
10. Leynaert B, Neukirch C, Kony S, et al. Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(1):86–93. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.10.010>
11. Rowe AH. Allergic toxemia and migraine due to food allergy: report of cases. *Cal West Med.* 1930;33(5):785–793. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.10.010>
12. Butler A, Van Lieshout RJ, Lipman EL, et al. Mental disorder in children with physical conditions: a pilot study. *BMJ Open.* 2018;8(1):e019011. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019011>
13. Hammer-Helmich L, Linneberg A, Obel C, et al. Mental health associations with eczema, asthma and hay fever in children: a cross-sectional survey. *BMJ Open.* 2016;6(10):e012637. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012637>
14. Sztain DM, Lane WG. Examination of the comorbidity of mental illness and somatic conditions in hospitalized children in the United States using the kids' inpatient database, 2009. *Hospital Pediatr.* 2016;6(3):126–134. doi: <https://doi.org/10.1542/hpeds.2015-0117>
15. Ferro MA, Van Lieshout RJ, Scott JG, et al. Condition-specific associations of symptoms of depression and anxiety in adolescents and young adults with asthma and food allergy. *J Asthma.* 2016;53(3):282–288. doi: <https://doi.org/10.3109/02770903.2015.1104694>
16. Каркашадзе Г.А., Гогберашвили Т.Ю., Константиныди Т.А. и др. Одномоментное популяционное исследование распространен-

ORCID

Н.В. Устинова

<https://orcid.org/0000-0002-3167-082X>

Г.А. Каркашадзе

<https://orcid.org/0000-0002-8540-3858>

Л.С. Намазова-Баранова

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

- ности легких когнитивных нарушений у детей среднего школьного возраста // *Вестник Российской академии медицинских наук.* — 2023. — Т. 78. — № 4. — С. 329–347. — doi: <https://doi.org/10.15690/vramn12460> [Karkashadze GA, Gogberashvili TY, Konstantinidi TA, et al. A single-stage population-based study of the prevalence of mild cognitive impairment in children of secondary school age. *Annals of the Russian academy of medical sciences.* 2023;78(4):329–347. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vramn12460>]
17. Margari L, Buttiglione M, Craig F, et al. Neuropsychopathological comorbidities in learning disorders. *BMC Neurol.* 2013;13:198. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-198>
18. Flapper BC, Schoemaker MM. Developmental coordination disorder in children with specific language impairment: comorbidity and impact on quality of life. *Res Dev Disabil.* 2013;34(2):756–763. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2012.10.014>
19. Tsui KW, Lai KY, Lee MM, et al. Prevalence of motor problems in children with attention deficit hyperactivity disorder in Hong Kong. *Hong Kong Med J.* 2016;22(2):98–105. doi: <https://doi.org/10.12809/hkmj154591>
20. Tosto MG, Momi SK, Asherson P, et al. A systematic review of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and mathematical ability: current findings and future implications. *BMC Med.* 2015;13:204. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0414-4>
21. Расстройства аутистического спектра: клинические рекомендации. Минздрав России; 2020. [*Rasstroistva avtisticheskogo spektra*: Clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. (In Russ).] Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/594_1. Ссылка активна на 20.03.2024.
22. Устинова Н.В., Намазова-Баранова Л.С. Роль педиатра в раннем определении риска развития, диагностике и медицинском сопровождении детей с расстройствами аутистического спектра // *Вопросы современной педиатрии.* — 2021. — Т. 20. — № 2. — С. 116–121. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i2.2255> [Ustinova NV, Namazova-Baranova LS. Role of Pediatrician in Early Risk Evaluation, Diagnosis and Management of Children with Autism Spectrum Disorders. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2021;20(2):116–121. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i2.2255>]
23. Penninx BW, Pine DS, Holmes EA, Reif A. Anxiety disorders. *Lancet.* 2021;397(10277):914–927. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00359-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00359-7)
24. *Disorders Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* Washington, DC; London, England: American Psychiatric Association; 2013. 992 p. Available online: https://repository.poltekkes-kaltim.ac.id/657/1/Diagnostic%20and%20statistical%20manual%20of%20mental%20disorders%20_%20DSM-5%20%28%20PDFDrive.com%20%29.pdf. Accessed on June 03, 2024.
25. Turecki G, Brent DA. Suicide and suicidal behaviour. *Lancet.* 2016;387(10024):1227–1239. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00234-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00234-2)
26. Schans JV, Çiçek R, de Vries TW, et al. Association of atopic diseases and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analyses. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;74(Pt A):139–148. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.01.011>
27. Miyazaki C, Koyama M, Ota E, et al. Allergic diseases in children with attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2017;17(1):120. doi: <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1281-7>
28. Cortese S, Sun S, Zhang J, et al. Association between attention deficit hyperactivity disorder and asthma: a systematic review and meta-analysis and a Swedish population-based study. *Lancet Psychiatry.* 2018;5(9):717–726. doi: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30224-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30224-4)

