

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

КАМАЛТЫНОВА ЕЛЕНА МИХАЙЛОВНА

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, КЛИНИКО-АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
У ДЕТЕЙ Г. ТОМСКА И ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ**

14.01.08 – педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
член-корреспондент РАМН,
д-р мед. наук, профессор
Л. М. Огородова

ТОМСК – 2013

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД	атопический дерматит
АЗ	аллергические заболевания
АР	аллергический ринит
АРК	аллергический риноконъюнктивит
АПС	астма подобные симптомы
БА	бронхиальная астма
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ИГКС	ингаляционные кортикостероиды
ИЛ	Интерлейкин
ИФН	Интерферон
ИРК	индивидуальная регистрационная карта
ИФА	иммуноферментный анализ
КАП	кожные алергопробы
КДБА	клинически диагностированная астма
КДП	клещ домашней пыли
ЛОР	Оториноларинголог
МГА	молекулярно-генетический анализ
ОАК	общий анализ крови
ОРВИ	острая респираторная вирусная инфекция
ОФВ1	объём форсированного выдоха за первую секунду
ПСВ	пиковая скорость выдоха
ПЦР	полимеразная цепная реакция
ПДРФ	полиморфизм длин рестрикционных фрагментов
РФ	Российская Федерация
Т	г. Томск
ТО	Томская область
ФВД	функция внешнего дыхания

ФНО- α	фактор некроза опухоли альфа
цГМФ	циклический гуанозинмонофосфат
ЦНС	центральная нервная система
ARIA	Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (аллергический ринит и его влияние на астму)
BHR	bronchial hyperresponsiveness (гиперреактивность бронхов)
CD	cluster of differentiation (номенклатура дифференцировочных антигенов лейкоцитов и других типов клеток человека)
eNOS	эндотелиальная изоформа NO – синтазы
exNO	метаболиты оксида азота в выдыхаемом воздухе
Fel D1	felis domesticus allergen 1 (основной аллерген кошек)
GA2LEN	Исследование астмы и аллергии у подростков (Allergy and Asthma European Network)
GINA	Global Initiative for asthma (регламентирующий документ «Глобальная инициатива по астме»)
GOAL	Gaining Optimal Asthma Control (международное исследование «Достижение оптимального контроля над астмой»)
Ig	Иммуноглобулины
IgE	иммуноглобулин класса E
IgEs	специфический иммуноглобулин класса E
ISAAC	International Study of asthma and Allergy in Childhood (международное исследование астмы и аллергии у детей)
iNOS	индуцибельная (макрофагальная) изоформа NO–синтазы
IL	ген интерлейкина
ILR	Рецептор гена интерлейкина
MHC	major histocompatibility complex (главный комплекс гистосовместимости)
nNOS	нейрональная изоформа NO–синтазы
NO	оксид азота
NOS	NO–синтазы

PC20	мера бронхиальной гиперреактивности (предельная концентрация метахолина, вызывающая падение ОФВ1 на 20%)
SCORAD	Severity Scoring of Atopic Dermatitis (шкала атопического дерматита)
Th	T- хелпер
Ts	T-супрессор
TGF	Transforming growth factor beta (Трансформирующий ростовой фактор бета)

Оглавление

Глава 1 Эпидемиология аллергических заболеваний у детей и факторы, определяющие эволюцию патологии на современном этапе (обзор литературы).	22
1.1 Распространенность аллергических заболеваний в популяции и методология эпидемиологических исследований	22
1.1.1 Основные эпидемиологические характеристики АЗ в мире по протоколам программы «ISAAC».....	25
1.1.2 Основные эпидемиологические характеристики АЗ в мире по протоколам программы «ISAAC» I и III этапов	30
1.2 Основные биологические маркеры и факторы риска формирования аллергических заболеваний	34
1.2.1 Атопия и её вклад в развитие аллергических болезней	34
1.2.2 Роль интра- и перинатальных факторов в формировании аллергических болезней.....	37
1.2.3 Хрипы и астма	38
1.3 Участие оксида азота в развитии и течении аллергических заболеваний	40
1.3.1 Механизмы действия и эффекты оксида азота	Ошибка! Закладка не определена.
1.3.2 Роль оксида азота в развитии бронхиальной астмы	Ошибка! Закладка не определена.
1.3.3 Значение NO в диагностике астмы.....	Ошибка! Закладка не определена.
1.4 Основные иммунологические теории развития атопических болезней.....	45
1.4.1 Гигиеническая гипотеза	46
1.4.2 Гипотеза иммунотолерантности	49
1.4.3 Роль бытовых аллергенов в развитии аллергических болезней	50
1.4.4 Роль гельминтов в развитии аллергических болезней	52
Глава 2 Клинические группы и методы исследования	58
2.1 Скрининговый этап	61
2.2 Клинический этап.....	70

2.2.1	Формирование выборки для изучения распространенности маркеров сенсibilизации	70
2.2.2	Формирование выборки для исследования концентрации выдыхаемого оксида азота в популяции здоровых и детей, имеющих аллергические заболевания	71
2.2.3	Формирование выборки для исследования содержания IL-4, полиморфизмов гена IL-4 (C589T, G/C 3'UTR) и его рецептора IL4RA (Q551R и 150V) в популяции здоровых и детей, имеющих аллергические заболевания у детей города и сельской местности	73
2.2.4	Стандартные процедуры клинического этапа	75
2.3	Статистическая обработка данных	89
Глава 3 Распространенность аллергических болезней в популяции школьников г. Томска и Томской области по результатам, полученным с помощью вопросника ISAAC		92
3.1	Распространенность АД по результатам, полученным с использованием вопросника ISAAC	92
3.1.1	Распространенность симптомов атопического дерматита у школьников города	97
3.1.2	Распространенность симптомов АД у школьников сельской местности Томской области	103
3.1.3	Распространенность атопического дерматита в городе и в сельской местности	108
3.2	Распространенность симптомов бронхиальной астмы	113
3.2.1	Распространенность симптомов бронхиальной астмы у всех обследованных детей	113
3.2.2	Распространенность симптомов бронхиальной астмы у детей, проживающих в городе	119
3.2.3	Распространенность симптомов бронхиальной астмы в сельских районах Томской области	123

3.2.4 Распространенность симптомов бронхиальной астмы у школьников, проживающих в городской и сельской местности	129
3.3 Распространенность симптомов аллергического ринита у всех обследованных школьников	135
3.3.1 Распространенность симптомов аллергического ринита у школьников города Томска.....	137
3.3.2 Распространенность симптомов аллергического ринита в сельской местности Томской области	142
3.3.3 Распространенность симптомов аллергического ринита у школьников, проживающих в городской и сельской местности	146
3.3.4 Распространенность симптомов сезонного и круглогодичного аллергического ринита.....	151
Глава 4 Распространенность сенсibilизации в популяции школьников г. Томска и Томской области	161
4.1 Результаты алерготестирования школьников Томска (города) и Томской области (сельской местности)	161
4.2 Распространенность сенсibilизации, выявляемой методом кожных алергопроб, у детей с симптомами аллергических болезней	165
4.2.1. Распространенность сенсibilизации у детей с симптомами бронхиальной астмы	165
4.2.2 Распространенность сенсibilизации у детей с симптомами аллергического ринита	169
4.2.3 Распространенность сенсibilизации у детей с симптомами аллергического риноконъюнктивита.....	173
4.2.4 Распространенность сенсibilизации у детей с симптомами атопического дерматита.....	176
4.2.5 Распространенность сенсibilизации при различных симптомах аллергических заболеваний	178
4.3 Распространенность сенсibilизации, выявляемой методом определения IgE (общего и специфического)	181

4.3.1 Распространенность IgE общего у детей.....	181
4.3.2 Распространенность IgE специфического у детей.....	183
4.3.3 Распространенность IgEs у детей с симптомами бронхиальной астмы	186
4.3.4 Распространенность IgEs у детей с симптомами аллергического ринита ...	189
4.3.5 Распространенность IgEs у детей с симптомами аллергического риноконъюнктивита	191
4.3.6 Распространенность IgEs у детей с симптомами атопического дерматита .	193
4.3.7 Распространенность маркеров сенсibilизации у детей с симптомами аллергических болезней в городе и сельской местности	194
Глава 5 Уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе в популяционном исследовании распространенности аллергических болезней у детей школьного возраста.....	201
5.1 Анкетный опрос и формирование выборки для статистического исследования	202
5.2 Чувствительность и специфичность.....	212
Глава 6 Сравнительный анализ факторов риска формирования аллергических болезней при реализации гигиенической гипотезы	220
6.1 Характеристика популяции	221
6.2 Анализ уровня ИЛ-4 у детей с аллергическими болезнями в городе и сельской местности.....	229
6.3 Ассоциация полиморфизмов гена IL4(C589T, G/C 3'UTR) и его рецептора IL4RA (Q551R и 150V) с аллергическими болезнями и их патогенетическими признаками у детей города и сельской местности	231
Глава 7 Обсуждение.....	237
ВЫВОДЫ	264
Список литературы	269

Введение

Аллергические болезни относятся к наиболее распространенным хроническим заболеваниям. В мире насчитывается около 300 миллионов больных аллергопатологией, при этом около 30% страдает аллергическим ринитом, 20% - бронхиальной астмой и от 5 до 15% - атопическим дерматитом, из которых тяжелые, потенциально жизнеугрожающие проявления болезни имеют 20% пациентов [3, 5, 8, 18, 56, 136, 172, 182, 331]. Аллергические заболевания (АЗ) оказывают негативное влияние на качество жизни пациентов и их семей, личностное развитие, карьерные планы и образ жизни [218, 407]. Высокая распространенность аллергических заболеваний представляет тяжелое социально-экономическое бремя для общества: годовой расход бюджета на лечение астмы в Европе составляет более 18 млрд. евро; аллергического ринита до 100 млрд. евро [218]. Ранняя диагностика и адекватный контроль АЗ особенно важны у детей, поскольку в процессе роста у них, как правило, последовательно изменяются органы-мишени: сначала поражается кожа и развивается атопический дерматит, в дальнейшем присоединяется астма и аллергический ринит - так называемый «атопический марш» [503, 522].

Исследование распространенности астмы и аллергии проводилось в многочисленных эпидемиологических исследованиях, наиболее крупными из которых являются «Международное исследование астмы и аллергии у детей» International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), «Обследование респираторного здоровья Европейского сообщества» European Community Respiratory Health Survey (ECRHS), «Глобальная Европейская сеть Аллергии и Астмы» Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) [57, 108]. Недавно закончено исследование эпидемиологии пищевой аллергии - «Распространенность, социально-экономическое значение и основы пищевой аллергии в Европе» The prevalence cost and basis of food allergy in Europe (EuroPrevall).

Одним из основных ограничений этих исследований стало использование вопросников в диагностике астмы и аллергического ринита, что не всегда отражает истинную распространенность данных заболеваний [96, 330]. К сожалению, в настоящее время, не существует однозначно объективных методов диагностики АЗ органов дыхания, поскольку даже такие методы как спирометрия и исследование бронхиальной гиперреактивности не всегда отражают изменения бронхолегочной системы, что связано с их эпизодическим характером [170, 203].

Опубликованы результаты, обобщающие данные о распространенности симптомов АЗ среди детей в 105 странах, которые подтвердили два широко обсуждающихся обстоятельства: во-первых, распространенность АЗ среди детей остается высокой на протяжении последних десятилетий, во-вторых, вариабельность симптомов значительна не только в различных странах, но и в отдельных их регионах, что связано, по мнению исследователей, с внешнесредовыми, социально-экономическими и этническими различиями [535, 552, 586, 587, 588].

В нашей стране с ее огромной территорией, резко различающимися климатогеографическими и экологическими условиями анализ распространенности АЗ затруднен, и к настоящему времени проведены немногочисленные стандартизованные эпидемиологические исследования, касающиеся популяций Москвы, Новосибирска, Иркутска [13, 21, 56, 57, 58].

В настоящее время основной теорией, объясняющей вариабельность распространенности симптомов астмы и аллергии, является «гигиеническая гипотеза», которую в 1989 году предложил D.Strachan [509]. В соответствии с ней, воздействие определенных экологических факторов вызывает подавление цитокинов Th2 профиля и усиливает Т-хелпер1(Th1) ответ [224, 225, 252, 508]. В качестве «наиболее перспективных кандидатов», способных подавлять цитокины Th2 профиля рассматривают инфекции, в том числе и гельминтные [326, 461, 508, 594, 595]. Дети, живущие в сельской местности, как правило, более подвержены инфекционным болезням, глистным инвазиям, чем городские дети. Они так же чаще подвергаются воздействию различных сельскохозяйственных антигенов,

которые, вероятно, также способны в какой-то мере защитить ребенка от развития астмы и атопии [251, 299]. В ряде эпидемиологических исследований этот факт подтверждается меньшей распространенностью симптомов поражения органов дыхания у детей сельской местности [216, 232, 406].

Опубликованы результаты исследований, не подтверждающих «гигиеническую гипотезу» [163]. Так, протективный эффект сельского образа жизни в отношении распространенности симптомов АЗ зарегистрирован в основном в развитых европейских странах, тогда как в отдельных регионах Латинской и Северной Америки, Турции, Австралии, Новой Зеландии, несмотря на значительную распространенность гельминтных инвазий, параллельно отмечается и высокая распространенность симптомов АЗ [135, 138, 140, 141, 259, 290]. Связь гельминтозов с распространенностью аллергических заболеваний не всегда однозначна. В ряде регионов с высоким уровнем гельминтозов зарегистрировано снижение риска аллергических заболеваний и уменьшение числа больных с тяжелыми формами [130, 406, 453]. Так, в исследовании, опубликованном Евдокимовой Т.А. с соавт., 2002 (n=150, возраст от 6 до 16 лет), показано, что при БА, сочетанной с описторхозной инвазией, пациенты имели меньшую степень гиперреактивности дыхательных путей, большие значения ОФВ1 и ПСВ в сравнении с неинфицированными детьми, страдающими астмой [23]. В других эндемичных регионах ассоциации с уровнем аллергопатологии не установлено [472, 541]. Третья группа исследований демонстрирует повышение риска развития БА при аскаридозе и токсокарозе [178, 359]. Описана большая вероятность достижения контроля астмы после эрадикации гельминтов [47, 167].

Западная Сибирь является гиперэндемичным очагом описторхоза, а поражённость местного населения данным гельминтом на отдельных территориях достигает 97% [2, 9, 22, 42]. По официальным данным на территории Томской области до 10-25% населения заражено описторхозом, что обусловлено диетическими традициями употребления в пищу сырой или термически необработанной речной рыбы. Однако, по результатам проведенного в 2006 г. на базе ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России пилотного исследования

фактическая распространенность инвазии значительно выше [77]. Какова распространенность аллергической патологии в Томской области, и какие факторы могут способствовать реализации болезни, неизвестно. Сегодня также нет данных, позволяющих проводить сравнительный анализ с другими популяциями.

Увеличение количества аллергических болезней в популяции предполагает, что распространенность атопии также повышается. Наличие атопии, которая верифицируется повышенным уровнем специфических IgE или позитивными кожными аллергопробами, часто связывают с астмой [592]. Однако астма и атопия могут наблюдаться у детей как независимо, так и совместно. В настоящее время степень распространенности атопии и вклад атопии в распространенность аллергических болезней остаются неизвестными. При этом не установлена роль атопии в развитии астмы и вклад в развитие астмы атопии на популяционном уровне [84, 187, 237, 410, 493, 506]. Pearce N. et al. (2000), определяя положительный прик-тест как основной маркер атопии, выявили, что у детей доля случаев БА, сопровождающихся атопией, варьирует от 25% до 63%. Этот факт дает повод усомниться в широко распространенном мнении, что педиатрическая БА является почти всегда атопической [410]. Кроме того, существуют большое количество исследований, подтверждающих протективный эффект сельского образа жизни и гельминтозов именно в отношении атопии, но не астмы. Опубликованы данные, указывающие на снижение интенсивности кожной реакции при проведении КАП под воздействием ряда факторов, среди которых важное значение имеют гельминтные инвазии.

Наше понимание патофизиологии астмы значительно трансформировалось, признав основополагающей роль хронического воспаления дыхательных путей. Воспаление развивается как в относительно крупных и средних бронхах, так и в периферических дыхательных путях (<2 мм в диаметре) [155]. В настоящее время одним из методов оценки воспаления респираторного тракта признано определение маркеров окислительного и нитрозилирующего стресса, в частности содержание метаболитов оксида азота в выдыхаемом воздухе (exNO). Данный

метод безопасен для пациента, не инвазивен и не занимает много времени, кроме того, он безболезнен, что немаловажно при обследовании детей [241, 248, 321, 357]. Эти преимущества позволяют его рассматривать в качестве кандидата скрининговой методики при проведении эпидемиологических исследований. Однако неизвестно, имеет ли данный показатель возрастные и половые различия и степень его взаимосвязи с аллергическим воспалением дыхательных путей. Возможно, что уровень exNO зависит от каких-либо других факторов – например, от степени атопии. Не исследована чувствительность и специфичность данного маркера при атопических заболеваниях. Несмотря на многочисленные исследования уровня exNO, проведенные у больных с атопической астмой и другими аллергическими болезнями (экзема, аллергический ринит и астма), популяционных исследований данного маркера (метаболита) у детей в России проведено не было [240, 379, 459].

Таким образом, до настоящего времени остается нерешенным ряд проблем, связанных с комплексным анализом распространенности аллергических заболеваний и особенностями патогенетических механизмов формирования атопии и воспаления в различных поло-возрастных и социально-территориальных группах, что может послужить основой для разработки патофизиологической гетерогенности аллергических болезней и явиться ключом к развитию эффективных профилактических стратегий [271, 426].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить эпидемиологические характеристики, особенности клинического течения, сенсibilизации, их роль в формировании аллергических болезней у детей в зависимости от образа жизни (город-село) с использованием программы «Международное исследование астмы и аллергии («ISAAC»))» и разработать рекомендации для практического здравоохранения.

ЗАДАЧИ

1. Оценить распространенность аллергических болезней и их клинические особенности у детей г. Томска и Томской области на основе программы «Международное исследование астмы и аллергии («ISAAC») в двух возрастных группах.
2. Исследовать возрастную эволюцию и половозрастную структуру аллергических заболеваний в популяции школьников города и сельской местности на основе проспективного исследования («ISAAC»).
3. Дать оценку атопического статуса у детей, имевших симптомы аллергических болезней и проживающих в городе и сельской местности, и оценить вклад атопии в формирование заболеваний.
4. Провести анализ структуры сенсibilизации у детей города и сельской местности в различные возрастные периоды и изучить ее региональные особенности.
5. Изучить возможность использования exNO в выдыхаемом воздухе в качестве объективного скринингового маркера бронхиальной астмы у детей в популяции.
6. Оценить вклад генетических - полиморфизмы гена *IL4* (C-589T, G/C 3'UTR) и его рецептора *IL4RA* (Q551R и 150V) - и негенетических факторов (городского и сельского образа жизни) в развитие атопических болезней.
7. На основании полученных данных разработать и предложить практическому здравоохранению рекомендации по профилактике аллергических заболеваний у детей, проживающих в Томске и Томской области.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Впервые в российской клинической практике выполнено клинико-эпидемиологическое исследование распространенности аллергических болезней у детей, проживающих в условиях города и сельской местности, большая часть которой относится к гиперэндемичному региону по *Opisthorchis felinus*. Использование стандартизированного протокола ISAAC позволило получить результаты, сопоставимые с данными исследований, выполненных как у нас в стране, так и зарубежом.

Впервые показано, что сельский образ жизни детей в данном регионе не оказывал протективного эффекта в отношении распространенности симптомов аллергических болезней, но вносил значительный вклад в модификацию эпидемиологических показателей тяжести симптомов, распространенность положительных результатов КАП, чувствительности кожи к гистамину, распространенности IgE общего и специфического. Установлено, что распространенность симптомов БА не различалась, а АР достоверно преобладала у жителей сельской местности. Бронхиальная астма у городских детей имела более тяжелое течение (обострения чаще 12 раз в год и выраженные ночные симптомы, нарушающие сон) в сравнении с БА у сельских детей. Распространенность симптомов поражения кожи не различалась в зависимости от места проживания, однако более ранняя манифестация АД и редкие ремиссии характерны для жителей города.

Проведено комплексное аллергологическое исследование, включающее проведение КАП с широким набором аллергенов (n=3144), определение общего (n=1380) и специфического IgE (n=1316), что позволило оценить вклад атопии в формирование аллергических болезней у детей городской и сельской популяций и расширить представления о спектре причинно-значимых аллергенов. На репрезентативной выборке детей установлено, что распространенность позитивных КАП преобладала в городской популяции детей (22,4% vs 18,7% городская и сельская популяции). Наиболее распространенным аллергеном, обуславливающим развитие позитивной КАП в городе, оказалась шерсть кошки, в

сельской местности – клещ домашней пыли. Распространенность сенсibilизации к шерсти кошки у городских респондентов была в 2,4 раза, к пыльце березы в 2,8 раза, к лебеде в 3,1 раза выше по сравнению с сельскими жителями.

Впервые показан поло-возрастной аспект вариабельности сенсibilизации – к подростковому возрасту увеличивается количество детей, имеющих повышенную чувствительность к клещу домашней пыли, и уменьшается – к шерсти кошки. Сенсibilизация к пыльце с возрастом не изменяется.

Впервые параллельно с КАП проведен анализ содержания IgE специфического (на репрезентативной выборке), показавший его сопоставимую распространенность в популяциях детей города и сельской местности, что свидетельствует о возможном подавлении кожной чувствительности, либо о дополнительной антигенной стимуляции, влияющей на выработку антител.

Впервые установлено, что дети, проживающие в сельских районах Томской области, имеют достоверно меньший размер папулы в ответ на гистамин при проведении прик-теста в сравнении с городскими сверстниками. Эта особенность тканей является важным фактором интенсивности кожной реакции в ответ на воздействие аллергена и косвенно связана с формированием неспецифической реактивности дыхательных путей у детей. Одновременно у них же было зафиксировано более высокое содержание IgE общего, что может быть отражением вклада гельминтных инвазий в формирование сенсibilизации в данной популяции.

Приоритетными являются данные о среднем уровне IgE в популяции обследованных детей - $204,35 \pm 13,53$ МЕ/мл, что несколько выше традиционной нормы, приводимой как в инструкции производителя, так и в литературе. При этом у городских детей он составил $179,74 \pm 23,29$ МЕ/мл, у сельских - $221,56 \pm 16,21$ МЕ/мл, $p < 0,05$. Установлена возрастная динамика содержания IgE, его преобладание у младших школьников.

Впервые проведены популяционные исследования eхNO в сплошной выборке школьников и результаты сопоставлены с данными исследования ISSAC. Выявлена достоверная отрицательная зависимость показателей уровня eхNO от

возраста: у первоклассников его содержание в дыхательном конденсате было в два раза выше, чем у восьмиклассников, и это характерно как для популяции в целом, так и для здоровых девочек и для мальчиков в отдельности. Установлена ассоциация показателя $e\text{хNO}$ с полом: у здоровых мальчиков он был выше в сравнении с девочками ($6,8+0,35$ ммоль/л и $5,4+0,28$ ммоль/л, $p=0,02$). Показано, что дети, положительно ответившие на вопрос о наличии свистящих хрипов за последние 12 месяцев, имели достоверно более высокие показатели $e\text{хNO}$ ($p<0,02$).

Установлено, что вариабельность биологических маркеров, таких, как высокий уровень специфического IgE и ИЛ-4 сыворотки крови, в большей степени связана с генетическими особенностями организма, а именно наличием полиморфных вариантов *IV-QQ* и *II-QQ* генов *IL4RA* (*Q551R*, *I50V*), чем с факторами внешней среды. Реализация эффекта атопии на уровне формирования симптомов, реактивности кожи и слизистых в значительной степени определяется влиянием внешней среды (городской-сельский образ жизни).

Полученные данные корреспондируют с результатами некоторых зарубежных исследований, проведённых в популяциях детей, проживающих в городских и сельских условиях, в том числе и в регионах с высокой распространённостью гельминтных инвазий, что подчёркивает научную ценность и воспроизводимость полученных в рамках нашего исследования результатов.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Полученные данные об особенностях эпидемиологической характеристики аллергических болезней в детской популяции в г. Томске и сельских районах Томской области могут быть рекомендованы к использованию при планировании эпидемиологических исследований в аналогичных территориях (эндемичность по гельминтной инвазии). Представленные в работе результаты, касающиеся особенностей заболеваемости астмой, аллергическим ринитом и атопическим дерматитом у детей в городе и сельской местности, должны быть приняты во внимание при исследовании влияния внешнесредовых факторов риска и

планировании диагностических и лечебных мероприятий органами управления здравоохранением.

Данные относительно особенностей клинической характеристики АЗ у детей сельской местности (низкий уровень неспецифической реактивности дыхательных путей, низкая интенсивность реакции при кожном аллергологическом тестировании) должны учитываться в реальной клинической практике при диагностике АЗ.

Результаты исследования показали, что школьники имеют высокую распространенность симптомов АР – основного предиктора БА у детей, что диктует необходимость активного выявления детей из «группы риска» с помощью вопросников и проведения углубленного обследования на амбулаторном этапе. Выявленное преобладание текущих форм респираторной патологии у подростков отражает недостаточный контроль АЗ в препубертатном и пубертатном периодах и требует комплексных программ реабилитации в зависимости от возраста.

Сведения о распространенности маркеров атопии в городских и сельских популяциях детей позволяют максимально оптимизировать диагностику и выявление причинно-значимых аллергенов при наличии симптомов АЗ. Так, у городских жителей КАП обладают достаточной информативностью, тогда как у сельских жителей для выявления аллергена и получения объективной информации необходимо дополнительное определение IgEs. При интерпретации иммунологических показателей необходимо учитывать, что IgE общий имеет более высокое содержание у детей Томской области.

Установлено, что биологический маркер – exNO - не является скрининговым, но может быть использован в качестве критерия тяжести и мониторинга эффективности терапии БА.

ВНЕДРЕНИЕ

Полученные результаты используются в работе Областного детского центра клинической иммунологии и аллергологии (ОБГУЗ «Областная детская больница», г. Томск). Материалы проведенных исследований используются в учебном процессе на кафедре факультетской педиатрии с курсом детских

болезней лечебного факультета для студентов педиатрического, лечебного, медико-биологического факультетов, на кафедре общей врачебной практики ФПК и ППС ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России; на кафедре фармакологии, клинической фармакологии с курсом аллергологии и клинической иммунологии ГОУ ВПО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», на кафедре педиатрии медицинского института ГБОУ ВПО ХМАО-Югры «СурГУ».

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Распространенность симптомов аллергических болезней (атопический дерматит, бронхиальная астма, аллергический ринит) в г. Томске и сельских районах Томской области превышает цифры официальной статистической отчетности.

Распространенность и клинические особенности ассоциированы с возрастом, полом и местом жительства детей:

- максимальная распространенность поражения органов дыхания отмечена у школьников старшего возраста,
- интенсивность клинических проявлений коррелирует с младшим возрастом детей,
- различия в распространенности симптомов, обусловленные половой принадлежностью, формируются в подростковом возрасте,
- симптомы аллергических болезней у детей, проживающих в городе, характеризуются большей частотой и тяжестью в сравнении с сельскими школьниками.

2. Распространенность маркеров сенсibilизации имеет особенности, обусловленные половой принадлежностью, и не зависит от образа жизни (город-село): распространенность маркеров сенсibilизации достоверно выше у мальчиков и достигает максимальных значений у мальчиков – жителей города.

Структура сенсibilизации различается в зависимости от образа жизни (город-село):

- в городе преобладает сенсibilизация к шерсти кошки, в сельской местности – к клещу домашней пыли,
- сенсibilизация к пыльцевым аллергенам в сельской местности ниже по сравнению с городом в два раза,
- полисенсibilизация и кумулятивный диаметр папулы более 8,5 мм чаще встречается у школьников города,
- меньшая чувствительность кожи к гистамину установлена у школьников сельской местности.

3. Исследования exNO в сплошной выборке школьников показали достоверную отрицательную зависимость показателей уровня exNO от возраста: у первоклассников его содержание в дыхательном конденсате было в два раза выше, чем у восьмиклассников. Установлена ассоциация показателя exNO с полом: у здоровых мальчиков он был выше в сравнении с девочками ($6,8 \pm 0,35$ ммоль/л и $5,4 \pm 0,28$ ммоль/л, $p=0,02$). Показано, что дети, положительно ответившие на вопрос о наличии свистящих хрипов за последние 12 месяцев, имели достоверно более высокие показатели exNO ($p < 0,02$).

4. Подверженность развитию атопии не различается у жителей города и села, о чем свидетельствуют результаты распространенности Ig Es, ИЛ-4 и генетических маркеров (*IL4RA* и *150V* и *Q551R*).

Развитие атопии сопровождается повышением содержания ИЛ-4 в сыворотке крови.

Распространенность повышенного уровня ИЛ-4 ассоциирована с сочетанием *IV-QQ* и *II-QQ* полиморфных вариантов гена *IL4RA* (*Q551R* и *150V*), а распространенность Ig Es $> 0,35$ МЕ/мл связана с сочетанием *II-QQ*.

Распространенность положительных КАП взаимосвязей с генетическими маркерами не обнаруживает.

Эпидемиологические особенности аллергических болезней связаны с образом жизни: более высокие показатели IgE общего, поздняя реализация аллергии, меньшая распространенность положительных КАП, низкая неспецифическая

реактивность кожи (тест на чувствительность к гистамину) и преобладание легких форм аллергических болезней сопряжены с сельским образом жизни.

АПРОБАЦИЯ

Материалы исследования доложены и обсуждены на XIII Конгрессе педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии», (г. Томск, 2009 г.), XIV Конгрессе педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии», (г. Москва, 2010 г.), XVI Конгрессе педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии», (г. Москва, 2012 г.), XII Конгрессе молодых ученых и специалистов «Науки о человеке» (г. Томск, 2011 г.), на заседании рабочей группы по исследованию астмы и аллергии у детей под руководством руководителя Департамента педиатрии Европейского общества пульмонологов профессора Эрики фон Мутиус (Германия, г.Мюнхен 2009,2011г.г.), на проблемной комиссии по педиатрии, на заседаниях кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО СибГМУ МЗ РФ (г. Томск, 2009 - 2011 г.г.). По теме диссертации опубликованы 44 печатных работы, включая 15 статей в журналах, реферируемых ВАК РФ.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ

Работа изложена на 341 странице машинописного текста, иллюстрирована 42 рисунками и 90 таблицами. Список источников цитируемой литературы включает 596 работ, из которых 82 отечественных и 514 зарубежных публикаций.

Глава 1 Эпидемиология аллергических заболеваний у детей и факторы, определяющие эволюцию патологии на современном этапе (обзор литературы)

1.1 Распространенность аллергических заболеваний в популяции и методология эпидемиологических исследований

Конец двадцатого и начало двадцать первого века характеризуются значимым изменением уровня здоровья населения, трансформацией структуры заболеваемости, среди которой темп роста распространенности аллергических заболеваний во многих странах не имеет равных как среди соматической, так и инфекционной патологии [39, 137, 236, 330, 482, 587, 589]. Причины этой прогрессии невозможно понять без изучения динамики развития болезней в разных странах и регионах. Среди всей группы заболеваний аллергические поражения верхних дыхательных путей занимают особое место [331]. Сложность дифференциального диагноза с заболеваниями инфекционной этиологии, кажущаяся легкость течения, приводят к гиподиагностике и отсутствию достоверных данных о динамике обращаемости за медицинской помощью [16, 24, 55, 76, 373]. Данные, представленные ВОЗ (07.04.2003), демонстрируют некоторое увеличение заболеваемости в РФ. Так, в России с 1997 по 2001 гг. на 30 % увеличилась заболеваемость БА, при этом общее число случаев БА среди подростков 15-17 лет возросло на 68 % и составило 78 тысяч [73, 74].

Изучению эпидемиологии БА, АР и АД в настоящее время посвящено огромное количество исследований, однако результат каждого из них зависит от тех критериев диагноза, которые исследователи использовали при планировании работы. Все имеющиеся в настоящее время данные относительно распространённости болезни следует разделять на две основные группы:

- данные официальной статистики (по обращаемости);
- данные, полученные при проведении активного скрининга, с последующей клинико-функциональной верификацией диагноза.

Анализ результатов, полученных из официальных документов Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию РФ, показывает, что распространённость БА в детской популяции составляет 3,12%, причем пациентов подросткового возраста (15-18 лет) с лёгкой степенью астмы зарегистрировано всего 20%, порядка 70% приходится на долю детей (15-18 лет) со среднетяжелой БА, а аналогичный показатель в популяции подростков с тяжёлым течением болезни не превышает 10% [51].

Распространённость астмы у подростков в РФ, по данным официальной статистики, с 1999 года по 2002 год увеличилась в 2,4 раза [51]. По данным статистических отчётов Департаментов здравоохранения субъектов РФ также отмечена тенденция к повышению показателя распространённости астмы среди детей. Так, например, в Москве, за последние 3 года, зарегистрировано увеличение количества детей с диагнозом БА на 13,8%; в Пермской области этот показатель в период с 1991 по 2001 год вырос в 7 раз, в Архангельской - в 7,2 раза (1982-2001); в Томской области зарегистрировано сопоставимое значение данного параметра в 6,8 раза в период с 1990 по 2002 годы [26, 41, 46, 52].

Однако представленные документы не отражают истинной картины распространённости болезни, а, по всей видимости, являются лишь показателем, характеризующим работу практического здравоохранения с больными данного профиля. Рост распространённости АЗ может быть связан с появлением чётких критериев диагноза, внедрением в реальную клиническую практику регламентирующих документов по диагностике и лечению БА, АР, АД (GINA – Global Initiative for Asthma; ARIA - Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma Initiative; Diagnostic and treatment of atopic dermatitis in children and adults: PRACTALL Consensus Report), увеличением количества проводимых образовательных программ для врачей-специалистов; изменением утверждённых форм статистической отчётности [8, 17, 45, 282].

Смертность и астма

Результаты, опубликованные Lamer E. (1988), Matsui T. et al. (1990), Chatkin G et al (2007), демонстрируют высокий риск смерти от астмы в группе детей

подросткового возраста и у молодых взрослых, проживающих в разных странах [140, 356, 376]. Высокий риск летальных исходов, как правило, характерен для подростков, страдавших тяжелой астмой с длительным стажем болезни. Согласно данным Matsui T. et al., продолжительность заболевания у них, в среднем составляла 9 лет [376]. В публикации и Girish Sharma (2006) описано увеличение летальных исходов из-за БА в 2 раза у подростков в США в период с 1975 по 1993 годы, при этом отмечено, что данная тенденция зарегистрирована у представителей обоего пола [279], причем показатель смертности от астмы был существенно выше у афроамериканцев в сравнении с «белыми» подростками. Значительное увеличение смертности по причине астмы у подростков и молодых взрослых позволило определить данную возрастную группу как больных, имеющих самый высокий риск смерти от астмы.

Данные о смертности по причине астмы в России в абсолютном выражении низкие, однако, в последние годы отмечается некоторое увеличение этого показателя. Так, в Санкт-Петербурге в период с 1975 по 1984 год смертность в среднем за год составила 0,075:100000 детского населения, а в интервале от 1985 до 1994 года аналогичный показатель увеличился в 2,6 раза (0,2:100000). Других данных, касающихся смертности от БА, в официальных отчётах Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию РФ найдено не было [8].

Значимость АЗ определяется не только летальными исходами, но и ухудшением качества жизни пациентов [4, 36, 72], тесной связью патологии с другими заболеваниями и формирующимися осложнениями [1, 14, 37, 48, 78]. Так, было показано, что аллергический ринит часто сопутствует БА и увеличивает затраты на ее лечение. М.Р. Богомильский, Т.И. Гаращенко (1999) выявили ассоциацию АР с атопическим дерматитом, конъюнктивитом и крапивницей в 50% случаев, с БА - в 25%, в 40% АР трансформировался в БА [25, 34, 43, 49, 75]. Плохо контролируемые симптомы аллергического поражения респираторного тракта и кожи приводят к расстройству сна, астеноневротическому синдрому, снижению работоспособности, нарушению обучаемости, снижению когнитивных функций и качества жизни [11, 200, 407],

что обуславливает необходимость формирования программ профилактики данных состояний. Однако это невозможно без своевременной диагностики АЗ, рациональной тактики ведения, масштабных эпидемиологических исследований, позволяющих оценить эволюцию патологии.

1.1.1 Основные эпидемиологические характеристики АЗ в мире по протоколам программы «ISAAC»

До сих пор этиология АЗ остается недостаточно понятной. Рост аллергического поражения верхних дыхательных путей зафиксирован во многих странах мира. Наличие географических различий в определенной степени позволяет отвергнуть предположение о том, что это увеличение объясняется только более частой диагностикой заболевания врачами.

Дальнейшее изучение этой проблемы основывается на проведении масштабных эпидемиологических исследований, проводимых по единой методологии на основе международного сотрудничества. В мировой медицинской практике используют несколько программ для изучения распространенности АЗ.

- Исследование сезонного аллергического ринита в рамках программы British Medical Research Council (1960г.), распространенность симптомов ринита в весеннее время - British Medical Research Council, (1962);
- Стандартизированный протокол эпидемиологического исследования Европейского респираторного сообщества охраны здоровья (In the European Community Respiratory Health Survey - ECRHS);
- Национальная и международная программы США по изучению распространенности АЗ и возможных факторов риска (The National Health and Nutrition Examination Survey – NHANES, 1956г.), The National Health Examination Survey – NHES, Cycle II (1963–1965) и Cycle III (1966–1970);
- Швейцарское исследование воздушных поллютантов и заболеваний легких у взрослых (Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults – SAPALDIA, 1991г, 2002г., 2010г.);

- Швейцарское исследование аллергии и респираторных симптомов у детей, обусловленных поллютантами, климатом и пылью растений (Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with Respect to Air Pollution Climate and Pollen - SCARPOL, 1992-1993г.);
- Глобальная Европейская сеть Аллергии и Астмы (Global Allergy and Asthma European Network - GA2LEN);
- Международное исследование астмы и аллергии у детей (International Study of Asthma and Allergy in Childhood – ISSAC);
- Экологический вопросник Международного исследования астмы и аллергии у детей (International Study of Asthma and Allergy in Childhood Phase Three Environmental Questionnaire - EQ ISSAC III);
- Изучение аллергических факторов риска профессионального ринита (Study on Occupational Allergy Risks I - SOLAR I , 2002-2003г. и SOLAR II, 2007-2009г.), Германия;
- Педиатрический вопросник качества жизни при риноконъюнктивите (Paediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire - PRQLQ);
- Аллергия и эндотоксины у детей сельской местности Австрии, Германии и Швейцарии (The Allergy and Endotoxin – ALEX, 2005г.).

Наибольшее распространение для изучения эпидемиологии АЗ в детской популяции получила программа международного исследования астмы и аллергических заболеваний у детей («ISAAC» International Study of Asthma and Allergy in Childhood), основными целями которой стали описание распространенности и тяжести БА, АР и экземы у школьников, проживающих в разных странах; сравнение этих показателей внутри и между странами; создание базы данных для оценки будущих тенденций в распространенности и тяжести АЗ, для дальнейших этиологических исследований генетики, стиля жизни, окружающей среды и медицинской помощи [33, 170, 330, 584].

Первые результаты программы показали, что в мире существует выраженная вариабельность распространенности БА от низкой в Африке и Азии, средней - в Европе и англо-саксонских странах и высокой в Австралии, Новой

Зеландии, Бразилии. В некоторых странах отмечен значительный рост распространенности АЗ, а изучение динамики этих болезней позволяет сформировать адекватную стратегию их профилактики [280, 530, 590]. В эпидемиологических исследованиях, проводимых по данной программе, имеется ряд определений, важных для течения и прогноза АЗ: кумулятивный (накопленный) признак (симптомы когда-либо в жизни), текущее заболевание (симптомы в течение последних 12 месяцев), латентное заболевание (отсутствие симптомов в течение последних 12 месяцев, хотя они фиксировались в более раннем анамнезе), наличие аллергического риноконъюнктивита (АРК - признаки ринита и конъюнктивита в течение последних 12 месяцев).

Эта программа является самым крупным и наиболее стандартизированным исследованием из всех проведенных в настоящее время в мире для определения и сравнения распространенности и степени тяжести симптомов АЗ у детей в различных регионах мира [340].

Однако использование даже данного протокола не позволяет получить полную картину распространённости АЗ в детской популяции, что ограничено возрастными критериями включения (дети 6-7 лет и подростки 13-14 лет).

Проведенные по программе ISAAC эпидемиологические исследования у детей в разных регионах России показали высокий уровень распространенности симптомов астмы и аллергического ринита. Однако необходимо отметить, что полученные данные характеризуются высокой вариабельностью: так, например, показатель распространённости «астма-подобных» симптомов (АПС) в течение последних 12 месяцев составил от 5,05% в Москве до 11,8% в Томске, 3,9% в Новокузнецке, при этом диагноз БА, по данным проведённого в России исследования ISAAC в данной возрастной группе, был зарегистрирован в меньшем количестве случаев, чем АПС (от 0,66% в Нальчике до 9,5% в Улан-Удэ) (Таблица 1) [20, 33, 53, 54, 61, 62, 64, 66, 79, 81].

Анализируя данные эпидемиологических исследований, проведённых с использованием вопросника ISAAC в динамике, стоит отметить, что тенденция к увеличению распространённости диагностированной БА у подростков весьма

незначительная – цифры, в большинстве случаев, сопоставимы (авторы публикаций не приводят данных, характеризующих значимые статистические различия) – Таблица 1 [18, 27].

Таблица 1

Распространённость «астма-подобных» симптомов (АПС) и подтверждённого диагноза бронхиальной астмы (БА) у детей 13-14 лет в РФ по данным эпидемиологического исследования ISAAC

Город или регион РФ (Автор, год публикации)	Год проведения исследования	А,%	В, %
Ангарск (Черняк Б.А., 2001)	1997	13,4	8,9
Благовещенск (Заболотских Т.В., 2001)	2000	5,3	2,4
Владивосток (Шестовская Т.Н., 1999)	1999	5,8	4,8
Волгоград (Медведева С.С., 1999)	1998	-	6,4
Воронеж (Почивалов А.В., 2004)	2002	10,3	4,9
Иркутск (Черняк Б.А., 2001)	1997	12,1	3,1
Казань (Шамова А.Г., 2000)	1999	8,1	2,2
Киров (Попова И.В., 2004)	2004	10,6	2,2
Махачкала (Тавакова А.А., 2001)	1999	8,5	1,6
Москва (Дрожжев М.Е., 2002)	2000	12,1	3,6
Нальчик (Якушенко М.Н., 1999)	1998	9,8	0,66
Новокузнецк (Лютин Е.И., 2003)	2001	12,7	3,9
Новосибирск (Кондюрина Е.Г., 2003)	2002	10,7	3,5
Томск (Камалтынова Е.М., 2006)	2006	11,8	3,8
Улан-Удэ (Черняк Б.А., 2001)	1999	12,0	9,5
Чебоксары (Петрова Т.И., 2004)	2000	8,6	3,4
Якутия (Самсонова М.И., 2002)	2001	13,4	5,2

Примечание: А - распространённость астма-подобных симптомов в течение последнего года; В - подтверждённый ранее диагноз бронхиальной астмы

Сегодня не существует единственного инструмента, который с уверенностью мог бы быть использован для идентификации астмы или аллергического ринита. Астма, аллергический ринит, атопический дерматит - клинические диагнозы, поставленные врачом на основе анализа медицинской истории пациента, осмотра, оценки обратимости бронхиальной обструкции и исключения альтернативных диагнозов. В эпидемиологических исследованиях анкетные опросы используются, чтобы установить, имели ли пациенты признаки АЗ или когда-либо им был поставлен диагноз врачом. Показатели распространенности признаков и диагнозов АЗ в большой степени зависят от понимания проблемы аллергических заболеваний в изучаемой популяции [21, 38, 40, 82]. В последние десятилетия знания населения об астме, АР, АД увеличились, были введены новые методы лечения. Эти меры, возможно, улучшили понимание астмы и аллергии.

Значительные различия в распространенности АЗ по разным регионам могут быть связаны с языковыми и культурными причинами, а не с реальными изменениями, что послужило причиной проверки адекватности вопросника ISAAC [96, 152].

В результате было выявлено, что существует значительное соответствие между вопросами, направленными на выявление детей с астмой, - особенно полезен вопрос по поводу «когда-либо свистящего дыхания» из-за своей высокой чувствительности (93,3%) и специфичности (89,9%), что даёт возможность использовать его в качестве первоначального скрининг-теста. Высокий уровень соответствия показали вопросы «У вас когда-либо была астма» (98%), «Были ли у вас эпизоды свистящего дыхания в последний год» (75%) и «кашель в ночное время» (80%). Таким образом, анкета, используемая в исследовании ISAAC, является полезным инструментом для оценки распространенности детской астмы из-за ее высоких критериев достоверности, внутренней последовательности и внешней согласованности [532].

Структура распространённости БА, по данным исследования ISAAC, также значительно отличается от данных официальной статистики [284, 338, 587, 588].

Так, большинство случаев заболевания приходится на пациентов с лёгкой астмой – 80,4%, подростков, страдающих среднетяжёлой и тяжёлой БА, зарегистрировано 15% и 4,6%, соответственно.

1.1.2 Основные эпидемиологические характеристики АЗ в мире по протоколам программы «ISAAC» I и III этапов

До недавнего времени большинство исследований сообщали о возрастании распространённости АЗ в последние десятилетия. Однако, некоторые отдельные центры исследования распространённости АЗ по программе ISAAC в западных странах, а также ряд исследований среди взрослых, сообщили об отсутствии увеличения или даже уменьшении распространённости АЗ в течение последних 10 лет.

Этап I Международного исследования астмы и аллергии у детей (ISAAC) сконструирован таким образом, чтобы во всем мире стало возможным сопоставление распространённости симптомов БА, АР и АД [340, 482]. На III этапе обследование повторено с тем, чтобы оценить изменение во времени [531]. Первый этап обследования был повторен через 5-10 лет в 106 центрах в 56 странах среди детей в возрасте 13-14 лет ($n = 304679$) и в 66 центрах в 37 странах – в возрасте 6-7 лет ($n = 193404$). Было выявлено, что среднее число хрипов в последние 12 месяцев изменилось незначительно - с 13,2% до 13,7% в возрастной группе 13-14 лет (средний рост 0,06% в год), и с 11,1% до 11,6% у детей 6 - 7 лет (средний рост 0,13% в год) [338, 586, 588].

Исследования, проведённые в США в период с 1990 по 1995 гг., демонстрируют значительное увеличение случаев заболевания как в детской, так и во взрослой популяции [279, 436]. В этой связи большой интерес представляют данные официальной статистики США, приведённые в отчёте American lung association epidemiology & statistics unit research and program services за 2006 год.

Согласно данному документу, текущая распространённость БА в группе детей от 5 до 17 лет колебалась в пределах от 85,7 до 143,2 случаев на 1000

населения аналогичного возраста. Стоит отметить, что описываемый показатель имел значимые отличия у детей различных рас. Так, у подростков афроамериканского происхождения текущая распространённость БА в 1,6 раза выше, чем у «белых» детей. Данные заболеваемости БА у детей в возрасте от 5 до 17 лет, приведённые в данном документе, также свидетельствуют о наличии значимых отличий в зависимости от расовой принадлежности (Рисунок 1).

Исследования ISAAC, проведённые в Бразилии [319], демонстрировали сопоставимые с показателями, полученными в России, цифры, характеризующие распространённость астмаподобных симптомов (АПС) в группе подростков 13 – 14 лет (11,6% - 12,4%). Однако достоверного увеличения распространённости БА за 6-ти летний период наблюдения (1995 - 2001) в популяции подростков отмечено не было, что также сопоставимо с данными, приведёнными российскими исследователями – Таблица 1.

на 1000 населения

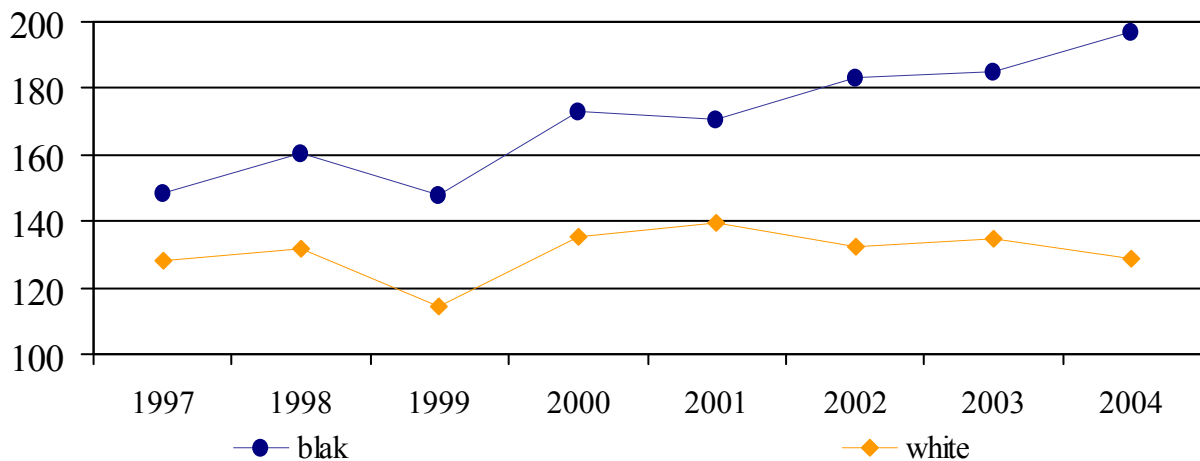


Рисунок 1. Динамика заболеваемости бронхиальной астмой у детей в возрасте 5 – 17 лет в зависимости от расовой принадлежности по данным American lung association epidemiology & statistics unit research and program services, 2006

В Западной Европе число текущих хрипов понизилось на 0,07% в год у детей в возрасте 13-14 лет, но выросло на 0,20% в год у детей в возрасте 6-7 лет. Аналогичные данные получены и в других регионах для детей в возрасте 13-14

лет и 6-7 лет, соответственно: Океания (-0,39% и -0,21%), Латинская Америка (+0,32% и +0,07%); Северная и Восточная Европа (+0,26% и +0,05%); Африка (+0,16% и +0,10%); Северная Америка (+0,12% и +0,32%); Восточное Средиземноморье (-0,10% и +0,79%); Азиатско-Тихоокеанский регион (+0,07% и -0,06%) и Индийский континент (+0,02% и +0,06%). Особенно заметно уменьшение распространенности текущих симптомов астмы в англоговорящих странах (-0,51% и -0,09%) и странах Западной Европы, особенно в возрастной группе 13-14 лет [285]. Рост распространенности зафиксирован в регионах, где распространенность ранее была низкой. Увеличение распространенности симптомов астмы в Африке, Латинской Америке и некоторых частях Азии показывает, что глобальное бремя астмы продолжает расти, но различия между странами значительно уменьшаются [135, 141, 259, 290, 437, 551].

Одновременно на этапе III ISAAC были проанализированы тенденции в распространенности риноконъюнктивита и его симптомов [79, 284, 586]. В исследование было включено 498083 детей двух возрастных групп. Наблюдалось незначительное увеличение риноконъюнктивита во всем мире, но значительных различий между центрами найдено не было. Увеличение распространенности, превышающее у старших детей 1% в год, было зафиксировано в 13 центрах, в том числе в трех из 9 центров в Африке, в двух из 15 в Азиатско-Тихоокеанском регионе, в одном из 8 в Индии, в трех из 15 в Латинской Америке, в трех из 9 в Восточной Европе и одном из 34 в Западной и Северной Европе. Уменьшение распространенности риноконъюнктивита такого же масштаба было зафиксировано только в четырех центрах. Снижение высоких темпов распространенности в исследовании ISAAC позволяет предположить, что она достигла своего пика в этих регионах. Рост был зафиксирован в основном в странах с низким и средним уровнем доходов [136, 580]. Увеличение было более выраженным в старших возрастных группах, что свидетельствует о том, что влияние экологических факторов может быть ограничено периодом раннего детства.

К развивающимся странам относятся страны Африки. Исследования, проведенное в Кейптауне (Южная Африка), на Тайване, в Марокко, показали, что отмечался значительный рост симптомов астмы, аллергического ринита и атопической экземы среди детей за последние 7 лет [431, 432, 438, 443].

В исследовании, проведенном в Тегеране, провинции Гуанчжоу (Китай), Баранья (Венгрия), показано, что существенных изменений в распространенности симптомов астмы по сравнению с 1997 годом не произошло, но количество когда-либо имевшихся хрипов, симптомов ринита и дерматита возросло на первом и третьем этапах соответственно (все $p < 0,01$) [336, 385, 541].

В Тихоокеанском регионе (Французской Полинезии, Новой Каледонии, Тонге, Фиджи, Самоа, островах Кука, островах Токелау и Ниуэ), распространенность текущего свистящего дыхания (9,9%) в целом гораздо ниже, чем у детей в Новой Зеландии (31%), однако имелись значительные расхождения между различными центрами Тихого океана: от 19,5% (острова Токелау) до 5,8% (Самоа). Причины этих различий в распространенности БА в этой части Тихого океана остаются неясными и требуют дальнейшего исследования [445, 552]. Не увеличилась распространенность аллергических заболеваний и на северо-востоке Таиланда [434, 553].

В Гонконге диагноз астмы одинаково часто встречался в обеих фазах исследования (11,2% и 10,2% соответственно), однако показатели распространенности хрипов сократились с 12,4% в 1994-1995гг до 8,7 % в 2002 году ($p < 0.001$) [193]. Палестинские дети имели схожую с рядом стран Средиземноморского региона, таких как Испания и Турция, распространенность симптомов астмы, которые, однако, были ниже, чем в других ближневосточных странах, таких, как Саудовская Аравия и Израиль [277].

Непонятны причины более низкой распространенности астмы, бронхиальной гиперреактивности бронхов (BHR) и аллергического ринита у детей Восточной, по сравнению с Западной, Германии. Выявлено, что распространенность BHR достоверно увеличилась с 6,4 % в 1992-1993 годах до 1,6 % в 1995-1996 годах, однако никаких изменений в распространенности астмы,

аллергического ринита или аллергической сенсibilизации не было найдено. Таким образом, увеличение распространенности гиперреактивности могло быть первым индикатором увеличения распространенности астмы в Восточной Германии [440].

Изучение временных тенденций в распространенности астмы и аллергических заболеваний у детей, родившихся в Эстонии до и после распада Советского Союза, показало, что распространенность респираторных симптомов в основном аналогична в обоих исследованиях. Рост симптомов был зафиксирован у детей, рожденных до и после восстановления независимости Эстонии, что указывает на роль факторов, связанных с западным стилем жизни, который оказывает влияние на распространенность аллергических симптомов не только в младенчестве, но может быть и в течение детства [345].