29. Qu X, Lee LC, Ladd-Acosta C, et al. Association between atopic diseases and neurodevelopmental disabilities in a longitudinal birth cohort. *Autism Res.* 2022;15(4):740–750. doi: <https://doi.org/10.1002/aur.2680>
30. Chuang YC, Wang CY, Huang WL, et al. Two meta-analyses of the association between atopic diseases and core symptoms of attention deficit hyperactivity disorder. *Sci Rep.* 2022;12(1):3377. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07232-1>
31. Strom MA, Silverberg JL. Asthma, hay fever, and food allergy are associated with caregiver-reported speech disorders in US children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27(6):604–611. doi: <https://doi.org/10.1111/pai.12580>
32. Sommer M, Waltersbacher A, Schlotmann A, et al. Prevalence and Therapy Rates for Stuttering, Cluttering, and Developmental Disorders of Speech and Language: Evaluation of German Health Insurance Data. *Front Hum Neurosci.* 2021;15:645292. doi: <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.645292>
33. Ajdacic-Gross V, Bechtiger L, Rodgers S, et al. Subtypes of stuttering determined by latent class analysis in two Swiss epidemiological surveys. *PLoS One.* 2018;13(8):e0198450. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198450>
34. Garg N, Silverberg JL. Association between childhood allergic disease, psychological comorbidity, and injury requiring medical attention. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;112(6):525–532. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2014.03.006>
35. Томилова А.Ю., Намазова Л.С., Кузенкова Л.М., Маслова О.И. Коррекция нарушений когнитивной сферы у детей с аллергическим ринитом // *Вопросы современной педиатрии.* — 2007. — Т. 6. — № 2. — С. 123–127. [Tomilova A, Namazova-Baranova L, Kuzenkova L, Maslova O. Correction of Cognitive Disorders Among the Children with Allergic Rhinitis. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2007;6(2):123–127. (In Russ).]
36. Мурадова О.И., Намазова-Баранова Л.С., Торшхоева Р.М., Каркашадзе Г.А. Влияние поллиноза в период ремиссии на когнитивные функции ребенка. Вопросы диагностики в педиатрии. — 2012. — Т. 4. — № 2. — С. 48–50. [Muradova OI, Namazova-Baranova LS, Torshkheeva RM, Karkashadze GA. The Influence of Pollinosis in Remission Stage on Cognitive Functions of Children. *Voprosy diagnostiki v pediatrii.* 2012;4(2):48–50. (In Russ).]
37. Trikojat K, Buske-Kirschbaum A, Schmitt J, Plessow F. Altered performance in attention tasks in patients with seasonal allergic rhinitis: seasonal dependency and association with disease characteristics. *Psychol Med.* 2015;45(6):1289–1299. doi: <https://doi.org/10.1017/S0033291714002384>
38. Chua RXY, Tay MJY, Ooi DSQ, et al. Understanding the Link Between Allergy and Neurodevelopmental Disorders: A Current Review of Factors and Mechanisms. *Front Neurol.* 2021;11:603571. doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.603571>
39. Konstantinou GN, Konstantinou GN, Koulias C, et al. Further Understanding of Neuro-Immune Interactions in Allergy: Implications in Pathophysiology and Role in Disease Progression. *J Asthma Allergy.* 2022;15:1273–1291. doi: <https://doi.org/10.2147/JAA.S282039>
40. Kim S, Kim H, Yim YS, et al. Maternal gut bacteria promote neurodevelopmental abnormalities in mouse offspring. *Nature.* 2017;549(7673):528–532. doi: <https://doi.org/10.1038/nature23910>
41. Hadamitzky M, Lückemann L, Pacheco-López G, Schedlowski M. Pavlovian Conditioning of Immunological and Neuroendocrine Functions. *Physiol Rev.* 2020;100(1):357–405. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00033.2018>
42. Wilson SR, Thé L, Batia LM, et al. The epithelial cell-derived atopic dermatitis cytokine TSLP activates neurons to induce itch. *Cell.* 2013;155(2):285–295. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.08.057>
43. Nutma E, Willison H, Martino G, Amor S. Neuroimmunology — the past, present and future. *Clin Exp Immunol.* 2019;197(3):278–293. doi: <https://doi.org/10.1111/cei.13279>
44. Germundson DL, Nagamoto-Combs K. Potential Role of Intracranial Mast Cells in Neuroinflammation and Neuropathology Associated with Food Allergy. *Cells.* 2022;11(4):738. doi: <https://doi.org/10.3390/cells11040738>
45. Brishti A, Germundson-Hermanson DL, Smith NA, et al. Asymptomatic sensitization to a cow's milk protein induces sustained neuroinflammation and behavioral changes with chronic allergen exposure. *Front Allergy.* 2022;3:870628. doi: <https://doi.org/10.3389/falgy.2022.870628>