Оценка временных тенденций симптомов астмы, аллергического ринита и атопической экземы проведена в г. Мюнстер (Германия) с интервалом в 5 лет. Отмечено, что существовала тенденция к увеличению текущих симптомов для всех трех заболеваний у детей, однако в большей степени среди девушек [120, 412, 428].

1.2 Основные биологические маркеры и факторы риска формирования аллергических заболеваний

1.2.1 Атопия и её вклад в развитие аллергических болезней

Увеличение продукции иммуноглобулина IgE является ключевым механизмом аллергических болезней у детей - аллергического ринита, атопического дерматита и атопической астмы. После того, как IgE связывается на поверхности мастоцитов с высокоаффинными Fc рецепторами и антигеном, происходит активация клеток и развивается каскад событий, приводящих к клиническим проявлениям аллергической болезни [109, 497, 592]. В результате, эти и другие каскадные реакции вызывают продукцию биологически активных

веществ, ответственных за воспаление бронхов, слизистых носа и кожи, которое лежит в основе АЗ и наблюдается даже в отсутствие клинических признаков [315, 481, 505]. В качестве биологических маркеров аллергии обычно используют повышение общего и специфического IgE в сыворотке крови и/или положительные результаты прик-тестов с определенными аллергенами, которые не всегда коррелируют друг с другом и не всегда ассоциированы с клинической картиной болезни [84, 187, 237, 489, 493].

Определение случая болезни еще более проблематично для БА, потому что нет никаких непротиворечивых или общепринятых критериев или маркеров заболевания типа высокого уровня общего IgE в сыворотке крови, специфического IgE или положительных результатов прик-тестов с аллергенами, бронхиальной гиперреактивности [272]. Ни один из этих показателей не имеет высокой чувствительности и специфичности [201, 448, 484]. Многие исследования продемонстрировали, что «детская» БА строго связана с атопией (выявляется, по крайней мере, хотя бы один положительный результат в прик-тесте или при определении специфического IgE), часто с существенными вариациями [355]. Много детей с БА имеют признаки атопии клинические или серологические. Однако не все люди с атопией имеют астму [505, 506].

Согласно исследованиям Pearce N. et al. (2000,2006), показано, что доля случаев БА у детей, сопровождающихся атопией, варьировала от 25% до 63%, у взрослых – от 8% до 55%, в среднем 37%. [147, 410, 411].

Исследования Burrows B. et al (1989), Bronnimann, S. et al (2009), по изучению связи астмы, бронхиальной гиперреактивности и уровня общего IgE показали их достоверную корреляцию у детей [129]. Однако, только 36 % детей, уровень IgE у которых был > 1000 МЕ/мл, имели диагноз астмы [162]. О подобных данных сообщали Bousquet P. et al.(2010) и Kotaniemi-Syrjänen A. et al.(2003), которые провели исследование среди взрослых и детей [124, 100]. Установлено, что атопия, верифицированная одним или более положительными прик-тестами на серию обычных аллергенов, связана с астмой, ринитом и экземой прямым линейным способом [93, 105, 291]. Отмечена значительная

вариабельность распространенности положительных прик-тестов к аллергенам в популяциях – от 1,7% в Китмандо (Гана) до 45,3% в Гонконге (Китай) [124]. Повышенный уровень IgEs имел минимальную распространенность в Эстонии (16,7%) и максимальную – в Испании (48,5%) [147].

Таким образом, наблюдаются не только выраженные различия в распространенности симптомов, но и в распространенности атопической сенсibilизации (верифицированной положительными прик-тестами или IgEs >0,35 МЕ/мл) [276].

Распространенность симптомов в последние десятилетия увеличивается в странах с низким подушевым доходом (Бразилия, страны Латинской Америки). Распространенность симптомов положительно коррелирует с распространенностью прик-тестов, но не распространенностью IgEs (что может быть связано с незначительным количеством центров, в которых проводили определение IgEs) [395].

В сельских и небогатых городских популяциях выявлена слабая корреляция между симптомами и аллергопробами, тогда как в городских популяциях корреляция более выраженная. В бывших социалистических странах ассоциация циркулирующих антител IgEs, положительных кожных прик-тестов и аллергических заболеваний слабая [146, 345].

В качестве основных факторов, которые могут повлиять на распространенность IgEs, кожных аллергопроб и симптомов аллергических заболеваний, чаще всего рассматривают гельминтозы [88, 266].

Изменения в распространенности симптомов и атопической сенсibilизации, вероятно, опосредованы множеством факторов, включающих питание, микробные аллергены, особенности жилищных, экологических и экономических условий.

1.2.2 Роль интра- и перинатальных факторов в формировании аллергических болезней

Внутриутробное программирование - концепция, заключающаяся в том, что стимул, воздействующий в определенное время внутриутробного развития, может привести к изменениям в структуре или функции иммунной системы. Исследования последних лет показали неоднозначные ассоциации перинатальных факторов с риском развития АЗ. Так, гестационный возраст более 40 недель являлся фактором риска развития атопии и атопического дерматита [144, 375], напротив, гестационный возраст менее 37 недель связан с наличием астмы у ребенка [375].

Порядок рождения ребенка может быть ассоциирован с подверженностью инфекциям. Эта ассоциация может отражать отношение между внутриутробной выраженностью фенотипа Т-хелпер2 (Th2) и выживанием эмбриона. Karmaus et al. изучили отношение между порядком рождения и уровнем IgE в пуповинной крови. Они нашли, что уровни IgE уменьшались с увеличивающимся порядком рождения. Содержание IgE в пуповинной крови было существенным фактором прогноза положительного прик-теста в 4 года [347]. Исследования Leadbitter P. et al.; Gregory A. et al. (1999), Volte G. et al. (2004) показали, что большая окружность головы при рождении (37см) связана с повышенным уровнем IgE у детей, но является протективным фактором в развитии астмы [460, 546, 547]. Противоположные данные опубликовали Fergusson et al., установившие, что в 16 лет астма встречалась в 1,8-3,0 раза чаще у детей, окружность головы у которых при рождении была 37 см или больше по сравнению с другими детьми [415].

Неоднозначные данные получены о влиянии длины и массы тела ребенка при рождении. В одних исследованиях низкий вес при рождении (<3 кг) оказывал протективный эффект в развитии астмы [460], во многих других показано, что низкий вес при рождении и преждевременное рождение являются важными факторами риска развития астмы [131, 157, 366, 414]. Увеличенная длина тела при рождении (56 см и более) коррелировала с наличием астмы, но не атопии [405].

Это, вероятно, является отражением мультифакториальной природы аллергических заболеваний вообще и астмы в частности. У преждевременно родившихся и очень маловесных младенцев причина обратимой бронхиальной обструкции может быть в большей степени связана с функциональной гипертрофией гладкомышечных волокон, чем с атопией [574].

1.2.3 Хрипы и астма

Аллергия и признаки астмы могут усиливаться, уменьшаться и даже исчезать на длительное время, оказывая влияние на эпидемиологические показатели [354, 522]. В шведском исследовании, проведенном среди детей 14 лет (всего обследовано 1701 человек), когда-либо имевших признаки астмы, 86% имели в анамнезе другие атопические болезни, 27% в момент опроса не имели симптомов астмы, и 68% имели текущую астму [464].

Дети, имевшие более тяжелую астму, как правило, заболевали в первые полтора года жизни. Однако раннее начало заболевания не всегда подразумевало отрицательный прогноз; у 22 % детей без симптомов астмы и у 30%, имевших умеренную астму, начало заболевания отмечено до 18 месяцев жизни [181].

В исследовании пациентов 1976-1977 года рождения, имевших отягощенный по аллергическим заболеваниям семейный анамнез, распространенность ВНР составила 29% в 11 лет и 40% в 22 года [83]. Обнаружена выраженная ассоциация между персистирующими хрипами, началом заболевания в возрасте старше 5 лет, ранними аллергическими проявлениями и ВНР. Те пациенты, у кого хрипы отмечались в возрасте младше двух лет, имели равную вероятность стать взрослыми астматиками с теми, кто не имел хрипов.

Исследование (n=253), проведенное в Австралии, спроектировано так, чтобы определить, было ли наличие хрипов в течение первых двух лет жизни важным для прогноза развития астмы и развивались ли изменения функции легких у детей в старшем возрасте и в молодости [520]. Из 81 пациента, сообщившего о наличии хрипов, 28 (35 %) испытали это в течение первого года

жизни, 21 (26%) - только на втором году жизни, и 32 (39 %) - на первом и втором годах жизни. Ассоциации между функцией легких и хрипами, мужским полом, как имеющим более узкие дыхательные пути, чем у женщин, обнаружено не было. Авторы предположили, что хрипы в течение первых 12 месяцев жизни - часто переходное состояние из-за уменьшенного калибра дыхательных путей в младенчестве, которое улучшается со временем. Появление хрипов или упорное продолжение их на втором году жизни связано с продолжающейся патологией дыхательных путей и, более вероятно, приводит к развитию астмы [209].

В настоящее время активно изучается природа этих состояний. Текущее мнение заключается в том, что болезнь, которую называют «астмой» у детей, является, вероятно, синдромом нескольких различных состояний и имеет различные причины. Продемонстрировано, что в большинстве случаев хрипы у детей в первые 3 года жизни не увеличивают риск развития астмы и/или аллергии позже, а обусловлены анатомическими особенностями органов дыхания [469]. Эти исследователи постулировали, что ранние эпизоды хрипов, вероятно, связаны с предрасположенностью к астме только у незначительного количества младенцев. Такие дети, как правило, имеют повышенный уровень IgE в течение первых месяцев жизни, отягощенный анамнез и нарушение функции внешнего дыхания в возрасте около 6 лет [469].

Сформулирована гипотеза о существовании, по крайней мере, трех различных фенотипов: хрипы переходного периода (между первым и третьим годом жизни), неатопические хрипы (возможно связанные с инфекцией нижних дыхательных путей в возрасте от 3х и до 13 лет) и атопическая астма (прогрессирующая болезнь, обычно начинающаяся около 6 лет) [370].

При обследовании более 14000 детей, рожденных с 1991 по 1992 год, в Англии было описано множество различных синдромов, сопровождающихся хрипами, которые являлись проявлениями других состояний и развивались под воздействием других факторов нежели хрипы, которые начинаются в более позднем возрасте [469].

Действительно, даже в пределах классификации атопической астмы можно предположить, что болезни органов дыхания, связанные с чувствительностью к различным аллергенам, имеют различные механизмы возникновения [91, 263].

1.3 Участие оксида азота в развитии и течении аллергических заболеваний

1.3.1 Механизмы действия и эффекты оксида азота

Многие исследования продемонстрировали важную роль оксида азота не только в регуляции функции легких, но и развитии различных болезней легких. Оксид азота определяют в выдыхаемом воздухе людей, а его концентрация изменяется при воспалении, которое сопровождает такие болезни как муковисцидоз, хронический обструктивный бронхит, бронхиальная астма [404, 504, 524]. В последнее время внимание многих исследователей сосредоточено на участии NO в развитии и течении аллергических заболеваний [65, 68, 69, 245, 278, 320]. Это связано с тем, что оксид азота играет важную роль в процессах вазодилатации, адекватной воздухонаполняемости легких, газообмена, легочного кровообращения [278]. Кроме того, особенный интерес связан с возможностью использования его в качестве неинвазивного маркера оценки тяжести астмы и контроля за проводимой терапией [6, 7, 190, 393].

Молекула NO не имеет рецепторов, опосредующих ее действие - она может воздействовать напрямую (как биологический медиатор) и косвенно (вовлекая реактивные формы азота и кислорода). Прямой путь заключается во взаимодействии NO и гем-содержащими белками, одним из которых является гуанилатциклаза. Активация этого фермента оксидом азота индуцирует продукцию циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), что опосредует диссоциацию актин-миозиновых связей гладкой мускулатуры [164, 389].

Этот механизм функционирует при физиологической (низкой) концентрации NO, которая обеспечивается конститутивными формами NOS, и

проявляется развитием процессов вазорелаксации, бронходилатации, нейротрансмиссии. Непрямой путь действия обеспечивают патологические (высокие) концентрации NO, вызывая образование нитроксила и пероксинитрита. Эти молекулы воздействуют на тиолсодержащие белки путем нитрозации (N_2O_3) или окисления (HNO и $ONOO^-$). Способ воздействия, возможно, зависит от редокс потенциала клетки [233].

1.3.2 Роль оксида азота в развитии бронхиальной астмы

Механизм, в результате которого происходит увеличение продукции NO, полностью еще не раскрыт. Оксид азота, образуемый эпителием, макрофагами, Th-1 клетками дыхательных путей, играет значительную роль в развитии Th-2 воспалительного ответа при БА. Провоспалительные цитокины, такие как ФНО- α , ИЛ-1 β и ИНФ- γ , способны индуцировать продукцию iNOS эпителием дыхательных путей. Образуемый NO, ингибирует секрецию ИЛ-2 и ИНФ- γ клетками Th-1 типа, но не влияет на продукцию ИЛ-4 Th-2 лимфоцитами. Однако, согласно другим данным, NO может способствовать увеличению образования ИЛ-4 [402].

В экспериментальных исследованиях было установлено, что воздействие аллергена приводит к усилению воспаления в дыхательных путях, обусловленное эозинофилами и лимфоцитами, при этом изменяется активность NO-синтаз эпителиальных клеток бронхов: наблюдается увеличение экспрессии индуцибельной и снижение конститутивных форм NOS [457]. Подавление синтеза эндогенного NO приводит к усилению уже существующей гиперреактивности бронхов у больных БА [389].

Как правило, уровень NO в выдыхаемом воздухе (exNO) у больных бронхиальной астмой связан с развитием поздней аллергической реакции и повышается в среднем через 9 часов после ингаляции аллергена.

Роль оксида азота в патогенезе БА является предметом постоянных дискуссий. Так было показано увеличение экспрессии iNOS и значительное

повышение уровня NO в выдыхаемом воздухе у больных БА по сравнению со здоровыми [327].

Несколько противоречивыми являются данные относительно взаимосвязи уровня выдыхаемого NO и клинических характеристик БА. Так в исследовании Kharitonov S.A., et al. (1994), показано, что у больных атопической БА уровень выдыхаемого NO коррелировал с тяжестью заболевания и отражал степень клинического контроля астмы [322].

Исследования по оценке взаимосвязи exNO, параметрами функции внешнего дыхания и различными маркерами воспаления воздухоносных путей показали, что содержание его у больных астмой коррелировало с гиперреактивностью дыхательных путей и степенью эозинофильного воспаления, верифицированного по параметрам общего анализа крови, бронхоальвеолярной лаважной жидкости и мокроты [177, 250, 550].

Так же установлена ассоциация между уровнем exNO и количеством эозинофилов в слизистой бронхобиоптатов бронхов у детей, однако, при этом, Wilson N. M., et al. (2001) взаимосвязи между уровнем exNO и тяжестью бронхиальной астмы не выявили [143].

Использование ингаляционных кортикостероидов в терапии БА способствует снижению уровня NO в выдыхаемом воздухе, что обусловлено их ингибирующим влиянием на синтез iNOS. В многочисленных исследованиях показано, что измерение NO в выдыхаемом воздухе может быть полезным инструментом для контроля астмы у пациентов, получающих базисную терапию [176, 243, 246, 504].

При астме источником повышенного уровня NO в выдыхаемом воздухе в основном являются нижние дыхательные пути, что ассоциировано с увеличением экспрессии кортикостероид-чувствительной iNOS [549].

1.3.3 Значение NO в диагностике астмы

В настоящее время одним из методов оценки воспаления в респираторном тракте признано определение маркеров окислительного стресса, в частности содержание оксида азота в выдыхаемом воздухе. Данные методы безопасны для пациента, неинвазивны и не занимают много времени, кроме того, они безболезненны, что немаловажно при обследовании детей. Минутная концентрация exNO может быть измерена при помощи хемилюминисцентного анализатора. Этот метод исследования прост, однако, он дорог. Более целесообразно в этом аспекте исследование конденсата выдыхаемого воздуха. При помощи этого метода исследуются нитриты и нитраты, как наиболее стабильные метаболиты оксида азота, в определенной мере отражающие уровень его синтеза. Исследование конденсата проводится спектрофотометрическим методом с использованием реактива Грисса. Исследование содержания NO в конденсате выдыхаемого воздуха у здоровых детей (522 человека) показало, что среднее значение exNO составляет 11,5-21,7 мкл/л³ [244], его концентрация увеличивается с возрастом. Повышенные значения exNO отмечены у детей с ринитом, конъюнктивитом, сенной лихорадкой [244].

У больных атопической БА концентрация exNO повышена и составляет 59,8 мкл/л³ (30,4-85,5 мкл/л³) [88].

Эти данные указывают на то, что уровень exNO является важным показателем, отражающим эозинофильное воспаление воздухоносных путей при бронхиальной астме, что подтверждают различные исследования, в которых было установлено, что уровень exNO может быть использован для оценки степени выраженности аллергического воспаления бронхов у детей, больных БА [576].

Согласно данным Turner S. (2008), измерение оксида азота в выдыхаемом воздухе обладает высокой специфичностью, но низкой чувствительностью для диагностики астмы. Тем не менее, определение уровня exNO у пациентов, использующих для лечения ингаляционные кортикостероиды, является высокоинформативным для оценки эффективности лечения и позволяет контролировать

выраженность аллергического воспаления дыхательных путей, которое находится в прямой зависимости от содержания $e\text{xNO}$ [267]. В зарубежной литературе представлены результаты единичных исследований, в которых сделаны попытки проанализировать содержание $e\text{xNO}$ в выдыхаемом воздухе в сплошной популяции детей, оценить его связь с полом, возрастом, наличием аллергических заболеваний и возможностью использования в качестве скринингового маркера БА [177, 377].

Имеющиеся публикации, рассматривающие содержание NO в выдыхаемом воздухе у детей, весьма противоречивы. Так, в некоторых исследованиях атопия, экзема, аллергический ринит были связаны с повышением содержания $e\text{xNO}$, в то время как для астмы подобной корреляции обнаружено не было [145].

Противоречивы сведения о влиянии на уровень $e\text{xNO}$ противоастматических препаратов, в частности ингаляционных кортикостероидов (ИГКС); сомнительна связь с такими параметрами как пол, рост и возраст, хотя в отдельных работах отмечена ассоциация уровня $e\text{xNO}$ с полом. Так, более высокое содержание $e\text{xNO}$ у мужчин может быть связан с их более высоким ростом или относительно большими легочными объемами по сравнению с женщинами. Однако это утверждение на сегодняшний день не доказано [249].

Эффект курения также не является новым – снижение уровня $e\text{xNO}$ у курильщиков ранее уже было описано [526].

Исследование, проведенное в Швеции в большой группе школьников 13-14 лет (969 включенных в исследование детей), продемонстрировало, что содержание $e\text{xNO}$ у здоровых детей зависит от возраста и пола – уровень $e\text{xNO}$ был выше у мальчиков (5,2 ммоль/л; 4,7-5,7) по сравнению с девочками (4,4 ммоль/л; 4,0-4,8) [244].

Экзема также может быть независимым фактором, определяющим повышение $e\text{xNO}$. В литературе имеются разноречивые данные о взаимосвязи экземы и содержания $e\text{xNO}$ у детей [69, 205, 378, 244, 459]. Повышение уровня $e\text{xNO}$ у детей с врачомным диагнозом экземы, но без сопутствующей астмы было неоднократно описано [205, 378]. Вместе с тем, другие авторы не нашли

повышение уровня exNO среди детей с такой же патологией [377]. Выявленные позитивные ассоциации между содержанием exNO и экземой в общей когорте детей в возрасте от 13 до 14 лет не были подтверждены в многомерной модели [244].

Подобная взаимосвязь неоднократно зафиксирована у имеющих атопию, но не страдающих астмой детей и взрослых [240, 332, 377, 400, 459].

Отсутствие подобной взаимосвязи (БА и NO) описано и другими авторами, как в различных популяциях детей, так и в большой группе молодых взрослых [145, 249, 377, 526].

Большинство исследований, посвященных взаимосвязи астмы и уровня NO, не учитывали вклад таких сопутствующих атопических заболеваний, как экзема и аллергический ринит. Повышенные уровни NO у пациентов с атопической астмой могли иметь вторичный характер по отношению к данным заболеваниям. Так, у молодых взрослых была установлена связь exNO с астмой, которая определяется как бронхиальная гиперреактивность и наличие симптомов [247]. Обнаружено также, что содержание exNO связано с атопией, реактивностью дыхательных путей и эозинофилией крови у детей с БА, но не с врачомным диагнозом астмы [7, 240]. В связи с этим, одни авторы предполагают, что повышение уровня exNO отражает не аллергическое воспаление дыхательных путей, а степень атопии [332]. Другие указывают на то, что высокий уровень NO является маркером эозинофильного воспаления, независимо от наличия атопии [196].

Взаимосвязь механизма развития астмы и аллергического ринита, так называемого «единые дыхательные пути – одна болезнь», поддерживает эту гипотезу.

1.4 Основные иммунологические теории развития атопических болезней

В настоящее время существуют две основные, но конкурирующие теории, которые связывают изменения экологических факторов с наблюдаемыми тенденциям в эпидемиологии астмы и аллергии за прошлые несколько

десятилетий. Первая теория – «гигиеническая гипотеза» - была введена в научную литературу в 1989 году [509]. D.Strachan постулирует, что воздействие определенных экологических факторов вызывает подавление цитокинов Th2 профиля и усиливает Т-хелпер1 ответ (Th1), который становится обычными для организма [339, 454, 508, 509]. В 2001 году предложена гипотеза иммунотолерантности «immunotolerance hypothesis», которая свидетельствует о том, что раннее интенсивное воздействие аллергенов уменьшает потенциальный риск дисбаланса регулирующей способности иммунной системы [487].

1.4.1 Гигиеническая гипотеза

После длительных, десятилетних исследований Strachan D. сообщил, что «инфекции остаются наиболее перспективными кандидатами», объясняющими экологические различия, наблюдаемые при atopических болезнях [326, 461, 508]. В 1997 Sepp E. et al. зафиксировали различия в кишечной флоре эстонских и шведских младенцев [334]. Та же группа ученых в последующих исследованиях показала, что дети, имевшие аллергию, реже колонизировались *Lactobacilli* и *Bifidobacteria*, они же имели более высокий титр аэробных микроорганизмов, особенно *Coliforms* в Эстонии и *S. aureus* в Швеции [206, 533]. Различия в микробной кишечной флоре у аллергиков и детей без аллергии также связаны со степенью и продолжительностью кормления грудью, использованием антибиотиков и чистотой среды рождения [288, 335]. В работах Matricardi P.M. и Rochetti R. (2001) также показано, что протективный в отношении атопии эффект связан с изменением микросреды кишечной флоры [227, 371].

Факторы, которые в той или иной степени ассоциированы с детскими инфекциями, связаны и с распространенностью атопии, atopической астмы и астмы вообще. Они включают размер семьи, естественное вскармливание, иммунизацию, использование отпуска по уходу за детьми, использование антибиотиков, ранний контакт с домашними и сельскохозяйственными животными [94, 117, 480]. Показано, что большие семьи являлись защитным

фактором развития астмы и аллергии [127, 289, 420, 427, 429]. Метаанализ 53 исследований, проведенный в 2005 году, также поддерживает это мнение [347, 560]. Продемонстрировано, что распространенность сенной лихорадки составила 10 % у первенцев, 8 % у вторых детей, 5% у третьих, 4 % у четвертых и 2,6% у детей, имеющих четырех и более сестер и братьев [509]. Подобная тенденция выявлена и для астмы с соответствующей распространенностью - 21%, 19%, 14%, и 13% для детей с тремя и более сибсами [154, 474]. Дети - первенцы имели более высокие показатели специфического IgE и положительные прик-тесты в 6 лет в сравнении с младшими братьями и сестрами [399].

Установлено, что больший размер семьи связан с более высоким риском ранних инфекций верхних дыхательных путей (Ponsonby et al., 2008) [179, 420]. Высокая плотность проживания в квартире в период младенчества оказывала протективный эффект в отношении сенной лихорадки в 7 лет, но не астмы, а ранние инфекции верхних и нижних дыхательных путей увеличивали риск развития астмы, но не атопии [229, 566].

Исследования, проведенные в Германии, показали, что повторяющиеся инфекции нижних дыхательных путей положительно связаны с последующим развитием астмы, хрипов и бронхиальной гиперреактивности, но ранние эпизоды ринита и герпес-вирусных инфекций оказывали протективный в отношении этих заболеваний эффект [213, 571]. Те дети, которые имели один или менее эпизодов ринита в возрасте до года, более вероятно будут иметь диагноз астмы в 7 лет в сравнении с теми, кто имел два или больше эпизодов. Наличие одного или более обострений герпес-вирусной инфекции в первые 3 года жизни также обратно связаны с риском развития астмы в 7 лет [90, 191, 329, 490, 468, 528].

Другой фактор, способствующий увеличению контактов ребенок-ребенок, - детские сады. В современном обществе в последние десятилетия значительно увеличилось количество работающих матерей, что привело к большему количеству детей, посещающих детские сады, к значительному увеличению риска инфекций дыхательных путей [192, 370, 525].

Данные, полученные в Детройте, показали, что использование отпуска по уходу за детьми в первые 12 месяцев жизни в дальнейшем предупреждало повышение специфического IgE [398].

Использование антибиотиков в младенчестве также связано с повышением риска развития астмы и аллергии [85, 115, 116, 150, 208, 261, 270, 581].

Это может быть связано с тем, что антибиотики изменяют кишечную флору, способствуя колонизации патогенных бактерий [361]. Кроме того, применение антибиотиков ассоциировано с увеличением уровня общего IgE и IgG1, синтеза ИЛ-4 и снижением синтеза ИФН- γ [117, 523].

Последние исследования показали, что употребление в пищу непастеризованного молока [416] и высокое содержание микроорганизмов в питьевой воде [383] также связано с уменьшением риска аллергической сенсibilизации. Меньше аллергических заболеваний имеют дети, ведущие антропософской образ жизни [537]. Одновременно установлено, что несмотря на увеличение распространенности атопии (на 45% в течение последних 10 лет), этот факт не привел к росту распространенности симптомов БА [369].

Иммунизация, стимулируя иммунную систему или предотвращая естественную инфекцию, рассматривается как фактор риска развития атопических состояний. Только одна вакцина, по данным литературы, оказывает протективное в отношении астмы и аллергии действие – вакцина БЦЖ [534, 557]. Однако, несмотря на очевидность этого японского исследования, в других исследованиях этот эффект подтвержден не был [173, 310, 558].

А.В. Кау (2001) впервые указал на явные противоречия гигиенической гипотезы [349]. Так, была показана высокая распространенность астмы в небольших американских городах, где стиль жизни приближался к сельскому [138, 349, 365]. Так, было установлено, что у афро-американских детей чаще установлен диагноз астмы, чем у испанских или белых детей [234]. Показано, что представители афро-американской популяции более чувствительны к метахолину и имели более высокий уровень общего IgE, чем их белые ровесники, и эти две

характеристики были взаимосвязаны у белых, но не афро-американских детей [374, 514, 449].

1.4.2 Гипотеза иммунотолерантности

Несмотря на значительное количество исследований, подтверждающих, что люди с атопическим фенотипом имеют Th2-ориентированный профиль цитокинов [515], складывается впечатление, что парадигма [565] Th1-переключение-Th2 риска для атопических болезней - упрощение. У некоторых людей в ответ на воздействие аллергена, несмотря на определенное распознавание его Т-клетками, преобладающим становится IgG-опосредованный ответ. Так, ряд регулирующих Т-клеток, которые синтезируют ИЛ-10, при воздействии аллергенов запускают естественный механизм подавления Th2 (так же как Th1) цитокинов. Эти Т-клетки, вероятно, активизируются при воздействии высоких доз аллергенов. Кроме того, клетки могут быть активированы естественным путем, в соответствии с чем воздействие относительно высоких уровней определенных аллергенов приводит к определенной продукции IgG без продукции IgE, что было описано как «измененный Th2 ответ».

Стало ясно, что интенсивная экспозиция аллергена также влияет на профиль цитокинов. Так, соотношение Th1/Th2 и продукция цитокинов клетками крысы зависели от дозы аллергена таким образом, что низкие уровни антигена вызывали максимальную продукцию ИЛ-4, а увеличивающиеся дозы антигена - подавление ИЛ-4 и увеличение продукции ИНФ- γ [388]. У гиперчувствительных людей подкожные инъекции высоких доз причинно значимых аллергенов также давали характерный ответ Т-клеток, вызывая уменьшение синтеза ИЛ-4 и увеличение ИНФ- γ [153, 516]. Эти особенности иммунного регулирования используют при проведении инъекций аллергена с целью десенсибилизации (так называемая иммунотерапия). Метод лечения эффективен, если достигнута высокая доза аллергена, вызывающая преобразование иммунного ответа от «аллергического» до клинической толерантности к воздействию аллергена [512].

Иммунологическая основа успешной иммунотерапии включает продукцию «блокирующих аллерген» антител класса IgG, подавление быстрого увеличения Т-клеток и уменьшение продукции цитокинов Th2 типа после контакта с аллергеном [561, 286].

При естественной подверженности высоким дозам аллергена показано, что имеются определенные, подобные иммунотерапии, подавляющие эффекты. Те пациенты, которые имели многократные ужаливания пчел, имели определенную анэргию, подобную той, которая достигается при проведении иммунотерапии [496].

Однако, ясно, что поступление высокой дозы аллергена не может быть только транскутанным, оно может осуществляться и через дыхательные пути. Интраназальное введение аллергена пыльцы показало, что повышение уровня ИЛ-10 в назальном секрете, обуславливающее достижение контроля течения аллергического ринита, развивается также и при естественном контакте с пыльцой [307, 318].

Также вероятно, что естественный контакт с высоким уровнем аллергена кошки, по-видимому, ингаляционный, является защитным фактором аллергической сенсibilизации к кошке и вызывает иммунный ответ, характеризующийся высоким содержанием IgG и IgG4 с незначительной продукцией специфического IgE [483].

1.4.3 Роль бытовых аллергенов в развитии аллергических болезней

Несомненна значительная роль бытовых аллергенов, особенно клеща домашней пыли, таракана и аллергенов домашних животных в формировании аллергических болезней. Так, показана связь между контактом с клещом домашней пыли и сенсibilизацией в разных странах и климатических условиях [132, 262].

Вклад интенсивного контакта с пылевыми аллергенами был статистически значимо связан с развитием сенсibilизации и более поздней астмы, что впервые установлено в популяции детей, рожденных в Англии [424].

Также был установлен большой риск развития астмы у 11-летних детей, имевших контакт с высокой концентрацией аллергенов домашней пыли в 1-2 года [256].

На развитие симптомов также оказывал влияние социально-экономический фактор, включая расу и доход [425]. Имеются данные, указывающие на то, что плесень была причиной хрипов и постоянного кашля у детей первого года жизни [360, 582].

В настоящее время считается, что сенсibilизация к животным является фактором риска развития астмы и ринита, однако она может возникнуть и у людей, которые никогда не жили с домашними животными. В районах, где имеется много домашних животных, воздействие их аллергенов так велико, что может вызывать сенсibilизацию и у людей, которые не имеют животных в домах и квартирах. Результаты исследований, изучавших связь между наличием животных, наличием сенсibilизации к животным и в целом, достаточно противоречивы [207, 222, 253, 268]. Особенно это касается кошки. Хотя механизм протективного в отношении атопии эффекта кошки и не известен, ясно, что многие дети, живущие с животным, имеют антитела класса G к аллергену Fel D 1, что противостоит развитию аллергии [92, 483]. Показана взаимосвязь между содержанием аллергена кошки Fel D 1 в домашней пыли и развитием аллергических заболеваний дыхательных путей у детей [174].

В других публикациях подобной связи между сенсibilизацией к кошке и уровнем экспозиции с аллергеном кошки не обнаружено [168, 265].

Так, в немецком мультицентровом исследовании аллергии не обнаружено взаимосвязи между ранним контактом с аллергенами клеща пыли или кошки в периоде младенчества и хрипами, бронхиальной гиперреактивностью или астмой в дальнейшей жизни [214,585]. S.Lau et al. (2005) предположили, что индукция

синтеза IgE и развитие детской астмы может быть определена независимыми факторами [363].

В настоящее время нет данных относительно порогового уровня, определяющего подверженность к атопии для любого специфического аллергена. Подверженность к аллергическим реакциям в большей степени зависела от семейного анамнеза аллергии, особенно по линии матери [538]. Вероятно, что генетические факторы, в отличие от стабильного порогового уровня аллергена, более значительно влияют на развитие аллергии у конкретного человека [367].

Исследования в Детройте у детей (Detroit Childhood Allergy Study) показали, что контакт с двумя или более кошками, или собаками в периоде младенчества, связан с более низкой вероятностью последующей сенсибилизации к общим аэроаллергенам и с более низким содержанием IgE [501].

Возможный защитный эффект домашних животных от астмы у маленьких детей объясняют особенностями ухода за домашними животными [118]. Однако, контакт с домашними животными в раннем возрасте снижает риск развития атопических болезней и частоты свистящего дыхания, но не положительных результатов кожных прик тестов [106].

1.4.4 Роль гельминтов в развитии аллергических болезней

Наиболее распространенными возбудителями геогельминтных инфекций в мире являются *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* и Hookworm (*Ancylostoma duodenale* и *Necator americanus*), которыми инфицировано около 2 миллиардов людей. Обратная связь между паразитарными инфекциями, включая гельминтов, и атопией привели к предположению о защитном эффекте гельминтов и других паразитарных инфекций на развитие аллергических заболеваний [185, 223, 594]. Это стало предметом многочисленных эпидемиологических исследований, которые, однако, показали противоречивые результаты [130, 219, 406, 454].

Исследование факторов риска атопии в сельских районах Эквадора продемонстрировало, что воздействие гельминтов на атопию более значимо, чем перенаселенность и социально-экономический уровень жизни населения [313].

Самые значимые доказательства причинной связи между гельминтами и атопией получены в исследованиях, показавших, что неоднократное антигельминтное лечение инфицированных детей может привести либо увеличению распространенности, либо к усилению аллергенспецифической реактивности кожи [133, 221, 463].

Не все исследования, однако, подтверждают подобную обратную взаимосвязь. Так, между аскаридозом, энтеробиозом и аллергензависимой реактивностью кожи показана позитивная связь [302, 463, 486]. Установлены положительные ассоциации между степенью инвазии гельминтами и аллергенспецифической реактивностью кожи [323, 485].

Помимо кожных аллергопроб, биологическими маркерами атопии являются общий и аллергенспецифический IgE, мощным индуктором которых одновременно являются и гельминты [380]. В связи с этим, исследования, в которых изучалась взаимосвязь между уровнями этих параметров и атопией, трудно интерпретировать [188, 305].

Так, например, у части пациентов, инфицированных гельминтами, уровень аллергенспецифического IgE и результаты кожных аллергопроб противоречили друг другу, а значительная доля инфицированных лиц при высоких уровнях специфического IgE имели отрицательные результаты аллергопроб [389].

Установлено, что наличие сенсibilизации к гельминтам (повышение специфического IgE и положительный кожный прик-тест) являлось важным фактором риска развития ВНР у сельских детей, тогда как у городских детей она в большей степени связана с сенсibilизацией к клещам домашней пыли [325].

Меньшее количество работ посвящено влиянию гельминтных инфекций на формирование и особенности течения атопического дерматита. Были установлены как положительные [217], так и отрицательные корреляции между геогельминтными инвазиями и распространенностью экземы [130, 298, 591].

Первое воздействие аллергенов и гельминтов на организм, как правило, происходит внутриутробно. Аллергены могут проникать через плаценту и стимулировать конкретный иммунный ответ у плода [197, 238], что приводит к поляризации иммунного фенотипа, который не изменяется в старшем возрасте [211]. Показано, что материнские гельминтные инвазии влияют на формирование иммунитета ребенка [182, 197, 238]. В данной ситуации наряду с возрастанием риска развития аллергических болезней возможно развитие иммунологической толерантности, которая может быть антигенспецифической и обусловленной перекрестным реагированием на антигены паразитов и аллергены окружающей среды [121, 314], или неспецифической, опосредованной эффектами иммуномодулирующих цитокинов - ИЛ-10 и TGF- β , что является типичными для хронических паразитозов [194, 298, 328]. Повышенный уровень ИЛ-10, обладающего выраженными антиаллергическим эффектом, также может подавлять кожную реакцию на аллергены [314, 328]. Длительное лечение гельминтозов у детей (более 22 месяцев) в Венесуэле и Габоне привело не только к возрастанию распространенности положительных аллергопроб, но и к увеличению чувствительности (увеличению размера папулы при проведении прик-теста) к аллергену клеща домашней пыли [364, 452].

Имеют значение и видовые особенности паразитов - различные паразиты могут оказывать различное воздействие на риск атопии и аллергических заболеваний [359].

1.5 Роль генов IL-4 в подверженности аллергическим болезням

Открытие все большего числа продуцируемых клетками регуляторных факторов, их антагонистов и рецепторов приближает исследователей к пониманию всей сложности и многокомпетентности системы регуляции межклеточных взаимодействий в иммунной системе. За последнее десятилетие в многочисленных исследованиях, продемонстрировавших новые механизмы формирования полиморфной структуры генов цитокинов, установлено, что гены

как самих цитокинов человека, так и их рецепторов характеризуются аллельным полиморфизмом [10, 15, 44, 308, 478].

Учитывая, что в большинстве случаев БА, АД, АР являются атопическими заболеваниями, реализующимися путем IgE-зависимого механизма, большой интерес вызывают, так называемые, цитокины атопии ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9 и гены, контролирующие их продукцию [189].

С точки зрения генетики важно, что гены этих ИЛ расположены в одном кластере на хромосоме 5q31-33 [189] и, по результатам некоторых исследований, установлена их ассоциация с БА [112, 126, 418]. ИЛ-4 является главным фактором регуляции пролиферативного ответа В-лимфоцитов и регулирует переключение изотипов иммуноглобулинов в них, индуцируя экспрессию IgG4 и IgE; его часто называют важнейшим цитокином воспаления [408, 456, 593]. Еще одной функцией ИЛ-4 является активация экспрессии высокоаффинного рецептора IgE - FcεRI на В-клетках [317]. В то же время ИЛ-4 ингибирует развитие макрофагальных колоний и высвобождение таких цитокинов как ИЛ-1, ИЛ-12, ИФНγ [28]. Таким образом, ИЛ-4 можно по праву назвать агентом, играющим центральную роль в регуляции воспаления при АЗ, что обуславливает интерес к изучению его генетической регуляции.

Ген *IL4* расположен в районе 5q31.1, имеет протяженность 10 килобаз (кб) и содержит 4 экзона [189]. Его кодирующая последовательность высоко консервативна - до сих пор не обнаружено ни одной мутации в экзонах. Выявлено несколько точечных полиморфизмов в промоторной области гена и один микросателлит в интроне [119, 417, 447, 517].

Три точечных замены - *C-590T*, *C-285T* и *A-81G* - встречаются в популяциях с частотой 30-40 % и обуславливают повышенную по сравнению с «диким» типом аллелей экспрессию IL4 [417, 447]. Для полиморфизма *C-590T* показана ассоциация с высоким уровнем общего IgE у еврейских детей, больных астмой, и с атопическим дерматитом у японцев [362]. Эта транзигция слабо ассоциирована со специфическим IgE к клещу домашней пыли и с одышкой, но не с IgE к пыльце растений, общим IgE, ВHR, концентрацией эозинофилов в крови и астмой

в Австралии [183, 577]. В то же время для данного полиморфизма получен отрицательный результат при анализе ассоциации с БА и атопией в Британии и в расширенной австралийской выборке [324], что еще раз подтверждает важность этнического компонента в развитии БА. IL4 функционирует через свой рецептор (IL4R) на клетках-мишенях, который посредством активации внутриклеточных посредников индуцирует экспрессию генов, чувствительных к сигналу IL4 [114, 353]. Показано, что мыши, дефектные по IL4R, не продуцируют IgE и не формируют Th2-воспаление [113]. Рецептор IL4R состоит из двух субъединиц: α - специфичной для лиганда, и γ - общей для рецепторов других цитокинов [303, 492].

Рецептор *IL4R α* непосредственно взаимодействует с молекулярным эффектором в позиции 550, где находится остаток тирозина (*Tyr550*) [287], в связи с чем предполагается, что замена *Gln551Arg* может влиять на взаимодействие *Tyr550* внутриклеточным сигнальным посредником [521]. Данные о роли аллеля *Arg551* в риске развития атопии получили подтверждение в работах одних ученых [397] и не получили в работах других [390].

Кроме полиморфного варианта *Gln551Arg* в отношении атопии активно изучается вариант *Ile50Val* гена *IL4R α* , который, в отличие от *Gln551Arg*, локализован в экстраклеточном домене рецептора [308, 390, 596].

С целью установления роли данных полиморфизмов сконструированы трансфектные клеточные линии, содержащие четыре возможных вида гена *IL4RA*, кодирующих *Gln* или *Arg* варианты рецептора в позиции 551 и *Ile* или *Val* в позиции 50 [342]. Эксперименты с этими клеточными линиями показали, что чувствительность к IL-4 существенно повышена у трансфектантов с *Ile50* типом рецептора и не зависит от вида аминокислоты в позиции 551, что, в свою очередь, является убедительным доказательством функциональной значимости полиморфизма *Ile50Val* в отношении БА. В настоящее время известен ряд миссенс-мутаций *IL4RA*, включающий *Ile50Val*, *Gln551Arg* и *Ser478Pro* [134, 419, 564].

Для установления их патогенетической значимости в отношении астмы и атопии проведено изучение данных полиморфизмов у гаттеритов (США) и в выборках европеоидов, афро- и латино-американцев [564].

По результатам исследования найдена достоверная ассоциация между некоторыми аллелями *IL4RA*, а также их сочетаниями с астмой и атопией во всех популяциях. Однако, как отдельные полиморфизмы, так и гаплотипы, ассоциированные с исследуемыми фенотипами, отличались в разных выборках. Авторы заключили, что наблюдаемая ассоциация исследуемых аллелей и гаплотипов обусловлена не их собственной функциональной значимостью, а неравновесием по сцеплению с еще неизвестными вариантами в некодирующих частях гена.

Таким образом, существующие данные позволяют утверждать, что полиморфизм генов ИЛ и их рецепторов является существенным фактором наследственной предрасположенности к АЗ в общем и БА в частности. В то же время, пока не ясно, какие именно мутации данных генов имеют решающее значение, и как выглядит полная картина взаимодействия наследственных и средовых факторов в реализации такого сложного заболевания как БА. Перспективными считаются исследования, включающие комплексный подход, заключающийся в одновременном анализе популяционной специфики и патогенетической значимости групп наследственных факторов.

Глава 2 Клинические группы и методы исследования

Настоящее исследование запланировано и проведено с целью изучения распространенности симптомов аллергии и маркеров сенсibilизации у детей города Томска и сельской местности Томской области.

Исследование проведено согласно протоколу, разработанному в соответствии с требованиями ГОСТ Р 2005 «Качественная клиническая практика для исследователей (ICH GCP)», а также нормативным требованиям ЛЭК при ГБОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития. Протокол исследования одобрен на заседании Локального независимого комитета по этике при ГБОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития (№777, от 04.03.2007) и согласован с Департаментом здравоохранения Томской области, Управлением здравоохранения Администрации города Томска и Департаментом общего образования Администрации Томской области.

Основные базы для проведения исследования

- Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета;
- Центральная научно-исследовательская лаборатория ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России (ЦНИЛ, г. Томск);
- Областной детский центр клинической иммунологии и аллергологии (Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Областная детская больница», г. Томск);
- Общеобразовательные средние школы, г. Томск;
- Общеобразовательные средние школы Томской области;
- Муниципальное автономное учреждение здравоохранения «Александровская Центральная районная больница», с. Александровское Томской области;
- Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения «Бакчарская Центральная районная больница», с. Бакчар Томской области;

- Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения «Каргасокская Центральная районная больница», с. Каргасок Томской области;
- Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения «Колпашевская Центральная районная больница», г. Колпашево Томской области;
- Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения «Парабельская Центральная районная больница», с. Парабель Томской области;
- Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения «Тегульдетская Центральная районная больница», с. Тегульдет Томской области;
- Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения «Молчановская Центральная районная больница», с. Молчаново Томской области;
- Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения «Зырянская Центральная районная больница», с. Зырянское Томской области;
- Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения «Шегарская Центральная районная больница», с. Мельниково Томской области;
- Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения «Кожевниковская Центральная районная больница», с. Кожевниково Томской области;
- Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения «Кривошеинская Центральная районная больница», с. Кривошеино Томской области;
- Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения «Чаинская Центральная районная больница», с. Подгорное Томской области.

Методы, используемые при выполнении исследования

1. Эпидемиологические:

- планирование исследования: выбор дизайна и расчет численности выборок;
- выбор регионов для проведения исследования;
- разработка и утверждение протокола исследования;
- информирование населения;
- использование скрининговых вопросников (анкетирование) и клинических вопросников (интервьюирование).

2. Клинические:

- сбор медицинского анамнеза, жалоб; физикальное обследование, оценка жизненно важных функций и заполнение индивидуальной регистрационной карты врачом-исследователем;
- взятие венозной крови для последующего иммунологического исследования.

3. Аллергологические:

- выполнение КАП с аллергенами бытовой, пылевой и эпидермальной групп (ALK-Abelló, Испания).

4. Иммунологические:

- оценка уровня специфического IgE сыворотки крови к пылевым и бытовым аллергенам твердофазным иммуноферментным методом с использованием наборов АллергоИФА-специфический IgE «Компания Алкор Био», Санкт-Петербург;
- оценка уровня ИЛ-4 определяли твердофазным иммуноферментным методом с использованием специфичных для соответствующих ИЛ тест-систем «ИФА-Бест» ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск. Продукцию цитокина оценивали в сыворотке крови и выражали в пг/мл;
- оценка уровня общего IgE сыворотки крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов производства «Вектор-Бест», Новосибирск.

5. Молекулярно-генетические:

- оценка полиморфизма гена *IL-4* (*C589T*, *G/C 3'UTR*) и его рецептора *IL4RA* (*Q551R* и *150V*) методом анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДФ) продуктов амплификации полимеразной цепной реакции (ПЦР) специфических участков генома. Для генотипирования использовали образцы геномной ДНК, выделенной из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции.

6. Специальные:

- измерение уровня нитрит-аниона (exNO) в конденсате выдыхаемого воздуха спектрофотометрическим методом в водном растворе с реактивом Грисса.

7. Статистические:

- формирование электронной базы данных;
- статистический анализ данных.

Этапы выполнения исследования

Первый этап выполнен в дизайне одномоментного сплошного исследования в двух выборках, отобранных в соответствии с условиями программы International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) – школьники 1-х и 8-х классов (исследование проведено в 2007-2009гг).

Второй этап (клинический) проведен методом одномоментного рандомизированного исследования на основе выборок, сформированных на скрининговом этапе (2008-2010гг). Схема проведения исследования (Рисунок 2).

2.1 Скрининговый этап

Анкетный скрининг проведен в следующих выборках:

- ✓ Городская выборка 1 – дети в возрасте 7-8 лет, проживающие в г. Томске (n=2753);
- ✓ Городская выборка 2 – дети в возрасте 13-14 лет, проживающие в г. Томске (n=3534);
- ✓ Сельская выборка 1 – дети в возрасте 7-8 лет, проживающие в районах Томской области (n=956);
- ✓ Сельская выборка 2 – дети в возрасте 13-14 лет, проживающие в районах Томской области (n=1068).

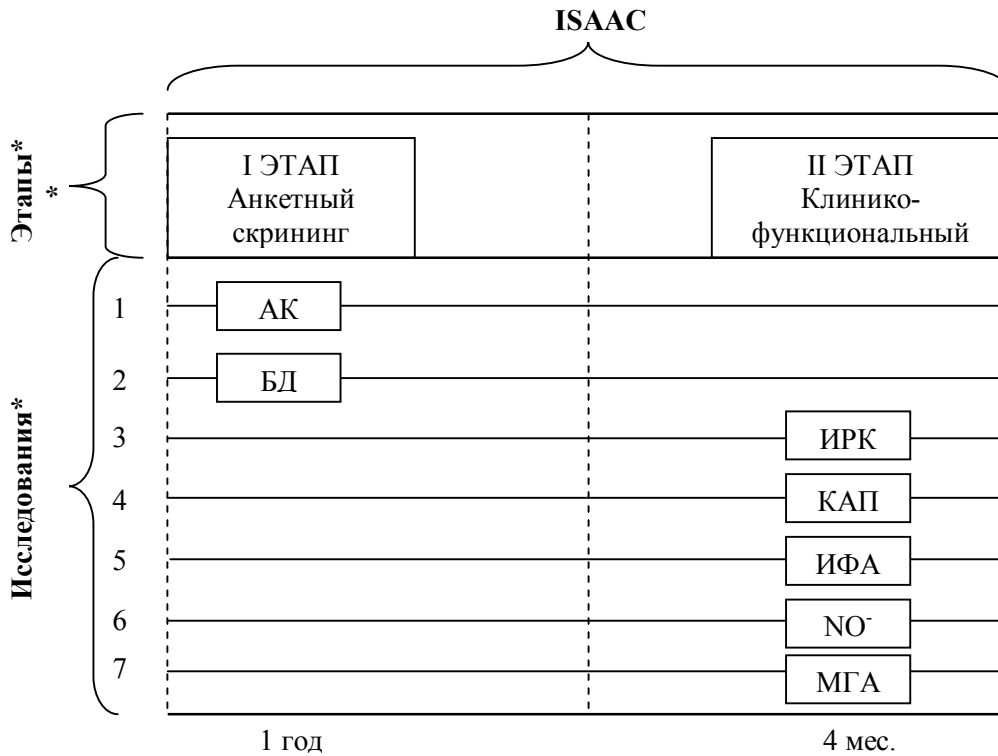


Рисунок 2. Схема исследования

Примечание: * Этапы: - I Этап - анкетирование школьников первых и восьмых классов; II Этап - клинико-функциональный. ** Исследования:- Строка 1: АК - анкетирование школьников первых (7-8 лет) и восьмых (13-14 лет) классов, согласно международному протоколу ISAAC. Строка 2: БД - формирование базы данных. Строка 3: ИРК - индивидуальная регистрационная карта (фиксируются результаты сбора анамнеза, клинического осмотра, скарификационные аллергопробы). Строка 4: КАП - кожные аллергопробы. Строка 5: ИФА - определение общего и специфического Ig E, ИЛ-4 твердофазным иммуноферментным методом. Строка 6: NO⁻ - измерение уровня нитрит-аниона (exNO) в конденсате выдыхаемого воздуха. Строка 7: МГА - Молекулярно-генетический анализ полиморфных вариантов генов интерлейкинов C589T, G/C3'UTR гена IL4; Q551R, I50V гена IL4RA.

Первый этап представлял собой анкетирование по вопросам международной программы «ISAAC». При формировании городской выборки использовали метод рандомизации. Из общего числа средних общеобразовательных школ г. Томска (n=62) случайным образом выбраны 30 школ. Включены школы вне зависимости от особенностей детей, которые там

обучались, в том числе - школы для детей с особенностями развития, для слабовидящих детей.

Ввиду низкой численности населения в сельской местности, включая детей данных возрастных группы, при планировании исследования использовали метод сплошного формирования выборки. Анкетирование и обследование школьников проводилось только после информирования родителей и получения письменного разрешения на проведение запланированных диагностических мероприятий с последующим сообщением им полученных результатов.

В городе включены - 30 школ (6287 школьников).

В сельской местности - 21 школа (2024 школьника).

Подлежало анкетированию в 2007-2008 году 8498 учащихся. Правильно полностью заполненных анкет получено 8311 (97,8%), что удовлетворяло требованиям программы. В дальнейшем проводился анализ только тех документов, которые соответствовали возрастным критериям (в первом классе - 7-8 лет, в восьмом классе - 13-14 лет) и требованиям протокола - не менее 3000 детей в старшей и младшей возрастных группах. Финальное распределение количества анкет по районам города свидетельствует о репрезентативности выборки - опрошено более 1,5% детей в каждом из них, в том числе более 5% в каждой возрастной группе (Таблица 2).

Таблица 2

Распределение детей по районам города Томска

Район города	Численность детского населения	Всего анкет	Удельный вес, %
Ленинский	28670	1720	5,9
Кировский	32564	1530	4,7
Советский	36640	1772	4,8
Октябрьский	19256	1265	6,6
Всего	117130	6287	5,4

В сельской местности, в связи с особенностью планирования работы, проведено сплошное анкетирование школьников соответствующего возраста.

Половозрастная структура опрошенных детей указывает на отсутствие разницы в сравниваемых группах (Таблица 3).

Таблица 3

Распределение детей по полу и возрасту в городе и сельской местности

Возраст, лет	Город				Село			
	Мальчики	%	Девочки	%	Мальчики	%	Девочки	%
7-8	1384	44,2	1369	43,2	470	46,4	486	45,9
13-14	1746	55,8	1788	56,8	521	52,6	574	54,1
Всего	3130	49,8	3157	50,2	991	49,0	1060	51,0

Эпидемиологические исследования распространенности АЗ у детей по стандартизованным методикам проведены в динамике с полным выполнением требований протокола. Для получения достоверной информации был использован вопросник «ISAAC». Принципы этого исследования и требования к его выполнению изложены в пособии для врачей (1997), подготовленном в Новосибирске и одобренном МЗ РФ.

Общая характеристика программы «ISAAC»

Программа «ISAAC» представляет собой международное изучение астмы и аллергии у детей на основе стандартизированных методик, рекомендованное и одобренное ВОЗ [589, 590]. Ее целями являются:

1. Описание распространенности и тяжести БА, ринита и экземы у детей, живущих в различных центрах, возможность проведения сравнения внутри и между странами.
2. Получение основных показателей для оценки будущих тенденций по распространенности и тяжести этих заболеваний.

3. Обеспечение дальнейших исследований этиологических и генетических факторов, образа жизни, окружающей среды, уровня медицинской помощи этим пациентам.

Изучение включает в себя три фазы:

Фаза I - запланирована для оценки распространенности и тяжести БА и АЗ у определенной популяции.

Фаза II - предусматривает изучение этиологических факторов заболевания.

Фаза III - повторение 1 фазы после 3-х летнего перерыва.