46. Chang SJ, Kuo HC, Chou WJ, et al. Cytokine Levels and Neuropsychological Function among Patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Atopic Diseases. *J Pers Med.* 2022;12(7):1155. doi: <https://doi.org/10.3390/jpm12071155>
47. Mogensen N, Larsson H, Lundholm C, Almqvist C. Association between childhood asthma and ADHD symptoms in adolescence—a prospective population-based twin study. *Allergy.* 2011;66(9):1224–1230. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02648.x>
48. Instanes JT, Halmøy A, Engeland A, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring of mothers with inflammatory and immune system diseases. *Biol Psychiatry.* 2017;81:452–459. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.11.024>
49. Fulton JF. Somatic functions of the central nervous system. *Annu Rev Physiol.* 1953;15:305–328. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.ph.15.030153.001513>
50. Moriyma S, Brestoff JR, Flamar AL, et al. $\beta(2)$ -adrenergic receptor-mediated negative regulation of group 2 innate lymphoid cell responses. *Science.* 2018;359(6379):1056–1061. doi: <https://doi.org/10.1126/science.aan4829>
51. Galle-Treger L, Suzuki Y, Patel N, et al. Nicotinic acetylcholine receptor agonist attenuates ILC2-dependent airway hyperreactivity. *Nat Commun.* 2016;7:13202. doi: <https://doi.org/10.1038/ncomms13202>
52. Tomaki M, Ichinose M, Miura M, et al. Elevated substance P content in induced sputum from patients with asthma and patients with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(3 Pt 1):613–617. doi: <https://doi.org/10.1164/ajrcm.151.3.7533601>
53. Lyall K, Van de Water J, Ashwood P, Hertz-Picciotto I. Asthma and allergies in children with autism spectrum disorders: Results from the CHARGE study. *Autism Res.* 2015;8(5):567–574. doi: <https://doi.org/10.1002/aur.1471>
54. Kotey S, Ertel K, Whitcomb B. Co-occurrence of autism and asthma in a nationally-representative sample of children in the United States. *J Autism Dev Disord.* 2014;44(12):3083–3088. doi: <https://doi.org/10.1007/s10803-014-2174-y>
55. Xu G, Snetselaar LG, Jing J, et al. Association of food allergy and other allergic conditions with autism spectrum disorder in children. *JAMA Network Open.* 2018;1(2):e180279. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.0279>
56. Rodrigues J, Franco-Pego F, Sousa-Pinto B, et al. Anxiety and depression risk in patients with allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Rhinology.* 2021;59(4):360–373. doi: <https://doi.org/10.4193/Rhin21.087>
57. Edvinsson Sollander S, Fabian H, Sarkadi A, et al. Asthma and allergies correlate with mental health problems in preschool children. *Acta Paediatr.* 2021;110(5):1601–1609. doi: <https://doi.org/10.1111/apa.15709>
58. Cho JK, Yang H, Park J, et al. Association between allergic rhinitis and despair, suicidal ideation, and suicide attempts in Korean adolescents: a nationally representative study of one million adolescents. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023;27(19):9248–9256. doi: https://doi.org/10.26355/eurrev/202310_33952
59. Mann JJ, Waternaux C, Haas GL, Malone KM. Toward a clinical model of suicidal behavior in psychiatric patients. *Am J Psychiatry.* 1999;156(2):181–189. doi: <https://doi.org/10.1176/ajp.156.2.181>
60. Postolache TT, Stiller JW, Herrell R, et al. Tree pollen peaks are associated with increased nonviolent suicide in women. *Mol Psychiatry.* 2005;10(3):232–235. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001620>
61. Amritwar AU, Lowry CA, Brenner LA, et al. Mental Health in Allergic Rhinitis: Depression and Suicidal Behavior. *Curr Treat Options Allergy.* 2017;4(1):71–97. doi: <https://doi.org/10.1007/s40521-017-0110-z>
62. Postolache TTM, Komarow HDM, Stiller JWM, Tonelli LHP. Allergy, Depression, and Suicide. *Directions in Psychiatry.* 2005;25:59–66.
63. Musselman DL, Miller AH, Porter MR, et al. Higher than normal plasma interleukin-6 concentrations in cancer patients with depression: preliminary findings. *Am J Psychiatry.* 2001;158(8):1252–1257. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.8.1252>
64. Liu Y, Ho RC, Mak A. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF-alpha) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are

- elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. *J Affect Disord*. 2012;139(3):230–239. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.08.003>
65. Bahrini L, Ouanes S, Ghachem R. Inflammatory profile in depression and associated clinical and sociodemographic features in a Middle-Eastern North-African population. *J Affect Disord*. 2016;198:122–126. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.03.036>
66. Levine J, Barak Y, Chengappa KN, et al. Cerebrospinal cytokine levels in patients with acute depression. *Neuropsychobiology*. 1999;40(4):171–176. doi: <https://doi.org/10.1159/000026615>
67. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67(5):446–457. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.033>
68. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2009;71(2):171–186. doi: <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181907c1b>
69. Lanquillon S, Krieg JC, Bening-Abu-Shach U, Vedder H. Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2000;22(4):370–379. doi: [https://doi.org/10.1016/s0893-133x\(99\)00134-7](https://doi.org/10.1016/s0893-133x(99)00134-7)
70. Eyre HA, Lavretsky H, Kartika J, et al. Modulatory Effects of Antidepressant Classes on the Innate and Adaptive Immune System in Depression. *Pharmacopsychiatry*. 2016;49(3):85–96. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0042-103159>
71. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol*. 2006;27(1):24–31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.it.2005.11.006>
72. Postolache TT, Mortensen PB, Tonelli LH, et al. Seasonal spring peaks of suicide in victims with and without prior history of hospitalization for mood disorders. *J Affect Disord*. 2010;121(1–2):88–93. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.05.015>
73. Coimbra DG, Pereira ESAC, de Sousa-Rodrigues CF, et al. Do suicide attempts occur more frequently in the spring too? A systematic review and rhythmic analysis. *J Affect Disord*. 2016;196:125–37. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.02.036>
74. Timonen M, Viilo K, Hakko H, et al. Is seasonality of suicides stronger in victims with hospital-treated atopic disorders? *Psychiatry Res*. 2004;126(2):167–175. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2004.02.005>
75. Messias E, Clarke DE, Goodwin RD. Seasonal allergies and suicidality: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Acta Psychiatr Scand*. 2010;122(2):139–142. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01518.x>
76. Ross TM, Zuckermann RN, Reinhard C, Frey WH 2nd. Intranasal administration delivers peptoids to the rat central nervous system. *Neurosci Lett*. 2008;439(1):30–33. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.04.097>
77. Kalueff AV, Lehtimäki KA, Ylinen A, et al. Intranasal administration of human IL-6 increases the severity of chemically induced seizures in rats. *Neurosci Lett*. 2004;365(2):106–110. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2004.04.061>
78. Thorne RG, Pronk GJ, Padmanabhan V, Frey WH 2nd. Delivery of insulin-like growth factor-I to the rat brain and spinal cord along olfactory and trigeminal pathways following intranasal administration. *Neuroscience*. 2004;127(2):481–496. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.05.029>
79. Ross TM, Martinez PM, Renner JC, et al. Intranasal administration of interferon beta bypasses the blood-brain barrier to target the central nervous system and cervical lymph nodes: a non-invasive treatment strategy for multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2004;151(1–2):66–77. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2004.02.011>
80. Reichenberg A, Yirmiya R, Schuld A, et al. Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(5):445–452. doi: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.5.445>
81. Tonelli LH, Postolache TT. Airborne inflammatory factors: “from the nose to the brain”. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2010;2(1):135–152. doi: <https://doi.org/10.2741/s52>
82. Pace TW, Hu F, Miller AH. Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. *Brain Behav Immun*. 2007;21(1):9–19. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2006.08.009>