Впервые стандартизованный вопросник был разработан в октябре 1989 года и апробирован в Англии, Австралии, Новой Зеландии. В процессе этих исследований были уточнены структура вопросника, требования к участникам, установлена валидность каждого пункта. С декабря 1990 года исследования по программе «ISAAC» выполнялись в англоязычных странах (Англия, Австралия, Новая Зеландия и т.д.), затем вопросник был переведен на немецкий язык для проведения исследования в Германии. В настоящее время данная программа широко используется в странах Европы, Северной и Латинской Америки, Африки, Австралии, но в России и Восточной Европе программа «ISAAC» выполнялась в полном объеме только в Москве, Новосибирске и Иркутске [61, 62, 330, 482, 532, 588, 589].

Для получения достоверных результатов программа предусматривает случайную выборку школ для участия в исследовании, в которых проводится сплошное анкетирование детей определенного возраста. Обязательным условием является обследование детей в возрасте 13-14 лет, который оценивается как окончание периода детства и характеризуется максимальным уровнем заболеваемости. Рекомендуется, но не является строго обязательным, исследование второй возрастной группы (6-7 лет). В России возраст младшей группы был изменен на 7-8 лет, так как обучение в России начинается преимущественно с семилетнего возраста, и с третьей четверти учебного года удельный вес детей шести лет в 1х классах не превышает 2%, в то время как дети восьми лет составляют 17% и более. Критерием допуска к обучению с 6 лет

является отсутствие хронических заболеваний, поэтому анкетирование школьников этого возраста дало бы заниженные цифры заболеваемости. Большинство родителей детей с БА стараются позже начать обучение своего ребенка (7-8 лет), поэтому исключение из обследования восьмилетних детей привело бы к искусственному снижению заболеваемости.

Основным принципом программы являлась оценка кардинальных симптомов патологии, а не установленных диагнозов.

Проведение эпидемиологического исследования проводилось после получения разрешения этического комитета.

Стандартные процедуры программы «ISAAC»

Перед началом анкетирования были подготовлены приказы органов управления здравоохранения и образования г. Томска, в которых указывались школы, выбранные для исследования, проведены совещания с руководителями, районными педиатрами, инспекторами отделов образования и так далее.

Работа в школах начиналась с установления контакта с администрацией и объяснения необходимости изучения здоровья учащихся (обязательным являлось неразглашение диагнозов изучаемых заболеваний). Информация излагалась устно и в письменном виде. Уточнялись сроки проведения исследования, составлялись списки классов, в которые входили и дети, обучавшиеся на дому. Обязательным требованием являлось подписанное информированное согласие родителей на проведение анкетирования восьмиклассников (в первых классах в связи с тем, что анкету заполняли родители, их согласие не требовалось). Родители детей знали номер телефона и организацию, с которой они могли связаться для получения интересующих их сведений.

После получения информированного согласия родителей, ученики заполняли предложенные анкеты. Заполнение анкет проводилось в школе, на это отводилось не менее 1 урока (40-45 минут), при этом дети заполняли анкеты самостоятельно. Если ребенок не понимал вопроса, ответ не заполнялся. В конце урока анкеты проверялись, в случае их неточного или неправильного заполнения

школьников просили уточнить ответы на эти пункты. Родители первоклассников заполняли анкеты дома или во время родительских собраний в школе.

В списках класса фиксировались дата заполнения анкеты, школьники, отсутствующие на момент анкетирования, отказ родителей от участия в исследовании. Через неделю (число и время заранее согласовывалось с администрацией школы) анкетирование проводилось повторно для отсутствовавших учеников. Для школьников, не участвовавших в I и 2 обследовании, анкетирование проводилось через 2-3 недели по тем же правилам. Целью трехкратного проведения анкетирования являлась возможность добиться не менее 90% участия школьников в исследовании. Количество не полностью заполненных анкет не превышало 3%.

При формировании электронной базы данных «Microsoft Excel» разработаны и соблюдены правила внутреннего распорядка в соответствии с принципами менеджмента качества информации. Ввод данных в электронную базу осуществляли специально обученные операторы (сотрудники исследовательского коллектива), проинформированные о личной ответственности за сохранение конфиденциальности персональных данных первичной документации и электронного продукта. Доступ к компьютеру, используемому в работе операторами, а также к файлам базы данных, защищен паролями. Данные анкетирования кодировались и использовались для дальнейшей статистической обработки, по результатам которой были сформированы группы для дальнейшего клинического обследования.

Вопросник ISAAC и терминология, использованная в исследовании

Ученики восьмых классов, родители/официальные опекуны первоклассников отвечали на вопросы русифицированной версии стандартизованного вопросника ISAAC (Приложение 1).

Кумулятивный эффект или накопленную заболеваемость БА оценивали по положительному ответу на вопрос 5: «Были ли у Вас / Вашего ребенка когда-либо затрудненное хрипящее свистящее дыхание, свисты в грудной клетке?».

Пациентом, страдающим БА (текущая БА), считался респондент, который указал ответ «да» на вопрос 6: «За последние 12 месяцев у Вас / Вашего ребенка были затрудненное хрипящее свистящее дыхание, свисты в грудной клетке?».

Тяжелая БА верифицирована в случае положительного ответа на один из вопросов:

7. «Сколько приступов затрудненного свистящего дыхания было у Вас/Вашего ребенка за последние 12 месяцев?» - при указании от 4х и более приступов;

8. «За последние 12 месяцев как часто, в среднем, сон Ваш /Вашего ребенка был нарушен из-за затрудненного хрипящего свистящего дыхания?» - при ответе «одну и более ночей в неделю»;

9. «За последние 12 месяцев было ли затрудненное хрипящее дыхание настолько тяжелым, чтобы ограничить Вашу/ Вашего ребенка речь до одного или двух слов между вдохами?» - при положительном ответе.

Распространенность *врачебно-верифицированного диагноза БА* оценивали по положительному ответу на вопрос 10: «У Вас/Вашего ребенка когда-нибудь была бронхиальная астма?».

Кумулятивный эффект или накопленную заболеваемость АР оценивали по положительному ответу на вопрос 13: «Были ли у Вас / Вашего ребенка когда-либо чихание, насморк или заложенный нос, когда у Вас / Вашего ребенка не было простуды или ОРЗ?».

Пациентом, страдающим ринитом (текущий АР), считался респондент, который указал ответ «да» на вопрос 14: «За последние 12 месяцев у Вас / Вашего ребенка были чихание, насморк или заложенный нос, когда у Вас / Вашего ребенка не было простуды или ОРЗ?».

Симптомы АРК определяли по положительному ответу на вопрос 15: «За последние 12 месяцев сопровождалась ли чихание, насморк, заложенный нос зудом глаз и слезотечением?».

Тяжесть АР косвенно отражена в вопросе 17: «За прошедшие 12 месяцев как сильно чихание, насморк или заложенный нос мешали Вашей повседневной жизни /Вашего ребенка?».

Распространенность врачебно-верифицированного диагноза АР оценивали на основании вопроса 18: «У Вас / Вашего ребенка когда-нибудь были поллиноз, сезонный ринит, сенная лихорадка?».

Кумулятивный эффект или накопленную заболеваемость АД оценивали по положительному ответу на вопрос 19: «У Вас / Вашего ребенка была ли когда-либо зудящая сыпь, которая появлялась и исчезала в течение 6 месяцев?».

Пациентом, страдающим АД (текущий АД), считался респондент, который указал ответ «да» на вопрос 20: «У Вас / Вашего отмечалась ли эта зудящая сыпь за последние 12 месяцев?».

Характерная для АД локализация сыпи (флексуральная) определялась по утвердительному ответу на вопрос 21: «Поражала ли эта зудящая сыпь какие-нибудь из следующих мест: «локтевые сгибы, позади колен, впереди лодыжек, под ягодицами, вокруг шеи, глаз, ушей?».

Наличие ремиссии и тяжесть АД устанавливали на основании положительных ответов на вопросы:

23. «За последние 12 месяцев исчезала ли эта сыпь полностью?»;

24. «За последние 12 месяцев как часто, в среднем, Вы/Ваш ребенок просыпался ночью от этой зудящей сыпи?».

Распространенность врачебно-верифицированного диагноза АД оценивали на основании вопроса 25: «У Вас/Вашего ребенка когда-нибудь были экзема, нейродермит или атопический дерматит?».

2.2 Клинический этап

2.2.1 Формирование выборки для изучения распространенности маркеров сенсibilизации

По результатам скринингового анкетирования сформированы группы для изучения распространенности маркеров атопии. Исследование проведено в следующих группах:

- ✓ Дети, имевшие симптомы аллергических заболеваний, жители города (n=316);
- ✓ Дети, имевшие симптомы аллергических заболеваний, жители села (n=417);
- ✓ Дети, не имевшие симптомов аллергических заболеваний, жители города (n=251).
- ✓ Дети, не имевшие симптомов аллергических заболеваний, жители села (n=332).

В качестве критериев включения в исследование использованы признаки, которые позволили сформировать следующие страты:

- здоровые дети, которые в рамках данного исследования ответили отрицательно на вопросы (вопросник ISAAC) о наличии хрипов, насморке или заложенном носе без признаков простуды или ОРЗ, зудящей сыпи в течение 6 месяцев;
- дети, имевшие бронхиальную астму (БА), верифицированы при положительном ответе на вопросы «За последние 12 месяцев у Вас были затрудненное хрипящее свистящее дыхание, свисты в грудной клетке?» и «У Вас когда-нибудь была бронхиальная астма?»;
- дети, имевшие аллергический ринит (АР): при наличии положительного ответа на вопросы «За последние 12 месяцев у Вас были чиханье, насморк, заложенный нос, когда у Вас не было простуды или ОРЗ?».

Схема включения детей во второй этап исследования представлена на рисунке 3.

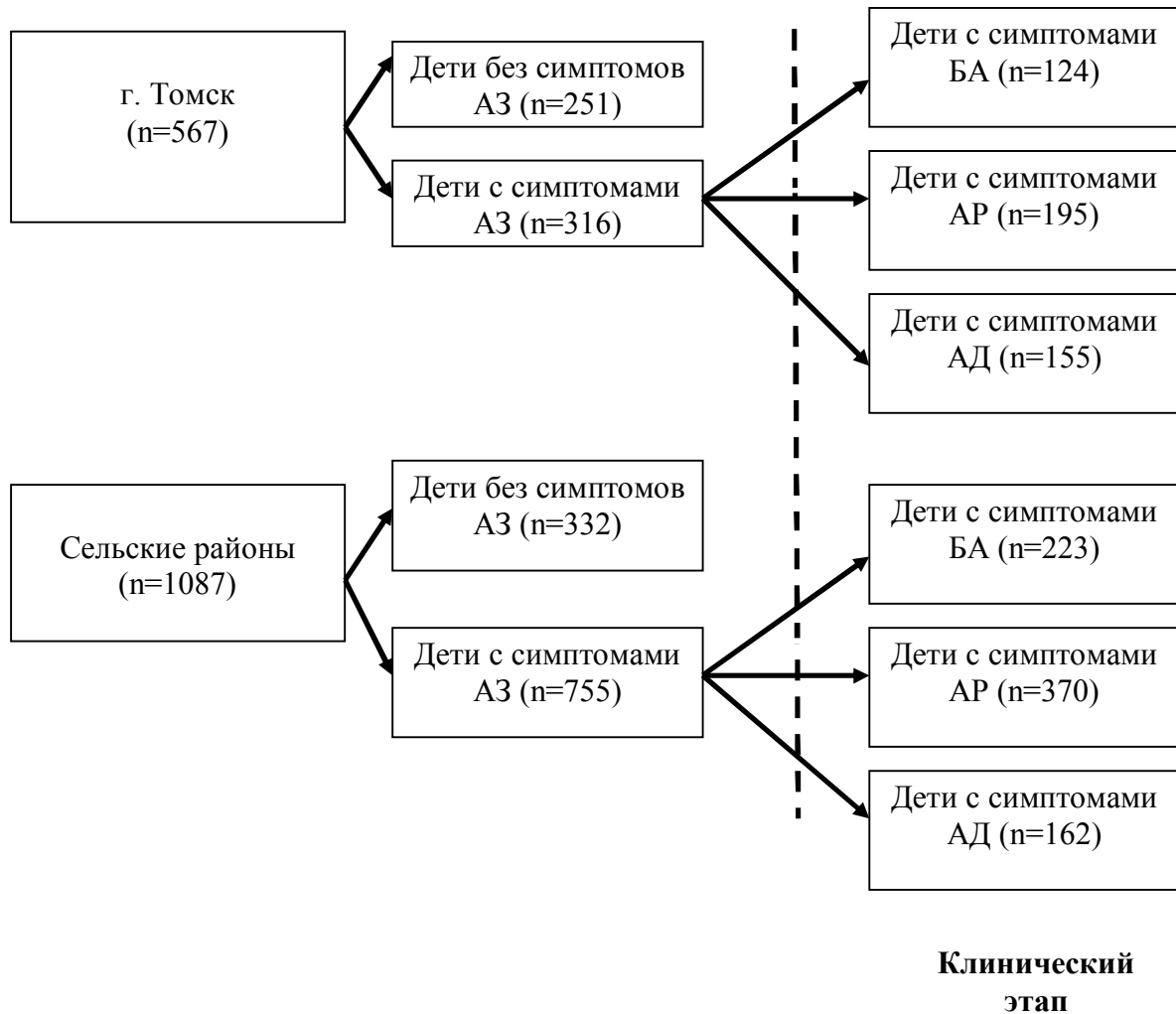


Рисунок 3. Схема включения детей во второй этап исследования (изучение распространенности маркеров сенсibilизации)

Примечание: количество детей в последней колонке не совпадает с суммой обследованных, поскольку часть детей имела сопутствующую аллергическую патологию. АЗ-аллергические заболевания; БА-бронхиальная астма; АР-аллергический ринит; АД – атопический дерматит; n- количество детей включенных в исследование.

2.2.2 Формирование выборки для исследования концентрации выдыхаемого оксида азота в популяции здоровых и детей, имеющих аллергические заболевания

В соответствии с протоколом исследования была проведена рандомизация, что позволило сформировать выборку респондентов для измерения уровня exNO

(n=1493). Для проведения статистического анализа из общей базы удалены данные, полученные от 281 респондента в связи с наличием на момент обследования факторов, способных повлиять на результаты: симптомы острых респираторных заболеваний (ОРЗ), наличие сверхвысоких или крайне низких значений exNO в дыхательном конденсате или нарушение техники выполнения теста (Рисунок 5).

Основная выборка респондентов, для которых применены критерии включения/исключения, составила 1212 человек. В качестве критериев включения в статистическое исследование уровня exNO в дыхательном конденсате у детей использованы стратифицирующие признаки, которые позволили сформировать 6 страт:

- здоровые дети (без атопии и любых респираторных симптомов), которые в рамках данного исследования верифицированы, как ответившие отрицательно на вопросы (ISAAC) о наличии хрипов когда-либо, насморке или заложенном носе без признаков простуды или ОРЗ, зудящей сыпи в течение 6 месяцев;
- дети, имеющие бронхиальную астму (БА), верифицированы при сочетанном положительном ответе на вопросы «За последние 12 месяцев у Вас были затрудненное хрипящее свистящее дыхание, свисты в грудной клетке?» и «У Вас когда-нибудь была бронхиальная астма?»;
- дети, имеющие аллергический ринит (АР): группа сформирована при наличии положительного ответа на вопросы «За последние 12 месяцев у Вас были чиханье, насморк, заложенный нос, когда у Вас не было простуды или ОРЗ?» и «Сопровождались ли эти симптомы зудом глаз и слезотечением?»;
- дети, имеющие атопический дерматит (АД), верифицированы при положительном ответе на вопросы «За последние 12 была ли у Вас зудящая сыпь?» и «Эта сыпь поражала ли локтевые сгибы, кожу под коленями, лодыжками, ягодицами, вокруг шеи, глаз, ушей?»;
- дети, имеющие сочетанные аллергические болезни: АД и АР, что определено как положительный ответ (ISAAC) относительно сочетания дерматита, ринита/конъюнктивита и/или сенной лихорадки;

- дети, имеющие сочетанные аллергические болезни: БА и АД и АР, что определено как положительный ответ (ISAAC) относительно любого сочетания астмы, дерматита, ринита/конъюнктивита и/или сенной лихорадки.

Применение подобных критериев включения для проведения статистического исследования привело к исключению из общей базы ещё 54 респондентов, которые не отвечали ни одной из предложенных позиций.

Таким образом, выборка детей, имевших анамнестические и клинические данные (полученные в рамках соблюдения протокола исследования), результаты уровня exNO в дыхательном конденсате при отсутствии предполагаемых факторов, способных повлиять на результаты исследования, составила 1158 человек (Рисунок 4).

2.2.3 Формирование выборки для исследования содержания ИЛ-4, полиморфизмов гена IL-4 (C589T, G/C 3'UTR) и его рецептора IL4RA (Q551R и 150V) в популяции здоровых и детей, имеющих аллергические заболевания

Исследование содержания ИЛ-4 и полиморфизмов гена *IL-4* (C589T, G/C 3'UTR) и его рецептора *IL4RA* (Q551R и 150V) проведено на ограниченной выборке пациентов, которые рандомизированы из детей, включённых в эпидемиологическое исследование в соответствии с критериями (Рисунок 3), обеспечивающими формирование однородных групп данных, что продиктовано требованиями статистического анализа в малочисленных выборках.

Критерии включения:

1. дети, принимавшие участие в эпидемиологическом исследовании ISAAC, рандомизированные в группы по следующим стратифицирующим признакам:
 - наличие диагноза БА (в соответствии с критериями GINA, 2006);

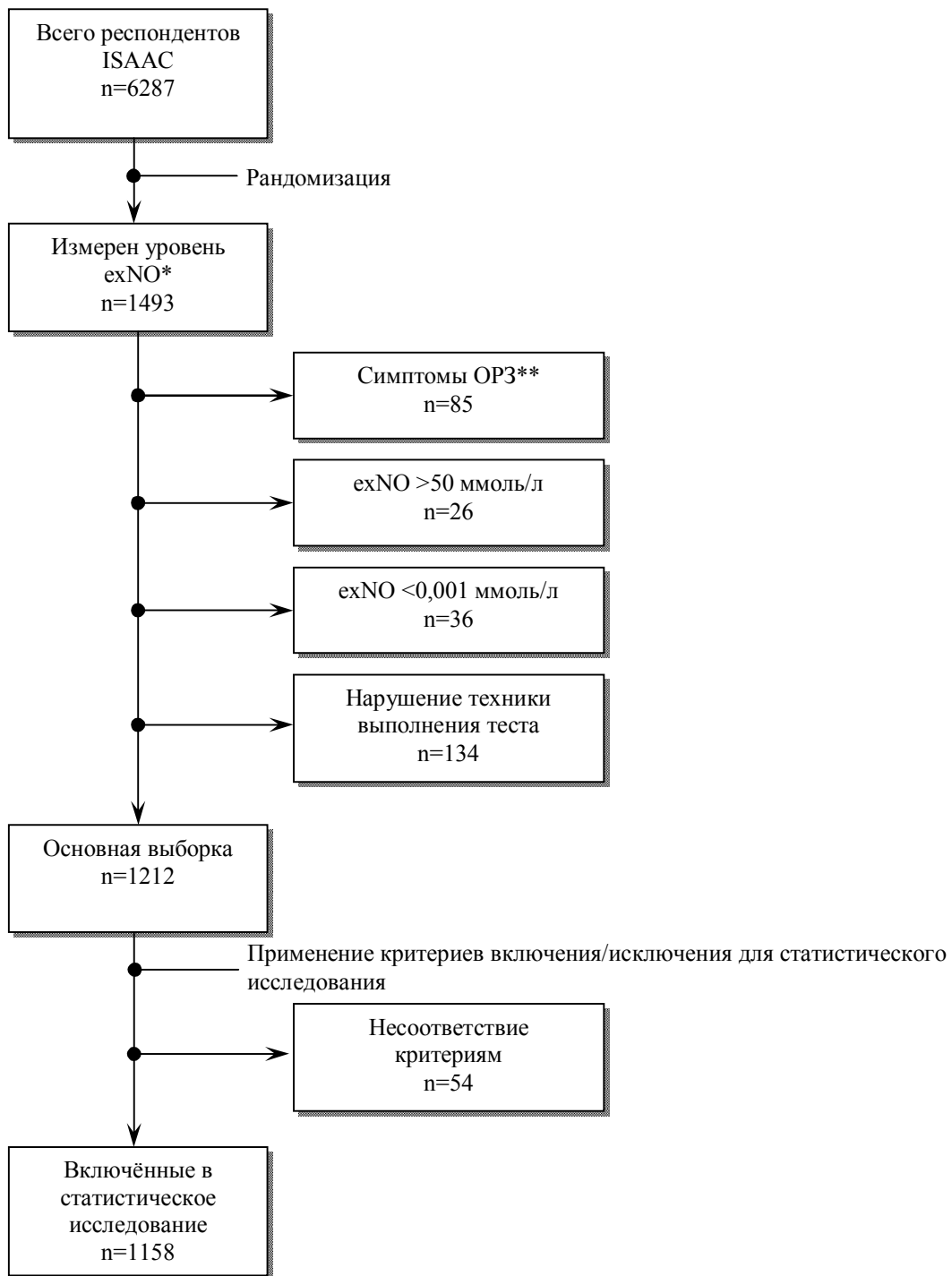


Рисунок 4. Схема формирования выборки для проведения статистического исследования

Примечание: *exNO-нитрит анион в выдыхаемом воздухе; **ОРЗ - острое респираторное заболевание.

- наличие диагноза АР (в соответствии с рекомендациями Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008) [101];
 - наличие диагноза АД (в соответствии согласительным документом ассоциации детских аллергологов и иммунологов России «Современная стратегия терапии атопического дерматита: программа действия педиатра», 2004);
 - условно здоровые дети (группа здоровья I-II), не имеющие в анамнезе и на момент исследования симптомов аллергических болезней;
2. подписанное родителями (или опекунами) дополнительное информированное согласие об участии.

Численность выборок:

Группа 1: дети, страдающие бронхиальной астмой, атопическим дерматитом, аллергическим ринитом, жители города (n=74);

Группа 2: дети, страдающие бронхиальной астмой, атопическим дерматитом, аллергическим ринитом, жители села (n=76);

Группа 3: условно здоровые дети, (n=51), городские жители (группа 3А) и сельские жители (группа 3Б).

2.2.4 Стандартные процедуры клинического этапа

Процедуры визита на клиническом этапе

Клинический этап выполнен в дизайне одномоментного рандомизированного исследования «случай-контроль». Основные процедуры клинического этапа проводились на базах центральных районных больниц Томской области, общеобразовательных средних школ Томской области и ОГБУЗ «Областная детская больница» г. Томска.

В ходе исследования выполнялась следующая последовательность процедур:

- выдача родителям/опекунам информационных листов и информированного согласия для ознакомления и подписания;

- интервьюирование родителя/опекуна с использованием клинического вопросника;
- сбор медицинского анамнеза, жалоб; физикальное обследование, оценка жизненно важных функций и заполнение индивидуальной регистрационной карты врачом-исследователем;
- взятие венозной крови для последующего иммунологического и генетического исследования;
- выполнение КАП с аллергенами бытовой, пылевой и эпидермальной групп.

Информирование участников и подписание информированного согласия

Родителям/опекунам детей, отобранным для участия в клиническом этапе исследования, были направлены письменные приглашения для визита в клинику.

До подписания информированного согласия и принятия решения об участии ребенка в исследовании родителям/опекунам представляли информацию об исследовании в виде «Информационного листка для родителей детей, страдающих аллергическими заболеваниями» или «Информационного листка для родителей детей, не страдающих аллергическими заболеваниями» соответственно. Информационные листы содержали доступное для понимания описание исследования и основных процедур, включая сведения о выгодах исследования и возможных рисках, связанных с выполнением процедур, в них подчеркнута добровольность участия и конфиденциальность информации.

Включение добровольцев для участия в клиническом этапе настоящего исследования проводили после ознакомления их родителей/опекунов (юридически уполномоченного лица) с информированным согласием и подписания его в 2-х экземплярах.

Информированное согласие подписывал врач, получавший согласие пациента, а также родитель/опекун (юридически уполномоченное лицо); подписи датировались обеими сторонами. Один экземпляр согласия выдавали на руки родителям/опекунам добровольца, второй экземпляр оставляли для хранения в исследовательском центре.

Получение письменного согласия проводили в соответствии со следующими правилами:

- родителям/опекунам предоставляли время, необходимое для ознакомления с информацией об исследовании и достаточное для принятия решения об участии ребенка в исследовании, а также возможность задать врачу-исследователю все необходимые вопросы и получить корректные ответы;
- родители/опекуны принимали решение об участии ребенка в исследовании самостоятельно, недопустимо подписание согласия третьей стороной;
- согласие получал врач-исследователь, член исследовательской группы, в приватной обстановке, в которой родитель/опекун имел возможность свободно задать все интересующие его вопросы;
- во избежание давления на родителя/опекуна при подписании согласия присутствовал только один член исследовательского коллектива.

Интервьюирование

Интервьюирование родителей/опекунов добровольцев с использованием «Клинического вопросника II этапа ISAAC» позволило получить расширенную клиническую информацию стандартизованным методом. Вопросник включал следующие разделы:

- деперсонифицированные персональные данные (дата рождения, пол ребенка, степень родства опрашиваемого ребенку);
- ранний анамнез (акушерский анамнез, особенности питания и инфекции дыхательных путей на первом году жизни);
- семейный анамнез (сбсы, городской или сельский образ жизни, наличие домашних животных, семейный атопический анамнез, образование и место работы родителей, вредные привычки родителей).

Интервьюирование проводилось специально обученными сотрудниками исследовательского центра. Опрос проводили в комфортной для специалиста и респондента обстановке при максимально возможном зрительном контакте и

внимании волонтера после информирования респондента о целях интервьюирования и длительности процедуры.

Клиническое обследование

Клиническое обследование проводили посредством комплексной оценки физического и нервно-психического развития ребенка. Физикальное обследование включало общий осмотр, обследование кожи и слизистых, органов зрения, ЛОР-органов, дыхательной и сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, лимфатических узлов и костно-мышечной системы.

Особое внимание у детей, страдающих различными проявлениями аллергии, уделяли характеристике и оценке тяжести болезни. Так, клиничко-анамнестическое обследование пациентов, страдающих БА, предполагало оценку следующих показателей – за последний месяц:

- частота дневных симптомов;
- частота ночных симптомов;
- частота и выраженность обострений;
- переносимость физической нагрузки;
- длительность периодов ремиссии;
- показатели пиковой скорости выдоха и среднесуточной лабильности бронхов по данным пикфлоуметрии;
- способ купирования приступов;
- объем получаемой базисной терапии.

Оценка клинического статуса больных АД (в соответствии с согласительным документом ассоциации детских аллергологов и иммунологов России «Современная стратегия терапии атопического дерматита: программа действий педиатра» 2004) [70] базировалась на выявлении субъективных (выраженность кожного зуда, степень нарушения сна) и объективных данных (площадь поражения кожных покровов; наличие типичных морфологических

элементов (оценка по балльной системе от 0 до 3): эритема, отек/папулообразование, мокнутие/корки, экскориации, лихенификация/шелушение, сухость). Степень тяжести проявлений болезни определяли путем вычисления индекса Severity Scoring of Atopic Dermatitis (SCORAD). Также фиксировались данные, свидетельствующие о присоединении инфекционных осложнений бактериальной, вирусной или грибковой этиологии.

Оценка клинического статуса больных АР базировалась на выявлении основных, дополнительных и общих неспецифических симптомов.

Основные клинические симптомы аллергического ринита:

- ринорея, водянистые выделения из носа;
- чихание, нередко приступообразное, чаще в утренние часы, пароксизмы чихания могут возникать спонтанно;
- зуд, реже чувство жжения в носу, иногда сопровождается зудом неба и глотки. Симптом «аллергического салюта» (постоянное почесывание кончика носа с помощью ладони движением снизу вверх), в результате чего у части детей появляется поперечная носовая складка, расчесы, царапины на носу;
- заложенность носа, характерное дыхание ртом, сопение, храп, изменение голоса; снижение обоняния.

Дополнительные симптомы:

- раздражение, отечность, гиперемия кожи над верхней губой и крыльев носа;
- носовые кровотечения вследствие форсированного сморкания и ковыряния в носу;
- боль в горле, покашливание из-за сопутствующего аллергического фарингита, ларингита;
- боль и треск в ушах, особенно при глотании, нарушение слуха за счет аллергического туботита;
- глазные симптомы в результате сопутствующего аллергического конъюнктивита в виде слезотечения, зуда, инъектированности склер и конъюнктивы, фотофобии, темных кругов под глазами, вызванных венозным

застоем, причиной которого является отек слизистой оболочки носа и придаточных пазух.

Общие неспецифические симптомы:

- слабость, недомогание, раздражительность;
- головная боль, повышенная утомляемость, нарушение концентрации внимания;
- потеря аппетита, иногда тошнота, чувство дискомфорта в области живота вследствие проглатывания большого количества слизи или при сопутствующих аллергических заболеваниях;
- нарушение сна, подавленное настроение.

Форма и степень тяжести болезни оценивались в соответствии с рекомендациями Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 [101].

Выделяли интермиттирующий (симптомы <4 дней в неделю или <4 недель) и персистирующий (симптомы >4 дней в неделю или >4 недель) характер течения; легкую и умеренную/тяжелую тяжесть болезни.

Критериями легкой тяжести болезни являлись:

- отсутствие нарушения сна, дневной активности, занятий спортом, проведения досуга;

- полноценная работоспособность и успеваемость в школе;

Критериями умеренного/тяжелого течения болезни являлись:

- нарушение сна;

- нарушение физической, дневной активности, досуга;

- отрицательное влияние на труд и обучение;

Параллельно в работе была использована более ранняя классификация ринитов (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma – Аллергический ринит и его влияние на астму, ARIA 2001), выделяющая сезонную и круглогодичную форму АР.

Аллергологическое обследование

Процедура кожного аллертестирования проводилась в соответствии со стандартами, утвержденными ЕААСИ (the European Academy of Allergy and Clinical Immunology - Европейская Академия Аллергологии и Клинической иммунологии).

В исследовании использовали панель стандартизованных экстрактов аллергенов бытовой, пыльцевой и эпидермальной групп для прик-тестирования (n=9), а также позитивный и негативный контроль (ALK-Abelló, Испания). В качестве позитивного контроля для оценки нормальной реактивности кожи использовали раствор гистамина, негативный контроль (салин) - для исключения неспецифических реакций, вызванных травмой кожи и дермографизмом.

Набор аллергенов включал перечень, представляющий локальную значимость:

- аллерген смеси клещей домашней пыли *Dermatophagoides pteronissinus* и *Dermatophagoides farinae*;
- аллерген шерсти кошки;
- аллерген таракана;
- аллерген пыльцы березы;
- аллерген смеси пыльцы сорных трав;
- аллерген пыльцы полыни;
- аллерген пыльцы лебеды;
- аллерген пыльцы амброзии;
- позитивный контроль (гистамин с концентрацией 10 мг/мл);
- негативный контроль (салин).

Согласно протоколу исследования, выполнение КАП в городской и сельских выборках проводилось одними и теми же обученными сотрудниками исследовательского центра.

Перед проведением КАП внимательно изучали название препарата, № серии, срок годности, а также проверяли целостность флакона и физические свойства препарата. Место аппликации (внутренняя поверхность предплечья) обрабатывали 70% этиловым спиртом. Небольшие капли аллергенов поочередно наносили на кожу на расстоянии 20 мм друг от друга в два ряда. Затем стерильными скарификаторами с глубиной проникновения 1мм (Allergopharma, Германия), индивидуальными для каждого пациента и для каждого препарата, наносили через капли препаратов перпендикулярные проколы. Местную реакцию на аллергены оценивали через 15 мин. Проводили измерение наибольшего диаметра и диаметра, перпендикулярного ему. Фиксировали оба показателя, а также средний диаметр волдыря, вычисляемый по формуле: наибольший диаметр + диаметр, перпендикулярный ему / 2.

Противопоказания к проведению КАП:

- обострение АД, экземы;
- инфекционные заболевания кожи, сопутствующие или осложняющие АД;
- выраженный дермографизм (дермографическая крапивница);
- острые интеркуррентные инфекции;
- хронические болезни в стадии декомпенсации;
- туберкулезный процесс любой локализации в период обострения;
- психические заболевания в период обострения;
- системные заболевания соединительной ткани;
- злокачественные заболевания;
- прием препаратов:
 - топических кортикостероидов;
 - оральных кортикостероидов в дозе, превышающей эквивалентную 10 мг/сут преднизолона;
 - короткодействующих антигистаминных препаратов в течение последних 3-х дней, (гидроксизина и дексклорфенирамина в течение последних 10 дней);

- длительно-действующих антигистаминных препаратов (астемизол) в течение последних 2-х месяцев;
- кетотифена, трициклических антидепрессантов в течение последних 15 дней;
- β -адреноблокаторов в течение последних 5 дней.

Учитывая возможный риск нежелательных явлений, КАП проводили высококвалифицированные специалисты в медицинских учреждениях при наличии необходимых для оказания неотложной помощи лекарственных препаратов и оборудования. Перед проведением процедуры исследователь информировал добровольца и его родителей/опекунов о возможности нежелательных явлений - индивидуальных аллергических реакций, в том числе развитии анафилактического шока; указанная информация также была представлена в информационных листах.

Взятие крови для иммунологического исследования

Во время визита у участников исследования проводили взятие венозной крови из локтевой вены в количестве 5 мл для последующего иммунологического исследования. При взятии крови использовали иглы типа «бабочка» и вакутейнеры. Взятая в сухую стеклянную пробирку цельная кровь выдерживалась в течение 60 мин, а затем центрифугировалась при 3000 об/мин. Сыворотку пипеткой переносили в полипропиленовую пробирку и маркировали. В связи с возможностью развития нежелательных реакций (головокружение, обморок, кровотечение, образование экхимоза, инфицирование) взятие венозной крови проводили в процедурных кабинетах медицинских учреждений при наличии необходимых для оказания неотложной помощи лекарственных препаратов и оборудования.

Иммунологическое исследование

Определение уровня общего IgE и специфического IgE к пищевым, пыльцевым и бытовым аллергенам в сыворотке крови проводили в иммунологической лаборатории Областного детского центра клинической иммунологии и аллергологии (Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Областная детская больница», г. Томск).

Измерение содержания общего IgE сыворотки проводили с помощью твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов («Вектор-Бест», г. Новосибирск) в соответствии с рекомендациями производителя.

Для определения содержания IgEs использовали набор реагентов Аллерго ИФА-специфический IgE производства «Компания Алкор Био», Санкт-Петербург.

Уровень ИЛ-4 определяли твердофазным иммуноферментным методом с использованием специфичных для соответствующих ИЛ тест-систем «ИФА-Бест» ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск. Спонтанную продукцию цитокина оценивали в сыворотке крови и выражали в пг/мл.

Принцип метода

В наборе АллергоИФА-специфический IgE для выявления IgE-антител, специфичных к конкретным аллергенам, использованы два варианта твердофазного иммуноферментного анализа.

В лунках, предназначенных для калибровочных проб, реализован «сэндвич»-вариант анализа. Для этого использованы два моноклональных антитела с различной эпитопной специфичностью к иммуноглобулинам класса E, а также конъюгат стрептавидина с пероксидазой хрена. Одно из моноклональных антител иммобилизовано на твердой фазе (внутренняя поверхность лунок), второе конъюгировано с эфиром биотина. Во время первой инкубации в этих лунках одновременно происходят иммобилизация на твердой фазе и связывание с конъюгатом анти-IgE-биотин молекул IgE, содержащихся в калибровочных пробах.

В лунках, предназначенных для образцов сыворотки крови, реализован «capture»-вариант иммуноферментного анализа. Для выявления IgE к конкретным аллергенам используются одно моноклональное антитело, специфичное к иммуноглобулинам класса E и иммобилизованное на твердой фазе (внутренняя поверхность лунок), биотинилированные аллергены по выбору лечащего врача вместо конъюгированного с эфиром биотина антитела и конъюгат стрептавидина с пероксидазой хрена.

В лунках с исследуемыми образцами во время первой инкубации происходит иммобилизация разных молекул IgE, содержащихся в сыворотке крови, на твердой фазе. Если среди них имеются IgE, специфичные к выбранным аллергенам, то одновременно происходит их связывание с биотинилированным аллергеном.

При промывке планшета из лунок с калибровочными пробами удаляется избыток конъюгата анти-IgE-биотин, из лунок с образцами сыворотки крови – избыток биотинилированных аллергенов. Во время второй инкубации конъюгат стрептавидин-пероксидаза связывается с биотинилированными антителами в лунках калибровочных проб и с биотинилированным аллергеном в лунках с исследуемыми образцами. При удалении содержимого из лунок и промывке происходит удаление избытка конъюгата стрептавидин-пероксидаза.

Во время инкубации происходит окрашивание раствора в лунках. Степень окраски прямо пропорциональна количеству связанного конъюгата стрептавидин-пероксидаза. После измерения оптической плотности раствора в лунках на основании калибровочных графиков, построенных с использованием значений оптических плотностей, полученных при длинах волн 450 нм и 405 нм, рассчитывается концентрация специфических IgE в исследуемых образцах

Данная технология позволяет проводить количественное определение специфического IgE в клинически значимых диапазонах от 0,35 МЕ/мл до 5000 МЕ/мл. Измеряли уровень специфического IgE к наиболее распространенным аэроаллергенам (клещи домашней пыли, шерсть кошки, пыльца березы, полынь, сорные травы).

Специальные методы обследования

Определение содержания нитритов в дыхательном конденсате

С целью оценки активности атопического воспаления дыхательных путей у детей с аллергическими заболеваниями проводили определение содержания нитритов в дыхательном конденсате.

Дыхательный конденсат собирали, используя метод, при котором пациент последовательно выдыхал через рот в отсутствие носового дыхания (носовые ходы перекрывались с использованием назальной клипсы) в γ -образную полипропиленовую трубку с внутренним диаметром 5 мм, помещенную в полиэтиленовую пробирку, опущенную в стакан со льдом, γ -образная петля была необходима, чтобы предотвратить контаминацию экспирата слюной, которая, как известно, содержит большие количества нитритов (Рисунок 5).

Данный способ позволяет получать необходимые для анализа 200 мкл дыхательного конденсата в течение 5 минут. Концентрацию нитритов в дыхательном конденсате определяли в течение 30 минут после сбора.

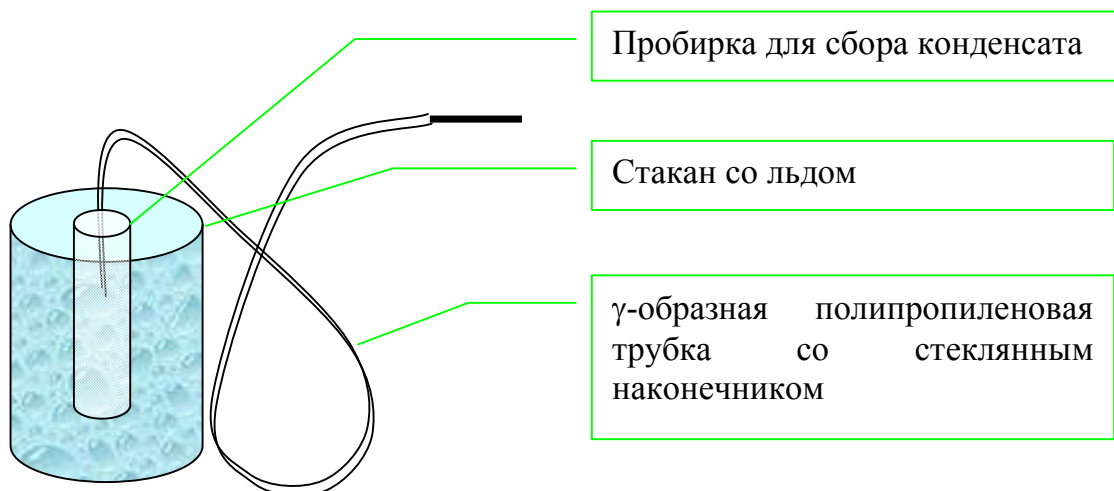


Рисунок 5. Схема устройства, использованного для сбора дыхательного конденсата

Биохимический метод (спектрофотометрическое определение нитритов)

Спектрофотометрический метод определения нитритов в водных растворах основан на цветной реакции с реактивом Грисса.

Приготовление реактива Грисса:

1. Раствор А: в 150 мл 12% уксусной кислоты растворяли 0,5 г сульфониловой кислоты.
2. Раствор В: 0,04 г β-нафтиламина растворяли в 4 мл дистиллированной воды при нагревании на водяной бане, затем добавляли к 30 мл 12% уксусной кислоты.

Растворы А и В смешивали непосредственно перед использованием в соотношении 4,5: 1.

К 200 мкл исследуемого образца добавляли 50 мкл реактива Грисса, розовая окраска развивалась в течение 10 минут, после чего проводили измерения на иммуно - ферментном анализаторе «Мультискан ЕХ» (2004г.) при длине волны 540 нм. Калибровочную кривую строили по известным концентрациям нитрита натрия.

Молекулярно-генетические методы исследования

Молекулярно-генетический анализ включал исследование полиморфных вариантов генов интерлейкинов (*C589T*, *G/C3'UTR* гена *IL4*; *Q551R*, *I50V* гена *IL4RA*). Генотипирование индивидов осуществляли путем анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ) продуктов амплификации полимеразной цепной реакции (ПЦР) специфических участков генома. Для генотипирования использовали образцы геномной ДНК, выделенной из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции.

Протокол метода выделения ДНК:

- в пробирку типа «Эппендорф» к 700 мкл крови добавляли 800 мкл раствора SSC (лизирующий буфер) для отмывания эритроцитов и цитоплазматических мембран клеток. Центрифугировали в течение 2 минут, сливали супернатант и ещё раз добавляли лизирующий буфер и вновь центрифугировали;

- сливали супернатант и к осадку добавляли 270 мкл 3М раствора ацетата натрия, гомогенизировали в течение 6 минут, затем добавляли 30 мкл 10% додецилсульфата натрия и помещали в термостат при температуре 37 на 1 час;
- добавляли 400 мкл смеси фенола с хлороформом в соотношении 1:1, затем в течение 10 минут перемешивали на шейкере, центрифугировали 8 минут при 10 000 об/мин. Отбирали надосажок в чистый эппендорф;
- добавляли 1 мл 96% спирта, затем центрифугировали 1 мин при 10 000 об/мин для осаждения ДНК, спирт сливали и добавляли ещё 1 мл 70% спирта. Центрифугировали при тех же условиях.
- спирт сливали и оставляли ДНК сохнуть на 20-40 минут. Осадок растворяли в 50 мкл деионизованной воды в течение 12 часов.

Для ПЦР использовали последовательности праймеров, описанные в литературе (Таблица 4). Смесь для ПЦР содержала 2.5 пмоль специфических праймеров, 1.2 - 2.0 мкл 10 х буфера для амплификации, 0.5 ед. акт. Tag-ДНК-полимеразы («Сибэнзим», г. Новосибирск) и 100-200 нг геномной ДНК.

Таблица 4

Характеристика исследованных полиморфизмов

Полиморфный вариант гена		Локализация в гене	Структура праймеров, 5*^3*
<i>IL4</i>	<i>C589T</i>	5'-UTR	F: actaggcctcacctgatacg R: gttgtaatgcagtcctcctg
	<i>G717C</i>	3'-UTR	F: ctcagtacaccaatggat R: ccagtgactatcattatatcc
<i>IL4RA</i>	<i>Q551R</i>	12-й экзон	F: gtctcggccaccaccaccggctatc R: acccaagcccaccaccgcact
	<i>150V</i>	3-й экзон	F: ggcaggtgtgaggagcatcc R: gcctccgtgttctcaggtta

Программа амплификации включала денатурацию при 94°C в течение 5 мин с последующими 30 циклами отжига при специфической для каждой пары

праймеров температуре (1 мин), элонгации цепи при 72°C (45 с) и денатурации при 94°C (45 с). Программу завершала элонгация при 72°C в течение 3 минут.

Амплификат подвергали гидролизу соответствующей эндонуклеазой при оптимальной для фермента температуре в течение 12 - 24 ч. Рестрикционная смесь включала 5-7 мкл амплификата, 1,0-1,2 мкл 10х буфера для рестрикции, поставляемого фирмой-производителем («Сибэнзим», г. Новосибирск), и 1 - 5 единиц активности фермента (в зависимости от эффективности его работы).

Продукты рестрикции фракционировали в 2% агарозном геле с бромистым этидием при напряжении 120 В в течение 45 - 60 минут и визуализировали в ультрафиолетовом свете с применением компьютерной видеосъемки на приборе Vilber Lourmat.

2.3 Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных проведена в соответствии с задачами данного исследования. Для составления базы данных использовали программу «Microsoft Excel 2002» (Microsoft Corporation, 1983-2001). Статистические процедуры выполняли с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA for Windows 6.0» и «SPSS Base 14.0».

Результаты исследований обрабатывали с помощью расчета описательных статистик, использования непараметрических критериев и корреляционного анализа.

Данные представлены в виде $X \pm SE$, где X – среднее арифметическое, SE – ошибка среднего. Для выбора параметрических или непараметрических методов проверки статистических гипотез проводили проверку распределения признаков на нормальность с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Изучение распространенности заболеваний и признаков рассчитывали как отношение числа лиц, у которых наблюдается данное состояние, к числу всех обследованных лиц в группе. Влияние факторов риска анализировали на этапе «случай-контроль» с использованием метода отношения шансов. Для сравнения частот различных

признаков в анализируемых группах использовали точный тест Фишера, для сравнения средних уровней количественных показателей - тест Крускала-Уоллиса, в том числе его специальную модификацию для парных сравнений. Для анализа корреляционных зависимостей между рассматриваемыми признаками рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми различиями считали таковые при $p < 0,05$.

Чувствительность и специфичность

Диагностическую чувствительность определяли долей истинных положительных случаев, которые были правильно идентифицированы тестом. Этот коэффициент вычислялся по формуле:

$$\text{Диагностическая чувствительность} = \frac{\text{Истинноположительные результаты}}{\text{Истинноположительные результаты} + \text{Ложноотрицательные результаты}}$$

Диагностическая специфичность – это доля истинных отрицательных случаев, которые были правильно идентифицированы тестом.

$$\text{Диагностическая специфичность} = \frac{\text{Истинноотрицательные результаты}}{\text{Ложноположительные результаты} + \text{Истинноотрицательные результаты}}$$

Кроме того, рассчитывали коэффициенты положительного и отрицательного прогностического значения и отношение правдоподобия.

Положительное прогностическое значение определялось долей пациентов с положительными результатами теста, которые были правильно диагностированы:

$$\text{Прогностическая ценность положительного результата теста} = \frac{\text{Истинноположительные результаты}}{\text{Истинноположительные результаты} + \text{Ложноположительные результаты}}$$

Отрицательное прогностическое значение представляло собой долю пациентов с отрицательными результатами теста, которые были правильно диагностированы:

$$\text{Прогностическая ценность отрицательного результата теста} = \frac{\text{Ложноотрицательные результаты}}{\text{Ложноотрицательные результаты} + \text{Истинноотрицательные результаты}}$$

Значимость теста для повышения уверенности относительно положительного диагноза определялась методом вычисления отношения правдоподобия:

$$\text{Отношение правдоподобия} = \text{чувствительность} / (1 - \text{специфичность})$$

Применив к полученным данным методы непараметрической статистики, производили расчет коэффициентов прогностического значения уровня нитритов в КВВ.

Экспертиза статистических результатов проведена рабочей группой по исследованию астмы и аллергии у детей (детская клиника Людвиг Максимилиан университета г. Мюнхен, Германия, руководитель Департамента педиатрии Европейского общества пульмонологов, профессор Эрика фон Мутиус).

Глава 3 Распространенность аллергических болезней в популяции школьников г. Томска и Томской области по результатам, полученным с помощью вопросника ISAAC

Высокий удельный вес аллергических болезней (АБ) в структуре детской патологии диктует необходимость изучения закономерностей их распространения в различных популяциях. Изучение эпидемиологической ситуации в различных регионах необходимо для понимания причин роста аллергии в популяции. Современные исследования приводят неоднозначные данные о распространённости АБ в разных странах, более того, сегодня нет результатов, которые бы позволили с достаточной степенью ясности обсуждать проблему истинного роста аллергопатологии или констатировать факт стабильности распространённости в различных регионах, как некой конститутивной характеристики изучаемой популяции. Необходимость стандартизированных эпидемиологических исследований очевидна как для реальной клинической практики, так и для органов управления здравоохранением, поскольку, только оперируя качественными научными результатами, можно осуществлять адекватное планирование медицинской помощи больным, включая профилактические мероприятия.

3.1 Распространенность АД по результатам, полученным с использованием вопросника ISAAC

Вопросы с 19 по 25 в анкете ISAAC выявляют наличие симптомов атопического дерматита у детей. Установлено, что распространенность симптома «зудящая сыпь, которая появлялась и исчезала, по крайней мере, в течение 6 месяцев» составила у всех обследованных детей 8,77%. На высыпания в течение последних 12 месяцев указали 5,26% респондентов, при этом на типичную локализацию процесса – 3,01% школьников. Возраст дебюта заболевания указывали только родители первоклассников, которые отметили, что АД развился

преимущественно в первые два года жизни – у 1,66%, в возрасте 2-4 лет – у 0,85% и в возрасте 5 лет и старше – у 0,65% детей. Непрерывно-рецидивирующее течение АД, сопровождающееся наличием постоянных симптомов, отметили 25% пациентов, указавших на наличие сыпи в последние 12 месяцев, что составило 0,76% общей популяции обследованных детей. У 75% (2,44% от общей популяции) отмечалось полное исчезновение симптомов за последние 12 месяцев, что свидетельствовало о хорошем контроле заболевания. Не отмечали ночных пробуждений, связанных с зудящей сыпью, 57% школьников (1,67% от общей популяции), на редкие пробуждения указали 30% (0,88%) и на частные ночные симптомы -13% (0,39%).

Распространенность диагноза экземы, нейродермита, атопического дерматита составила 5,45%.

Анализ распространенности симптомов АД у обследованных школьников показал достоверную связь исследованных параметров с возрастом. Так, у первоклассников распространенность накопленных и текущих симптомов в 2 раза, а флексуральной локализации дерматита в 2,83 раза выше, чем у восьмиклассников. У них же почти в 3 раза выше распространенность врачебного диагноза АД (Таблица 5).

Таблица 5

Распространенность симптомов атопического дерматита у детей первых и восьмых классов

Вопросы ISAAC	Школьники		OR	CI	p
	1 класс, %, n=3709	8 класс, % n=4602			
1	2	3	4	5	6
19	11,92/442	6,41/295	1,98	1,65-2,37	0,01
20	7,27/270	3,8/175	2,00	1,59-2,51	0,01
21	4,84/180	1,75/81	2,86	2,08-3,92	0,01
23	5,43/201	2,94/135	1,89	1,46-2,46	0,01
24					

<i>продолжение таблицы 5</i>					
1	2	3	4	5	6
<i>никогда</i>	2,03/75	2,39/110	0,85	0,59-1,21	0,34
<i>< 1 в нед</i>	0,81/30	0,97/45	0,84	0,47-1,47	0,5
<i>1 и >в 1 нед</i>	0,11/4	0,31/14	0,36	0,08-1,39	0,1
25	8,56/317	3,11/143	2,92	2,30-3,71	0,01

Примечание: 19 – У Вас когда-нибудь была зудящая сыпь, которая появлялась и исчезала по крайней мере в течение 6 месяцев; 20 - за последние 12 месяцев была ли эта зудящая сыпь; 21 – эта зудящая сыпь поражала ли какие-нибудь из нижеперечисленных частей тела: локтевые сгибы, под коленями, лодыжки, под ягодицами, вокруг шеи, глаз, ушей; 23 - за последние 12 месяцев исчезала ли эта сыпь полностью; 24 – за последние 12 месяцев как часто, в среднем, Вы просыпались ночью от этой зудящей сыпи; 25 - У Вас когда-нибудь были экзема, нейродермит, атопический дерматит? В знаменателе указано абсолютное количество детей, положительно ответивших на соответствующий вопрос.

Распространенность симптомов у мальчиков и девочек также была различной – отмечалось достоверное преобладание накопленных и текущих симптомов, флексуральной локализации процесса у девочек. Распространенность врачебного диагноза АД не зависела от пола (Таблица 6).

Таблица 6

Распространенность симптомов атопического дерматита у мальчиков и девочек

Вопросы ISAAC	Девочки, % n=4190	Мальчики,% n=4121	OR	CI	p
1	2	3	4	5	6
19	10,22/428	7,3/301	1,45	1,21-1,73	0,01
20	6,24/261	4,32/178	1,47	1,17-1,85	0,01
21	3,64/152	2,5/103	1,47	1,09-1,99	0,01
22					
<i>до 2х лет</i>	1,88/79	1,54/63	1,23	0,82-1,83	0,29
<i>2-4 года</i>	1,07/45	0,74/30	1,45	0,83-2,55	0,16
<i>5 лет и ></i>	0,63/26	0,7/29	0,89	0,47-1,70	0,7
23	4,2/176	3,81/157	1,11	0,85-1,44	0,42

<i>продолжение таблицы 6</i>					
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
24					
<i>никогда</i>	1,72/72	1,12/46	1,55	0,99-2,42	0,04
<i>< 1 в нед</i>	0,6/25	0,45/19	1,33	0,64-2,80	0,41
25	5,8/243	5,09/210	1,15	0,92-1,44	0,21

Примечание: 19 – У Вас когда-нибудь была зудящая сыпь, которая появлялась и исчезала по крайней мере в течение 6 месяцев; 20 - за последние 12 месяцев была ли эта зудящая сыпь; 21 – эта зудящая сыпь поражала ли какие-нибудь из нижеперечисленных частей тела: локтевые сгибы, под коленями, лодыжки, под ягодицами, вокруг шеи, глаз, ушей; 22 – в каком возрасте впервые появилась эта сыпь; 23 - за последние 12 месяцев исчезала ли эта сыпь полностью; 24 – за последние 12 месяцев как часто, в среднем, Вы просыпались ночью от этой зудящей сыпи; 25 - У Вас когда-нибудь были экзема, нейродермит, атопический дерматит? В знаменателе указано абсолютное количество детей, положительно ответивших на соответствующий вопрос.

У мальчиков и девочек первоклассников, достоверных различий в распространенности изучаемых параметров не отмечалось (Таблица 7).