83. Gold PW, Chrousos GP. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Mol Psychiatry*. 2002;7(3):254–275. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001032>
84. Scadding G. Cytokine profiles in allergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14(5):435. doi: <https://doi.org/10.1007/s11882-014-0435-7>
85. Bedolla-Barajas M, Morales-Romero J, Pulido-Guillen NA, et al. Rhinitis as an associated factor for anxiety and depression amongst adults. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2017;83(4):432–438. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2016.05.008>
86. Brundin L, Erhardt S, Bryleva EY, et al. The role of inflammation in suicidal behaviour. *Acta Psychiatr Scand*. 2015;132(3):192–203. doi: <https://doi.org/10.1111/acps.12458>
87. Bay-Richter C, Linderholm KR, Lim CK, et al. A role for inflammatory metabolites as modulators of the glutamate N-methyl-D-aspartate receptor in depression and suicidality. *Brain Behav Immun*. 2015;43:110–117. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.07.012>
88. Oxenkrug G. Serotonin-kynurenine hypothesis of depression: historical overview and recent developments. *Curr Drug Targets*. 2013;14(5):514–521. doi: <https://doi.org/10.2174/1389450111314050002>
89. Parrott JM, Redus L, O'Connor JC. Kynurenine metabolic balance is disrupted in the hippocampus following peripheral lipopolysaccharide challenge. *J Neuroinflammation*. 2016;13(1):124. doi: <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0590-y>
90. Maier SF. Bi-directional immune-brain communication: Implications for understanding stress, pain, and cognition. *Brain Behav Immun*. 2003;17(2):69–85. doi: [https://doi.org/10.1016/s0889-1591\(03\)00032-1](https://doi.org/10.1016/s0889-1591(03)00032-1)
91. Woo JM, Gibbons RD, Qin P, et al. Suicide and prescription rates of intranasal corticosteroids and non-sedating antihistamines for allergic rhinitis: an ecological study. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(10):1423–1438. doi: <https://doi.org/10.4088/JCP.10m06765>
92. Brown ES, Chandler PA. Mood and Cognitive Changes During Systemic Corticosteroid Therapy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2001;3(1):17–21. doi: <https://doi.org/10.4088/pcc.v03n0104>
93. Wallerstedt SM, Brunlöf G, Sundström A, Eriksson AL. Montelukast and psychiatric disorders in children. *Pharmacoevidenciol Drug Saf*. 2009;18(9):858–864. doi: <https://doi.org/10.1002/pds.1794>
94. Fox CW, Khaw CL, Gerke AK, Lund BC. Montelukast and neuropsychiatric events — a sequence symmetry analysis. *J Asthma*. 2022;59(12):2360–2366. doi: <https://doi.org/10.1080/02770903.2021.2018705>
95. Tel BC, Tell G, Onder S, et al. Investigation of the relationship between chronic montelukast treatment, asthma and depression-like behavior in mice. *Exp Ther Med*. 2021;21(1):27. doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9459>
96. Marques CF, Marques MM, Justino GC. The mechanisms underlying montelukast's neuropsychiatric effects — new insights from a combined metabolic and multiomics approach. *Life Sci*. 2022;310:121056. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.121056>
97. Shin EY, Jin JH, Kang MK. Adverse drug reactions of montelukast and pranlukast: Analysis of the Korea database. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2022. doi: <https://doi.org/10.12932/AP-030821-1202>
98. Lo CWH, Pathadka S, Qin SX, et al. Neuropsychiatric events associated with montelukast in patients with asthma: a systematic review. *Eur Respir Rev*. 2023;32(169):230079. doi: <https://doi.org/10.1183/16000617.0079-2023>
99. Yu RL, Wang J, Wang XS, et al. Management of allergic rhinitis improves clinical outcomes of difficult-to-treat disorders or attention-deficit/hyperactivity disorders. *Allergol Select*. 2023;7:191–197. doi: <https://doi.org/10.5414/ALX400588E>
100. Chung H, Hanken K, Gerke AK, Lund BC. Montelukast and risk for antidepressant treatment failure. *J Psychosom Res*. 2023;164:111075. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2022.111075>
101. Sansing-Foster V, Haug N, Mosholder A, et al. Risk of psychiatric adverse events among montelukast users. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(1):385–393.e12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.07.052>