Таблица 7

Распространенность симптомов атопического дерматита у девочек и мальчиков, учащихся первых классов

Вопросы ISAAC	Девочки,% n=1855	Мальчики,% n=1854	OR	CI	p
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
19	13,22/240	10,64/193	1,28	1,01-1,63	0,03
20	7,75/141	6,79/123	1,15	0,85-1,56	0,33
21	5,47/99	4,21/76	1,32	0,91-1,90	0,12
22					
<i>до 2х лет</i>	3,99 /72	3,32/60	1,21	0,79-1,84	0,35
<i>2-4 года</i>	2,44/44	1,7/31	1,45	0,82-2,56	0,17
<i>5 лет и ></i>	1,48/27	1,62/29	0,91	0,47-1,74	0,75
23	5,76/105	5,1/93	1,14	0,81-1,61	0,44
24					
<i>никогда</i>	2,14/39	1,92/35	1,12	0,63-1,97	0,68

<i>продолжение таблицы 7</i>					
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
<i>< 1 в нед</i>	1,03/19	0,59/11	1,76	0,69-4,59	0,28
<i>1 и >в 1 нед</i>	0,07/1	0,15/3	0,51	0,02-6,99	1,00
25	8,49/154	8,64/157	0,98	0,74-1,30	0,89

Примечание: 19 – У Вас когда-нибудь была зудящая сыпь, которая появлялась и исчезала по крайней мере в течение 6 месяцев; 20 - за последние 12 месяцев была ли эта зудящая сыпь; 21 – эта зудящая сыпь поражала ли какие-нибудь из нижеперечисленных частей тела: локтевые сгибы, под коленями, лодыжки, под ягодицами, вокруг шеи, глаз, ушей; 22 – в каком возрасте впервые появилась эта сыпь; 23 - за последние 12 месяцев исчезала ли эта сыпь полностью; 24 – за последние 12 месяцев как часто, в среднем, Вы просыпались ночью от этой зудящей сыпи; 25 - У Вас когда-нибудь были экзема, нейродермит, атопический дерматит? В знаменателе указано абсолютное количество детей, положительно ответивших на соответствующий вопрос.

Достоверные различия, связанные с женским полом, выявлены только у детей старшего школьного возраста. У девочек-подростков выше распространенность текущих и накопленных симптомов дерматита, флексуральной локализации процесса и врачебного диагноза «атопический дерматит», установленного когда-либо (Таблица 8).

Таблица 8

Распространенность симптомов атопического дерматита у всех обследованных девочек и мальчиков, учащихся восьмых классов

Вопросы ISAAC	Девочки, % n=2335	Мальчики, % n=2267	OR	CI	p
19	8,01/187	4,75/108	1,75	1,31-2,32	0,01
20	5,12/120	2,43/55	2,17	1,48-3,18	0,01
21	2,29/53	1,19/27	1,95	1,12-3,42	0,01
23	3,05/71	2,83/64	1,08	0,72-1,62	0,69
24					
<i>никогда</i>	2,23/52	2,55/58	0,88	0,56-1,37	0,54
<i>< 1 в нед</i>	1,42/33	0,51/12	2,81	1,25-6,47	0,01
<i>1 и >в 1 нед</i>	0,27/6	0,34/8	0,81	0,21-2,96	0,95
25	3,81/89	2,38/54	1,68	1,09-2,45	0,01

Примечание: 19 – У Вас когда-нибудь была зудящая сыпь, которая появлялась и исчезала по крайней мере в течение 6 месяцев; 20 - за последние 12 месяцев была ли эта зудящая сыпь; 21 – эта зудящая сыпь поражала ли какие-нибудь из нижеперечисленных частей тела: локтевые сгибы, под коленями, лодыжки, под ягодицами, вокруг шеи, глаз, ушей; 23 - за последние 12 месяцев исчезала ли эта сыпь полностью; 24 – за последние 12 месяцев как часто, в среднем, Вы просыпались ночью от этой зудящей сыпи; 25 - У Вас когда-нибудь были экзема, нейродермит, атопический дерматит? В знаменателе указано абсолютное количество детей, положительно ответивших на соответствующий вопрос.

3.1.1 Распространенность симптомов атопического дерматита у школьников города

Распространенность симптомов в целом отражала популяционные тенденции. Накопленные симптомы АД имели 8,42% школьников Томска, текущие – 5,13%. Типичная локализация процесса выявлена у 3,07% детей. Ранний дебют болезни (до 2х лет) – у 1,72% детей, что составило 55,5% от всех респондентов, имеющих симптомы. В возрасте от 2х до 4х лет – у 1% (32,3%) и старше 4х лет – у 0,38% (12,3%). Высыпания полностью исчезали у 1,64% и не исчезали никогда у 0,52% детей. Никогда не беспокоил ночной зуд 0,9% всех опрошенных детей, что составило 29% от всех школьников, имевших симптомы за последние 12 месяцев; 35,5% (1,1% в популяции городских школьников) имели ночные симптомы различной степени выраженности; остальные не ответили на этот вопрос. Распространенность диагноза составила 5,16%.

С возрастом отмечено значительное снижение распространенности всех симптомов атопического дерматита. Так, у подростков накопленная и текущая заболеваемость была в 2 раза меньше по сравнению с первоклассниками. В 3 раза снизилось количество школьников, имевших типичную локализацию и диагноз АД (Таблица 9).

Некоторое преобладание симптомов отмечено у девочек – у них достоверно выше распространенность текущих и накопленных симптомов, однако диагноз АД встречался одинаково часто в обеих группах (Таблица 10).

Таблица 10

Распространенность симптомов атопического дерматита у мальчиков и девочек в городе

Вопросы ISAAC	Девочки,% n=2157	Мальчики,% n=2131	OR	CI	p
19	9,55/206	7,27/155	1,35	1,08-1,68	0,01
20	5,84/126	4,45/95	1,33	1,0-1,76	0,04
21	3,56/77	2,72/58	1,33	0,93-1,9	0,11
22					
<i>до 2х лет</i>	2,13/46	1,59/34	1,25	0,78-2,02	0,32
<i>2-4 года</i>	1,15/25	0,89/19	1,31	0,69-2,47	0,38
<i>5 лет и ></i>	0,23/5	0,56/12	0,41	0,13-1,25	0,14
23	3,7/80	4,03/86	0,92	0,66-1,26	0,57
24					
<i>никогда</i>	2,64/57	3,09/66	0,85	0,58-1,23	0,37
<i>< 1 в нед</i>	1,9/41	1,31/28	1,46	0,87-2,43	0,12
<i>1 и >в 1 нед</i>	0,5/11	0,42/9	1,21	0,47-3,17	0,67
25	5,33/115	4,97/106	1,09	0,82-1,44	0,55

Примечание: 19 – У Вас когда-нибудь была зудящая сыпь, которая появлялась и исчезала по крайней мере в течение 6 месяцев; 20 - за последние 12 месяцев была ли эта зудящая сыпь; 21 – эта зудящая сыпь поражала ли какие-нибудь из нижеперечисленных частей тела: локтевые сгибы, под коленями, лодыжки, под ягодицами, вокруг шеи, глаз, ушей; 23 - за последние 12 месяцев исчезала ли эта сыпь полностью; 24 – за последние 12 месяцев как часто, в среднем, Вы просыпались ночью от этой зудящей сыпи; 25 - У Вас когда-нибудь были экзема, нейродермит, атопический дерматит? В знаменателе указано абсолютное количество детей, положительно ответивших на соответствующий вопрос.

Атопический дерматит является заболеванием, наиболее распространенным у младших школьников, вне зависимости от пола. Так, у девочек-первоклассниц симптомы выявлялись в 2-2,5 раза чаще, чем у девушек-подростков (Таблица 11). Для первокалассниц была характерна и большая тяжесть процесса, выраженный ночной зуд и частые просыпания. Так, на частые (более чем один раз в неделю) просыпания указали в 6 раз больше респондентов младшего возраста. Это может быть связано как с объективными причинами, так и с тем фактом, что вопросники

первоклассников заполняли родители, эмоциональное восприятие болезни ребенка у которых отличается от восприятия болезни самим ребенком старшего возраста.

Таблица 11

Распространенность симптомов атопического дерматита у девочек первых и восьмых классов в г. Томске

Вопросы ISAAC	Девочки		OR	CI	p
	1 класс (n=868)	8 класс (n=1289)			
19	13,25/115	7,06/91	2,01	1,49-2,71	0,01
20	7,61/66	4,66/60	1,69	1,16-2,46	0,01
21	5,65/49	2,18/28	2,69	1,64-4,44	0,01
23	5,65/45	2,41/31	2,43	1,50-3,94	0,01
24					
<i>никогда</i>	3,92/34	1,79/23	2,24	1,27-3,97	0,01
<i>< 1 в нед</i>	2,88/25	1,25/16	2,36	1,20-4,66	0,01
<i>1 и >в 1 нед</i>	1,04/9	0,16/2	6,74	1,36-45,23	0,01
25	8,87/77	2,95/38	3,20	2,11-4,87	0,01

Примечание: 19 – У Вас когда-нибудь была зудящая сыпь, которая появлялась и исчезала по крайней мере в течение 6 месяцев; 20 - за последние 12 месяцев была ли эта зудящая сыпь; 21 – эта зудящая сыпь поражала ли какие-нибудь из нижеперечисленных частей тела: локтевые сгибы, под коленями, лодыжки, под ягодицами, вокруг шеи, глаз, ушей; 23 - за последние 12 месяцев исчезала ли эта сыпь полностью; 24 – за последние 12 месяцев как часто, в среднем, Вы просыпались ночью от этой зудящей сыпи; 25 - У Вас когда-нибудь были экзема, нейродермит, атопический дерматит? В знаменателе указано абсолютное количество детей, положительно ответивших на соответствующий вопрос.

У мальчиков различия в распространенности симптомов были более выражены – первоклассники отмечали наличие симптомов в 3 – 4 раза чаще в сравнении с подростками, однако тяжелые проявления, частые ночные просыпания не различались в группах детей различного возраста (Таблица 12).

У первоклассников различного пола распространенность симптомов АД не различалась (Таблица 13).

Распространенность симптомов атопического дерматита у мальчиков первых и восьмых классов в г. Томске

Вопросы ISAAC	Мальчики		OR	CI	p
	1 класс,% (n=884)	8 класс,% (n=1247)			
19	11,32/100	4,41/55	2,76	1,94-3,94	0,01
20	7,24/64	2,49/31	3,06	1,94-4,86	0,01
21	4,87/43	1,21/15	4,2	2,25-7,95	0,01
23	5,21/46	3,21/40	1,66	1,05-2,61	0,02
24					
<i>никогда</i>	3,17/28	3,05/38	1,04	0,62-1,75	0,87
<i>< 1 в нед</i>	2,38/21	0,57/7	4,31	1,73-11,19	0,01
<i>1 и >в 1 нед</i>	0,57/5	0,32/4	1,77	0,41-7,82	0,60
25	8,6/76	2,41/30	3,82	2,43-6,02	0,01

Примечание: 19 – У Вас когда-нибудь была зудящая сыпь, которая появлялась и исчезала по крайней мере в течение 6 месяцев; 20 - за последние 12 месяцев была ли эта зудящая сыпь; 21 – эта зудящая сыпь поражала ли какие-нибудь из нижеперечисленных частей тела: локтевые сгибы, под коленями, лодыжки, под ягодицами, вокруг шеи, глаз, ушей; 23 - за последние 12 месяцев исчезала ли эта сыпь полностью; 24 – за последние 12 месяцев как часто, в среднем, Вы просыпались ночью от этой зудящей сыпи; 25 - У Вас когда-нибудь были экзема, нейродермит, атопический дерматит? В знаменателе указано абсолютное количество детей, положительно ответивших на соответствующий вопрос.

Таблица 13

Распространенность симптомов атопического дерматита у мальчиков и девочек первых классов в г. Томске

Вопросы ISAAC	Школьники		OR	CI	p
	Мальчики,% (n=884)	Девочки,% (n=868)			
19	11,32/100	13,25/115	0,84	0,62-1,12	0,21
20	7,24/64	7,61/66	0,95	0,65-1,38	0,77
21	4,87/43	5,65/49	0,85	0,55-1,33	0,46
22					
<i>до 2х лет</i>	3,51/31	4,27/37	0,82	0,49-1,36	0,41
<i>2-4 года</i>	2,15/19	2,88/25	0,74	0,39-1,41	0,32
<i>5 лет и ></i>	1,36/12	0,58/5	2,38	0,77-7,75	0,15
23	5,21/46	5,65/49	0,92	0,59-1,42	0,68
24					
<i>никогда</i>	3,17/28	3,92/34	0,80	0,47-1,37	0,39
<i>< 1 в нед</i>	2,38/21	2,88/25	0,82	0,44-1,53	0,50
<i>1 и >в 1 нед</i>	0,57/5	1,04/9	0,54	0,16-1,78	0,40
25	8,6/76	8,87/77	0,97	0,68-1,36	0,83

Примечание: 19 – У Вас когда-нибудь была зудящая сыпь, которая появлялась и исчезала по крайней мере в течение 6 месяцев; 20 - за последние 12 месяцев была ли эта зудящая сыпь; 21 – эта зудящая сыпь поражала ли какие-нибудь из нижеперечисленных частей тела: локтевые сгибы, под коленями, лодыжки, под ягодицами, вокруг шеи, глаз, ушей; 22 – в каком возрасте впервые появилась эта сыпь; 23 - за последние 12 месяцев исчезала ли эта сыпь полностью; 24 – за последние 12 месяцев как часто, в среднем, Вы просыпались ночью от этой зудящей сыпи; 25 - У Вас когда-нибудь бы ли экзема, нейродермит, атопический дерматит? В знаменателе указано абсолютное количество детей, положительно ответивших на соответствующий вопрос.

Тогда как у девушек-подростков отмечалось достоверное преобладание как накопленных, так и текущих симптомов (Таблица 14).

Таблица 14

Распространенность симптомов атопического дерматита у мальчиков и девочек восьмых классов в г. Томске

Вопросы ISAAC	Школьники		OR	CI	p
	Мальчики, % n=1746	Девочки, % n=1788			
19	4,41/77	7,06/126	0,61	0,42-0,87	0,01
20	2,49/43	4,66/83	0,52	0,33-0,83	0,01
21	1,21/21	2,18/39	0,55	0,28-1,07	0,05
23	3,21/56	2,41/43	1,34	0,82-2,22	0,22
24					
<i>никогда</i>	3,05/53	1,79/32	1,73	1,00-3,02	0,03
<i>< 1 в нед</i>	0,57/10	1,25/22	0,45	0,17-1,16	0,11
<i>1 и >в 1 нед</i>	0,32/6	0,16/3	2,07	0,33-16,26	0,65
25	2,41/42	2,95/53	0,81	0,49-1,35	0,39

Примечание: 19 – У Вас когда-нибудь была зудящая сыпь, которая появлялась и исчезала по крайней мере в течение 6 месяцев; 20 - за последние 12 месяцев была ли эта зудящая сыпь; 21 – эта зудящая сыпь поражала ли какие-нибудь из нижеперечисленных частей тела: локтевые сгибы, под коленями, лодыжки, под ягодицами, вокруг шеи, глаз, ушей; 22 – в каком возрасте впервые появилась эта сыпь; 23 - за последние 12 месяцев исчезала ли эта сыпь полностью; 24 – за последние 12 месяцев как часто, в среднем, Вы просыпались ночью от этой зудящей сыпи; 25 - У Вас когда-нибудь были экзема, нейродермит, атопический дерматит? В знаменателе указано абсолютное количество детей, положительно ответивших на соответствующий вопрос.

Таким образом, девушки старших классов имели достоверное преобладание симптомов, однако тяжесть симптомов у подростков не различалась.

3.1.2 Распространенность симптомов АД у школьников сельской местности Томской области

Распространенность накопленных симптомов АД у детей Томской области (ТО) составила 9,53%, текущих – 5,53%, типичная локализация процесса составила 2,86%, диагноза АД когда-либо – 6,08%.

Доля детей, имевших относительно ранний возраст начала болезни (до 2х и до 4х лет), была одинаковой у городских и сельских школьников. Дебют дерматита в возрасте старше 5лет, преобладал у сельских жителей. Для них же было характерным полное исчезновение сыпи за последние 12 месяцев и отсутствие ночных симптомов. Подобные симптомы чаще встречаются при других заболеваниях кожи или при легком течении атопического дерматита. Это позволило предположить, что у части детей – сельских жителей – диагноз АД таковым не являлся и был представлен другими нозологическими формами.

Распространенность накопленных, текущих симптомов и флексурального дерматита достоверно преобладала у девочек. Возраст дебюта АД не зависел от пола, но как среди девочек, так и среди мальчиков значительное число респондентов указали на начало болезни в возрасте старше 5 лет. У девочек в 2,1 раза чаще отмечалось отсутствие ночных пробуждений, в 1,5 раза - полное исчезновение сыпи, что может быть расценено как более легкое течение заболевания. Однако, распространенность врачебного диагноза АД у мальчиков и девочек была сравнимой (Таблица 15).

У мальчиков прослеживалась явная связь распространенности симптомов АД с возрастом. Так, в первом классе отмечалось значительное преобладание как симптомов болезни, так и установленного диагноза - в 4 раза чаще в сравнении с подростками (Таблица 16).

Таблица 15

Распространенность симптомов атопического дерматита у мальчиков и девочек Томской области

Вопросы ISAAC	Школьники		OR	CI	p
	Девочки,% n=1033	Мальчики,% n=991			
19	11,62/120	7,36/73	1,65	1,21-2,27	0,00
20	7,07/73	4,03/40	1,81	1,2-2,74	0,00
21	3,77/39	2,01/20	1,91	1,07-3,41	0,01
22					
<i>До 2х лет</i>	1,64/17	1,41/14	1,17	0,54-2,52	0,66
<i>2-4 года</i>	0,87/9	0,41/4	2,17	0,61-8,38	0,29
<i>5 лет и ></i>	1,45/15	1,00/10	1,45	0,61-3,48	0,36
23	5,23/54	3,32/33	1,60	1,01-2,55	0,03
24					
<i>никогда</i>	4,55/47	2,21/22	2,10	1,22-3,63	0,00
<i>< 1 в нед</i>	1,35/14	0,71/7	1,93	0,73-5,3	0,14
<i>1 и > 1 нед</i>	0,77/8	0,51/5	1,54	0,46-5,42	0,62
25	6,78/70	5,34/53	1,29	0,88-1,89	0,17

Примечание: 19 – У Вас когда-нибудь была зудящая сыпь, которая появлялась и исчезала по крайней мере в течение 6 месяцев; 20 - за последние 12 месяцев была ли эта зудящая сыпь; 21 – эта зудящая сыпь поражала ли какие-нибудь из нижеперечисленных частей тела: локтевые сгибы, под коленями, лодыжки, под ягодицами, вокруг шеи, глаз, ушей; 22 – в каком возрасте впервые появилась эта сыпь; 23 - за последние 12 месяцев исчезала ли эта сыпь полностью; 24 – за последние 12 месяцев как часто, в среднем, Вы просыпались ночью от этой зудящей сыпи; 25 - У Вас когда-нибудь были экзема, нейродермит, атопический дерматит? В знаменателе указано абсолютное количество детей, положительно ответивших на соответствующий вопрос.

В отличие от мальчиков, у девочек распространенность симптомов и диагноза не зависела от возраста и не различалась у первоклассниц и у восьмиклассниц, за исключением единственного симптома – флексуральной локализации дерматита, которая в 2 раза чаще встречалась у младших школьников (Таблица 17).

Таблица 16

Распространенность симптомов атопического дерматита у мальчиков первого и восьмого классов Томской области

Вопросы ISAAC	Мальчики		OR	CI	p
	1 класс,% n=470	8 класс,% n=521			
19	9,36/44	5,57/29	1,75	1,05-2,93	0,02
20	5,96/28	2,30/12	2,69	1,29-5,67	0,01
21	2,98/14	1,15/6	2,64	0,94-7,74	0,06
23	4,89/23	1,92/10	2,63	1,18-5,98	0,01
24					
<i>никогда</i>	3,19/15	1,34/7	2,42	0,92-6,61	0,07
<i>< 1 в нед</i>	1,06/5	0,38/2	2,79	0,48-20,83	0,37
<i>1 и >в 1 нед</i>	0,64/3	0,38/2	1,67	0,23-14,28	0,90
25	8,72/41	2,30/12	4,05	2,03-8,26	0,01

Примечание: 19 – У Вас когда-нибудь была зудящая сыпь, которая появлялась и исчезала по крайней мере в течение 6 месяцев; 20 - за последние 12 месяцев была ли эта зудящая сыпь; 21 – эта зудящая сыпь поражала ли какие-нибудь из нижеперечисленных частей тела: локтевые сгибы, под коленями, лодыжки, под ягодицами, вокруг шеи, глаз, ушей; 23 - за последние 12 месяцев исчезала ли эта сыпь полностью; 24 – за последние 12 месяцев как часто, в среднем, Вы просыпались ночью от этой зудящей сыпи; 25 - У Вас когда-нибудь были экзема, нейродермит, атопический дерматит? В знаменателе указано абсолютное количество детей, положительно ответивших на соответствующий вопрос.

Таблица 17

Распространенность симптомов атопического дерматита у девочек первого и восьмого классов Томской области

Вопросы ISAAC	Девочки		OR	CI	p
	1 класс,% n=486	8 класс,% n=547			
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
19	13,17/64	10,26/56	1,33	0,89-1,98	0,14
20	8,02/39	6,23/34	1,31	0,79-2,17	0,26

<i>Продолжение таблицы 17</i>					
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
21	5,14/25	2,56/14	2,06	1,02-4,23	0,03
23	5,97/29	4,58/25	1,32	0,74-2,37	0,31
24					
<i>никогда</i>	5,97/29	3,30/18	1,86	0,98-3,54	0,03
<i>< 1 в нед</i>	0,82/45	1,83/10	0,44	0,12-1,55	0,25
<i>1 и >в 1 нед</i>	1,03/38	0,55/3	1,88	0,39-9,96	0,6
25	7,82/11	5,86/32	1,36	0,82-2,28	0,21

Примечание: 19 – У Вас когда-нибудь была зудящая сыпь, которая появлялась и исчезала по крайней мере в течение 6 месяцев; 20 - за последние 12 месяцев была ли эта зудящая сыпь; 21 – эта зудящая сыпь поражала ли какие-нибудь из нижеперечисленных частей тела: локтевые сгибы, под коленями, лодыжки, под ягодицами, вокруг шеи, глаз, ушей; 23 - за последние 12 месяцев исчезала ли эта сыпь полностью; 24 – за последние 12 месяцев как часто, в среднем, Вы просыпались ночью от этой зудящей сыпи; 25 - У Вас когда-нибудь были экзема, нейродермит, атопический дерматит? В знаменателе указано абсолютное количество детей, положительно ответивших на соответствующий вопрос.

Сравнивая распространенность симптомов АД у первоклассников, нами не установлено гендерных различий как в проявлении болезни, так и в диагнозе. У девочек отмечалась некоторая тенденция к большей распространенности кумулятивных симптомов АД и флексуральной локализации процесса, которые были недостоверны. Идентично распределились и признаки, определяющие тяжесть атопического дерматита (Таблица 18).

Таблица 18

Распространенность симптомов атопического дерматита у мальчиков и девочек первого класса Томской области

Вопросы ISAAC	Школьники		OR	CI	p
	Мальчики,% n=1033	Девочки,% n=991			
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
19	9,36/97	13,17/131	0,68	0,44-1,04	0,06

<i>Продолжение таблицы 18</i>					
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
20	5,96/62	8,02/79	0,73	0,43-1,23	0,21
21	2,98/31	5,14/51	0,57	0,28-1,15	0,09
22					
<i>До 2х лет</i>	2,98/31	3,50/35	0,85	0,39-1,83	0,65
<i>2-4 года</i>	0,85/9	1,65/16	0,51	0,13-1,89	0,41
<i>5 лет и ></i>	2,13/22	3,09/31	0,68	0,28-1,63	0,46
23	4,89/51	5,97/59	0,81	0,45-1,47	0,46
24					
<i>никогда</i>	3,19/33	5,97/59	0,52	0,26-1,02	0,04
<i>< 1 в нед</i>	1,06/11	0,82/8	1,30	0,30-5,77	0,95
<i>1 и >в 1 нед</i>	0,64/7	1,03/10	0,62	0,12-2,97	0,75
25	8,72/90	7,82/77	1,13	0,69-1,83	0,61

Примечание: 19 – У Вас когда-нибудь была зудящая сыпь, которая появлялась и исчезала по крайней мере в течение 6 месяцев; 20 - за последние 12 месяцев была ли эта зудящая сыпь; 21 – эта зудящая сыпь поражала ли какие-нибудь из нижеперечисленных частей тела: локтевые сгибы, под коленями, лодыжки, под ягодицами, вокруг шеи, глаз, ушей; 22 – в каком возрасте впервые появилась эта сыпь; 23 - за последние 12 месяцев исчезала ли эта сыпь полностью; 24 – за последние 12 месяцев как часто, в среднем, Вы просыпались ночью от этой зудящей сыпи; 25 - У Вас когда-нибудь были экзема, нейродермит, атопический дерматит? В знаменателе указано абсолютное количество детей, положительно ответивших на соответствующий вопрос.

У старших школьников влияние пола на распространенность АД более выражено – симптомы дерматита и установленный диагноз АД преобладали у представительниц женского пола. Однако мужской пол являлся фактором риска торпидного течения болезни в подростковом возрасте (Таблица 19).

Распространенность симптомов атопического дерматита у мальчиков и девочек восьмого класса Томской области

Вопросы ISAAC	Школьники		OR	CI	p
	Мальчики,% n=1033	Девочки,% n=991			
19	5,57/58	10,26/102	0,52	0,32-0,84	0,01
20	2,30/24	6,23/62	0,36	0,17-0,72	0,01
21	1,15/12	2,56/25	0,44	0,15-1,24	0,14
23	1,92/20	4,58/45	0,41	0,18-0,90	0,01
24					
<i>никогда</i>	1,34/14	3,30/33	0,40	0,15-1,02	0,06
<i>< 1 в нед</i>	0,38/4	1,83/18	0,21	0,03-1,01	0,05
<i>1 и >в 1 нед</i>	0,38/4	0,55/5	0,70	0,08-5,12	0,95
25	2,30/24	5,86/58	0,38	0,18-0,77	0,01

Примечание: 19 – У Вас когда-нибудь была зудящая сыпь, которая появлялась и исчезала по крайней мере в течение 6 месяцев; 20 - за последние 12 месяцев была ли эта зудящая сыпь; 21 – эта зудящая сыпь поражала ли какие-нибудь из нижеперечисленных частей тела: локтевые сгибы, под коленями, лодыжки, под ягодицами, вокруг шеи, глаз, ушей; 23 - за последние 12 месяцев исчезала ли эта сыпь полностью; 24 – за последние 12 месяцев как часто, в среднем, Вы просыпались ночью от этой зудящей сыпи; 25 - У Вас когда-нибудь были экзема, нейродермит, атопический дерматит? В знаменателе указано абсолютное количество детей, положительно ответивших на соответствующий вопрос.

3.1.3 Распространенность атопического дерматита в городе и в сельской местности

Анализ полученных данных показал отсутствие статистических различий распространённости симптомов АД в популяции школьников, проживающих в городе и сельских районах Томской области. Наличие в анамнезе зудящей сыпи, появлявшейся и исчезающей в течение 6 месяцев, указали 8,77% школьников, при этом данный симптом отмечался у 8,42% жителей города и 9,53% жителей села (Таблица 20).