102. Paljarvi T, Forton J, Luciano S, et al. Analysis of neuropsychiatric diagnoses after montelukast initiation. *JAMA Netw Open*. 2022;5(5):e2213643. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.13643>

103. Tonelli LH, Stiller J, Rujescu D, et al. Elevated cytokine expression in the orbitofrontal cortex of victims of suicide. *Acta Psychiatr Scand*. 2008;117(3):198–206. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2007.01128.x>

104. Tonelli LH, Katz M, Kovacsics CE, et al. Allergic rhinitis induces anxiety-like behavior and altered social interaction in rodents. *Brain Behav Immun*. 2009;23(6):784–793. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2009.02.017>

105. Басова А.Я., Бебчук М.А., Устинова Н.В. и др. Компетентность врачей-педиатров в вопросах профилактики, определения риска или выявления суицидального поведения у детей: одномоментное опросное исследование // *Вопросы современной педиатрии*. — 2022. — Т. 21. — № 3. — С. 234–241. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i3.2430> [Basova AY, Bebchuk MA, Ustinova NV, et al. Pediatricians' Competence in Prevention, Risk Determination or Detection of Suicidal Behavior in Children: Cross-Sectional Survey Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(3):234–241. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i3.2430>]

Статья поступила: 08.04.2024, принята к печати: 16.06.2024
The article was submitted 08.04.2024, accepted for publication 16.06.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Устинова Наталья Вячеславовна, д.м.н. [**Natalia V. Ustinova**, MD, PhD]; **адрес:** 119333, г. Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, [**address:** 10, Fotievoi Str., building 1, Moscow, 119333, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 137-01-97; **e-mail:** ust-doctor@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 5003-3852

Каркашадзе Георгий Арчилович, к.м.н. [**George A. Karkashadze**, MD, PhD]; **e-mail:** karkaga@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 6248-0970

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, д.м.н., профессор, академик РАН [**Leyla S. Namazova-Baranova**, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** leyla.s.namazova@gmail.com; **eLibrary SPIN:** 1312-2147