Таблица 20

Распространенность симптомов атопического дерматита у школьников г. Томска и Томской области

Вопросы ISAAC	Школьники			OR*	CI*	p*
	Все, % n=8311	Томск, % n=6287	ТО^, % n=2024			
19	8,77/729	8,42/529	9,53/193	0,87	0,72-1,05	0,14
20	5,26/437	5,14/323	5,53/112	0,92	0,73-1,12	0,51
21	3,01/250	3,07/193	2,86/58	1,08	0,78-1,49	0,62
22						
<i>до 2х лет</i>	1,66/138	1,72/108	1,53/31	1,13	0,73-1,76	0,57
<i>2-4 года</i>	0,85/71	1,01/63	0,54/11	1,85	0,92-3,82	0,06
<i>5 лет и ></i>	0,62/52	0,38/24	1,13/23	0,35	0,18-0,68	0,00
23 «ДА»	2,41/200	1,64/103	4,05/82	0,41	0,29-0,56	0,00
24						
<i>никогда</i>	1,67/139	0,9/57	3,31/67	0,27	0,19-0,41	0,00
<i>< 1 в нед</i>	0,88/73	0,83/52	0,98/20	0,85	0,48-1,52	0,55
<i>1 и >в 1 нед</i>	0,39/32	0,27/17	0,64/13	0,43	0,19-1,01	0,03
25	5,45/453	5,16/324	6,08/123	0,84	0,65-1,12	0,13

Примечание: 19 – У Вас когда-нибудь была зудящая сыпь, которая появлялась и исчезала по крайней мере в течение 6 месяцев; 20 - за последние 12 месяцев была ли эта зудящая сыпь; 21 – эта зудящая сыпь поражала ли какие-нибудь из нижеперечисленных частей тела: локтевые сгибы, под коленями, лодыжки, под ягодицами, вокруг шеи, глаз, ушей; 22 – в каком возрасте впервые появилась эта сыпь; 23 - за последние 12 месяцев исчезала ли эта сыпь полностью; 24 – за последние 12 месяцев как часто, в среднем, Вы просыпались ночью от этой зудящей сыпи; 25 - У Вас когда-нибудь были экзема, нейродермит, атопический дерматит?; * - между группами Томск и ТО; ТО^ - Томская область.

Появление сыпи в последние 12 месяцев зарегистрировано у 5,13% городских школьников и 5,53% респондентов села, а наличие флексуральной локализации – у 3,07% и 2,86% детей соответственно, что также не имело

различий. Распространенность врачом-верифицированного диагноза была идентичной у учащихся городских и сельских школ (5,16% и 6,08% соответственно, $p=0,13$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что распространенность симптомов АД у школьников города (5,14%) и сельских районов (5,53%) не различается и соответствует средним показателям распространенности АД по России и в мире. Результаты, полученные на эпидемиологическом этапе, подтверждают общую тенденцию большей распространенности симптомов АД у детей младшего школьного возраста как в сельских районах, так и в городской популяции. Распространенность симптомов АД преобладала у девочек вне зависимости от образа жизни (Таблица 21).

Более тяжелое течение АД и ранняя манифестация характерны для городских учащихся, в то время как у сельских детей заболевание чаще встречается в легкой форме с продолжительными ремиссиями.

Распространенность симптомов атопического дерматита у детей

Мальчики, n=4121										
Вопросы ISAAC **	1 класс, n=1854 Томск - n=1384; ТО* - n=470					8 класс, n=2267 Томск - n=1746; ТО* - n=521				
	Томск, %	ТО*, %	OR	CI 95%	p	Томск, %	ТО*, %	OR	CI 95%	p
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Распространённость симптомов атопического дерматита										
19	11,32/157	9,37/44	1,23	0,84-1,83	0,26	4,41/77	5,57/29	0,78	0,48-1,28	0,29
20	7,24/100	5,96/28	1,23	0,76-2	0,37	2,49/43	2,31/12	1,08	0,53-2,25	0,82
21	4,8/677	2,98/14	1,67	0,87-3,23	0,1	1,21/21	1,16/6	1,05	0,38-3,03	0,92
19+20+21	4,86/67	2,97/14	1,67	0,87-3,23	0,1	1,12/20	1,15/6	0,97	0,35-2,85	0,95
Возраст, когда сыпь появилась впервые										
до 2х лет	3,51/49	2,98/14	1,18	0,6-2,36	0,6					
2-4 года	2,15/30	0,86/4	2,56	0,82-8,93	0,12					
5 лет и старше	1,36/19	2,13/10	0,63	0,25-1,59	0,28					
23	5,21/72	4,9/23	1,07	0,62-1,84	0,8	3,21/56	1,92/10	1,71	0,82-3,67	0,12
Ночное пробуждение от зудящей сыпи										
да	3,17/44	3,2/15	1	0,51-1,98	0,99	3,05/53	1,35/7	2,33	0,99-5,75	0,03
нет	2,95/41	1,71/8	2,22	0,79-6,76	0,15	0,89/16	0,78/4	1,46	0,28-10,22	0,91
Диагноз: экзема, нейродермит, атопический дерматит										
	8,6/119	8,73/41	0,98	0,65-1,49	0,93	2,41/42	2,31/12	1,05	0,51-2,18	0,89

Девочки, n=4190										
Вопросы ISAAC **	1 класс, n=1855 Томск - n=1369; ТО* - n=486					8 класс, n=2335 Томск - n=1788; ТО* - n=547				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Распространённость симптомов атопического дерматита										
19	13,25/181	13,17/64	1,01	0,72-1,42	0,96	7,06/126	10,26/56	0,66	0,46-0,96	0,02
20	7,61/104	8,03/39	0,94	0,61-1,45	0,78	4,66/83	6,23/34	0,74	0,47-1,16	0,16
21	5,65/77	5,15/25	1,1	0,66-1,86	0,69	2,18/39	2,57/14	0,84	0,42-1,70	0,6
19+20+21	5,41/74	4,93/24	1,1	0,65-1,88	0,7	2,17/39	2,56/14	0,84	0,42-1,7	0,6
Возраст, когда сыпь появилась впервые										
до 2х лет	4,27/58	3,5/17	1,23	0,66-2,3	0,49					
2-4 года	2,88/39	1,65/8	1,77	0,76-4,3	0,15					
5 лет и старше	0,58/8	3,09/15	0,18	0,06-0,54	p=0,000					
23	5,65/77	5,97/29	0,94	0,57-1,55	0,8	2,41/43	4,58/25	0,51	0,29-0,91	0,01
Ночное пробуждение от зудящей сыпи										
да	3,92/54	5,97/29	0,64	0,38-1,1	0,08	1,79/32	3,3/18	0,53	0,27-1,04	0,04
нет	3,92/54	1,86/9	3,57	1,17-12,18	0,02	1,41/25	2,39/13	0,67	0,29-1,61	0,32
Диагноз: экзема, нейродермит, атопический дерматит										
	8,87/121	7,82/38	1,15	0,75-1,76	0,5	2,95/53	5,86/32	0,49	0,29-0,81	0,002

Примечание:

* - Томская область; ** - 19 - ответ на вопрос: « У Вас когда-нибудь была зудящая сыпь, которая проявлялась и исчезала по крайней мере в течение 6 месяцев?»; 20 - ответ на вопрос: «за последние 12 месяцев у Вас была ли эта зудящая сыпь?»; 21 - ответ на вопрос: «эта зудящая сыпь поражала ли какие-нибудь из нижеперечисленных частей тела: локтевые сгибы, под коленями, лодыжки, под ягодицами, вокруг шеи, глаз, ушей?»; 19+20+21 – сочетание ответов на вопросы 19, 20 и 21. 23-ответ на вопрос: «За последние 12 месяцев исчезала ли эта сыпь полностью?»

3.2 Распространенность симптомов бронхиальной астмы

3.2.1 Распространенность симптомов бронхиальной астмы у всех обследованных детей

Распространенность накопленных симптомов БА у всех обследованных детей в г. Томске и сельской местности Томской области составила 24,13%, текущих - 11,23%, диагноза «бронхиальная астма» – 4,01%. В популяции преобладали проявления легкой астмы: у 90,41% детей приступы отмечались не более 3-х раз в год, из них у 8,04% - ни одного и у 82,37% – от 1 до 3-х раз в год. Частые приступы, более 12 раз в год, свидетельствующие о более тяжелом течении заболевания, отмечались у 3,95% респондентов (Рисунок 6).

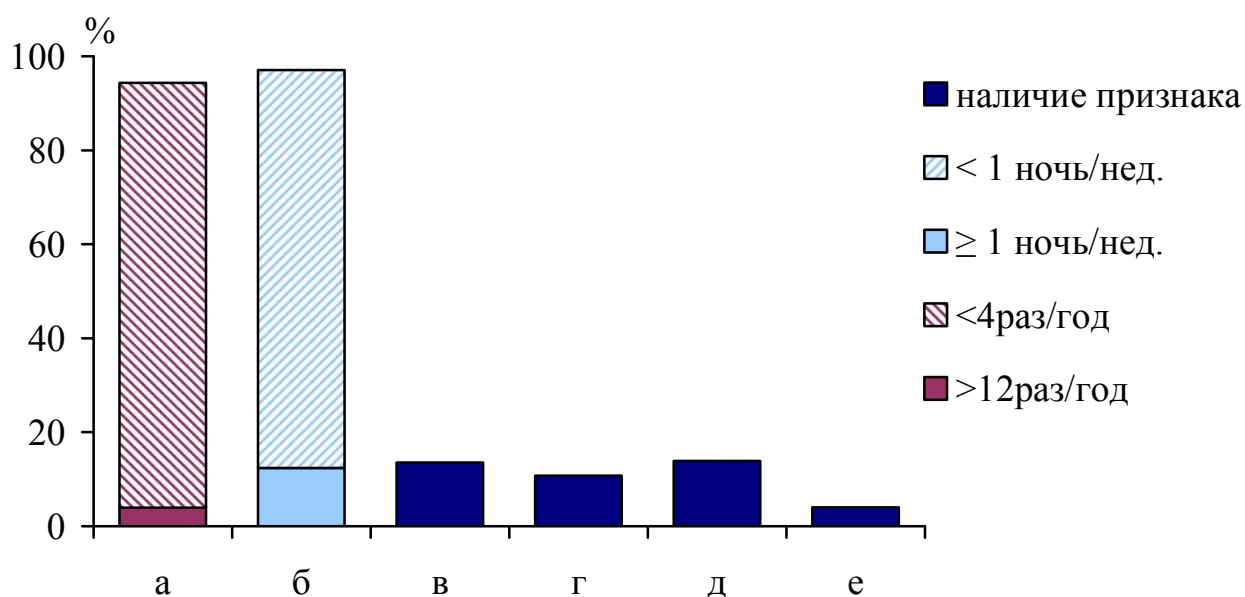


Рисунок 6. Структура тяжести бронхиальной астмы у детей (по результатам вопросника ISAAC)

Примечание: а - кратность приступов в год; б - кратность ночных приступов; в - тяжелое, свистящее дыхание, ограничивающее речь; г- дистанционные хрипы при физической нагрузке; д - ночной сухой кашель, не связанный с простудой; е - установленный диагноз БА.

На редкие ночные симптомы и их отсутствие указали 84,63%, на симптомы 1 и более раз в неделю - 12,41% школьников. Тяжелое свистящее дыхание, ограничивающее речь; дистанционные хрипы при физической нагрузке; ночной сухой кашель, не связанный с простудой, отмечены у 13,54%, 10,73%, 13,94% детей соответственно. Подобные результаты анкетирования свидетельствуют о том, что, несмотря на относительно низкую распространенность диагноза БА, распространенность её симптомов значительно превышает цифры официальной статистики. Диагноз, как правило, устанавливают детям с более тяжелыми формами заболевания – распространенность диагноза БА (4,01%) совпадает с распространенностью индикатора тяжелой БА - более 12 приступов затрудненного свистящего дыхания в год - 3,95%.

Распространенность симптомов БА достоверно различалась в возрастных группах. Среди старшеклассников чаще встречались симптомы накопленной и текущей БА (Таблица 22). Приступы затрудненного, свистящего дыхания, которые могут быть расценены как редкие (никогда и от 1 до 3-х раз в год), более характерны для восьмиклассников. У первоклассников чаще были верифицированы приступы от 4х и более раз в год и ночные симптомы. Хрипы во время или после занятий физкультурой (16,29% и 3,33%, OR=10,81, CI95% 8,55-13,67, $p<0,01$), нарушение сна из-за сухого кашля (17,4% и 9,35%, OR=4,01, CI95% 3,42-4,70, $p<0,01$), эпизоды затрудненного свистящего дыхания, ограничивающего речь, установленный диагноз БА – регистрировались у подростков почти в 2 раза чаще, чем у первоклассников (Таблица 22).

Распространенность накопленных и текущих симптомов затрудненного свистящего дыхания у мальчиков и девочек не различалась ($p>0,05$), однако установленный диагноз БА достоверно реже встречался у девочек (3,23% и 4,87% OR=0,52, CI95% 0,37-0,70, $p<0,01$). Свистящее дыхание, приводящее к ограничению речи, хрипы во время занятий физкультурой и сухой кашель, не связанный с простудой, достоверно чаще фиксировали у девочек (Таблица 23).

Распространенность симптомов бронхиальной астмы у детей первых и восьмых классов

Вопросы ISAAC	Школьники		OR	CI	p
	1 класс, % n=3709	8 класс, % n=4602			
5	21,57 (800/3709)	26,05(1199/4602)	0,78	0,69-0,88	0,00
6	9,05 (336/3709)	12,88(593/4602)	0,07	0,06-0,08	0,00
7					
<i>никогда</i>	5,71 (19/336)	9,27 (55/593)	0,59	0,30-1,15	0,09
<i>1-3</i>	66,12 (222/336)	75,43 (447/593)	0,78	0,55-1,10	0,14
<i>4-12</i>	18,36 (62/336)	9,05 (54/593)	2,26	1,40-3,64	0,01
<i>>12</i>	6,53 (22/336)	2,59 (15/593)	2,63	1,16-6,03	0,01
8					
<i>никогда</i>	42,45 (143/336)	70,69 (419/593)	0,31	0,22-0,43	0,00
<i>< 1 в нед</i>	34,29 (115/336)	18,11 (107/593)	2,36	1,63-3,42	0,00
<i>1 и >в 1 нед</i>	19,59 (66/336)	8,62 (51/593)	2,58	1,60-4,16	0,00
9	8,98 (30/336)	15,95 (94/593)	0,52	0,30-0,88	0,01
10	2,88 (107/3709)	4,86 (224/4602)	0,58	0,44-0,77	0,00
11	3,33 (124/3709)	16,29 (750/4602)	0,18	0,14-0,22	0,00
12	9,35 (347/3709)	17,41 (801/4602)	0,49	0,42-0,57	0,00

Примечание: Вопросы ISAAC: 5 – «У Вашего ребенка были когда-либо затрудненное свистящее дыхание, хрипы в грудной клетке?»; 6 – «За последние 12 месяцев у Вашего ребенка были когда-либо затрудненное свистящее дыхание, хрипы в грудной клетке?»; 7 – «Сколько приступов затрудненного свистящего дыхания было за последние 12 месяцев у Вашего ребенка?»; 8 – «За последние 12 месяцев как часто сон Вашего ребенка был нарушен из-за затрудненного свистящего дыхания?»; 9 – «За последние 12 месяцев было ли затрудненное хрипящее дыхание настолько тяжелым, чтобы ограничить речь Вашего ребенка до одного или двух слов между вдохами?»; 10 – «У Вашего ребенка была когда-нибудь БА?»; 11 – «За последние 12 месяцев в грудной клетке Вашего ребенка были слышны хрипы во время или после физических упражнений, занятий физкультурой?»; 12 – «За последние 12 месяцев у Вашего ребенка был сухой кашель по ночам, кроме кашля, связанного с простудой или инфекцией дыхательных путей?».

Распространенность симптомов бронхиальной астмы у мальчиков и девочек

Вопросы ISAAC	Мальчики,% n=4121	Девочки,% n=4190	OR	CI	p
5	23,67 (975/4121)	24,58 (1030/4190)	0,95	0,83-1,07	0,39
6	10,54 (434/4121)	11,92 (499/4190)	0,87	0,74-1,02	0,08
7					
<i>никогда</i>	7,90 (34/434)	8,16 (41/499)	0,97	0,54-1,72	0,90
<i>1-3</i>	69,30 (301/434)	74,74 (373/499)	0,76	0,54-1,07	0,10
<i>1-4</i>	13,98 (61/434)	10,79 (54/499)	1,34	0,84-2,16	0,19
<i>>12</i>	5,17 (22/434)	2,89 (14/499)	1,83	0,80-4,24	0,12
8					
<i>никогда</i>	64,44 (280/434)	57,89 (289/499)	1,32	0,96-1,81	0,07
<i>< 1 в нед</i>	23,10 (100/434)	24,21 (121/499)	0,94	0,65-1,35	0,72
<i>1 и >в 1 нед</i>	10,03 (44/434)	14,47 (72/499)	0,49	0,30-0,79	0,00
9	1,02 (4/343)	16,32 (81/499)	0,55	0,34-0,89	0,01
10	4,87 (201/4121)	3,23 (135/4190)	15,33	11,5-0,42	0,00
11	9,10 (375/4121)	12,48 (523/4190)	0,70	0,60-0,83	0,00
12	12,91 (532/4121)	15,33 (642/4190)	0,82	0,71-0,95	0,01

Примечание: Вопросы ISAAC: 5 – «У Вашего ребенка были когда-либо затрудненное свистящее дыхание, хрипы в грудной клетке?»; 6 – «За последние 12 месяцев у Вашего ребенка были когда-либо затрудненное свистящее дыхание, хрипы в грудной клетке?»; 7 – «Сколько приступов затрудненного свистящего дыхания было за последние 12 месяцев у Вашего ребенка?»; 8 – «За последние 12 месяцев как часто сон Вашего ребенка был нарушен из-за затрудненного свистящего дыхания?»; 9 – «За последние 12 месяцев было ли затрудненное хрипящее дыхание настолько тяжелым, чтобы ограничить речь Вашего ребенка до одного или двух слов между вдохами?»; 10 – «У Вашего ребенка была когда-нибудь БА?»; 11 – «За последние 12 месяцев в грудной клетке Вашего ребенка были слышны хрипы во время или после физических упражнений, занятий физкультурой?»; 12 – «За последние 12 месяцев у Вашего ребенка был сухой кашель по ночам, кроме кашля, связанного с простудой или инфекцией дыхательных путей?».

При анализе показателей в зависимости от пола и возраста выявлено, что у детей младшего школьного возраста симптомы БА имели одинаковую распространенность у мальчиков и девочек. В то же время врачебно-верифицированный диагноз достоверно чаще отмечен у мальчиков (Таблица 24).

Таблица 24

Распространенность симптомов бронхиальной астмы у всех обследованных девочек и мальчиков, учащихся первых классов

Вопросы ISAAC	Мальчики,% n=1854	Девочки,% n=1855	OR	CI	p
5	22,82 (423/1854)	20,15 (374/1855)	1,17	0,97-1,41	0,09
6	9,61(178/1854)	8,41(156/1855)	1,16	0,88-1,52	0,27
9	7,63(14/178)	10,53 (16/156)	0,7	0,27-1,83	0,42
10	3,74 (69/1854)	1,99 (37/1855)	1,91	1,16-3,15	0,01
11	3,23(60/1854)	3,39 (63/1855)	0,95	0,61-1,47	0,80
12	9,54(177/1854)	9,08 (168/1855)	1,06	0,81-1,38	0,67

Примечание: Вопросы ISAAC: 5 – «У Вашего ребенка были когда-либо затрудненное свистящее дыхание, хрипы в грудной клетке?»; 6 – «За последние 12 месяцев у Вашего ребенка были когда-либо затрудненное свистящее дыхание, хрипы в грудной клетке?»; 9 – «За последние 12 месяцев было ли затрудненное хрипящее дыхание настолько тяжелым, чтобы ограничить речь Вашего ребенка до одного или двух слов между вдохами?»; 10 – «У Вашего ребенка была когда-нибудь БА?»; 11 – «За последние 12 месяцев в грудной клетке Вашего ребенка были слышны хрипы во время или после физических упражнений, занятий физкультурой?»; 12 – «За последние 12 месяцев у Вашего ребенка был сухой кашель по ночам, кроме кашля, связанного с простудой или инфекцией дыхательных путей?».

У подростков симптомы преобладали среди девочек, за исключением врачебно установленного диагноза. Известным фактом является то, что в раннем и дошкольном возрасте БА у мальчиков встречается чаще, чем у девочек (Рисунок 8). Повышенный риск развития БА у мальчиков связывают с более узкими дыхательными путями, повышенным тонусом гладкой мускулатуры бронхиального дерева и более высоким уровнем IgE. С возрастом разница в частоте БА между мальчиками и девочками уменьшается, постепенно стираются анатомо-физиологические различия в строении бронхиального дерева.

наступлением полового созревания и в дальнейшем БА чаще встречается у представительниц женского пола (Рисунок 7).

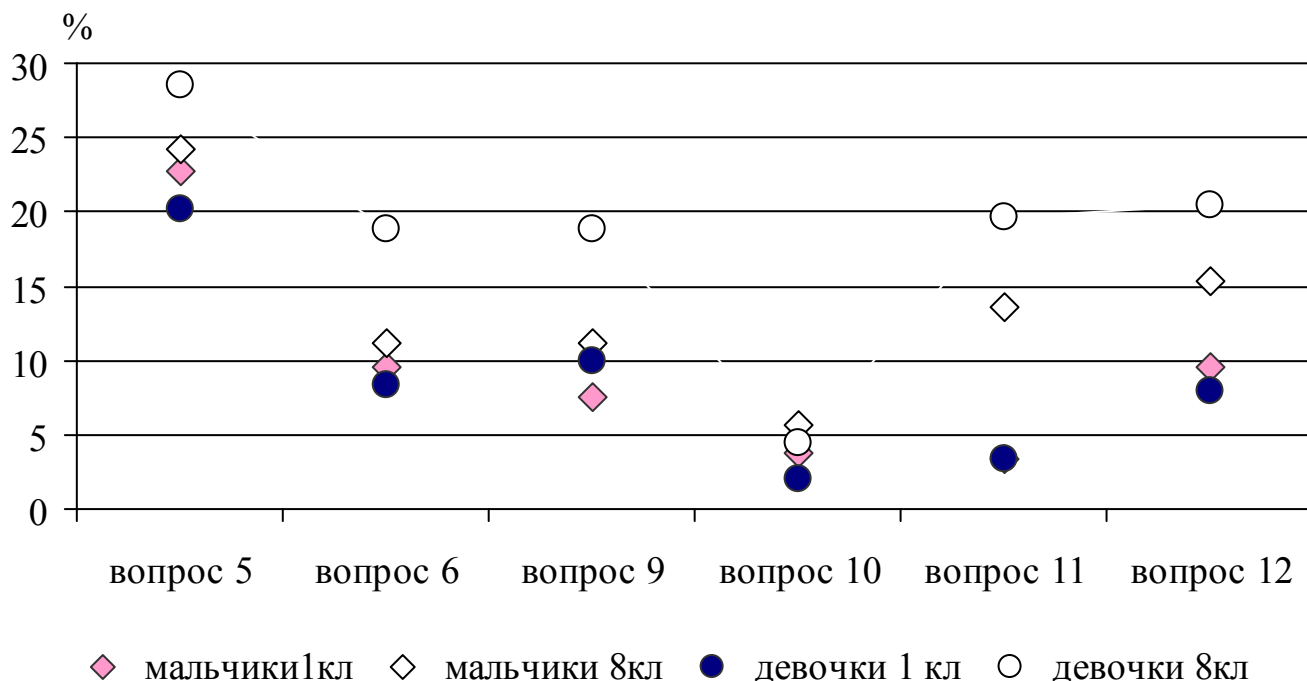


Рисунок 7. Распространенность симптомов бронхиальной астмы у всех обследованных мальчиков и девочек различного возраста

Примечание: Вопросы ISAAC: 5 – «У Вашего ребенка были когда-либо затрудненное свистящее дыхание, хрипы в грудной клетке?»; 6 – «За последние 12 месяцев у Вашего ребенка были когда-либо затрудненное свистящее дыхание, хрипы в грудной клетке?»; 9 – «За последние 12 месяцев было ли затрудненное хрипящее дыхание настолько тяжелым, что бы ограничить речь Вашего ребенка до одного или двух слов между вдохами?»; 11 – «За последние 12 месяцев в грудной клетке Вашего ребенка были слышны хрипы во время или после физических упражнений, занятий физкультурой?»; 12 – «За последние 12 месяцев у Вашего ребенка был сухой кашель по ночам, кроме кашля, связанного с простудой или инфекцией дыхательных путей?».

Подобная тенденция прослеживается и в нашем исследовании. Так, при анализе симптомов вне зависимости от возраста, отмечено преобладание некоторых симптомов у девочек, а установленного диагноза – у мальчиков. Однако, если в младшем возрасте симптомы встречаются одинаково часто у

мальчиков и девочек, то у подростков они достоверно преобладают у девушек. Вероятно, у подростков эмоциональная составляющая оценки состояния собственного здоровья преобладает у представительниц женского пола, которые сами и заполняли предложенные анкеты, что привело к некоторой аггравации симптомов (Таблица 25).

Таблица 25

Распространенность симптомов бронхиальной астмы у всех обследованных девочек и мальчиков, учащихся восьмых классов

Вопросы ISAAC	Мальчики,% n=2267	Девочки,% n=2335	OR	CI	p
5	24,22 (549/2267)	28,50 (665/2335)	0,8	0,69-0,93	0,00
6	11,21 (254/2267)	14,84 (347/2335)	0,72	0,59-0,89	0,00
9	11,11 (28/254)	18,80 (31/347)	0,54	0,3-0,95	0,02
10	5,72 (130/2267)	4,24 (99/2335)	1,37	1,0-1,08	0,04
11	13,58 (308/2267)	19,63 (458/2335)	0,64	0,54-0,77	0,00
12	15,45 (350/2267)	20,41 (477/2335)	0,71	0,6-0,85	0,00

Примечание: Вопросы ISAAC: 5 – «У Вашего ребенка были когда-либо затрудненное свистящее дыхание, хрипы в грудной клетке?»; 6 – «За последние 12 месяцев у Вашего ребенка были когда-либо затрудненное свистящее дыхание, хрипы в грудной клетке?»; 9 – «За последние 12 месяцев было ли затрудненное хрипящее дыхание настолько тяжелым, чтобы ограничить речь Вашего ребенка до одного или двух слов между вдохами?»; 10 – «У Вашего ребенка была когда-нибудь БА?»; 11 – «За последние 12 месяцев в грудной клетке Вашего ребенка были слышны хрипы во время или после физических упражнений, занятий физкультурой?»; 12 – «За последние 12 месяцев у Вашего ребенка был сухой кашель по ночам, кроме кашля, связанного с простудой или инфекцией дыхательных путей?».

3.2.2 Распространенность симптомов бронхиальной астмы у детей, проживающих в городе

Анализ распространенности симптомов БА в городе Томске показал, что симптомы накопленной заболеваемости встречались у 21,6%, текущей – у 9,78%, диагноз установлен у 3,81% детей. Среди детей, имевших текущие симптомы, 69,92% респондентов отмечали приступы затрудненного дыхания от 1 до 3-х раз в

году и 5,72% – ни одного за последние 12 месяцев, что позволило расценить течение астмы у них как легкое. Более тяжелое течение отмечено у 19,8% школьников, которые имели частоту приступов от 4 до 12 (14,79%) и более 12 (5,01%) раз в год. Частые ночные симптомы, нарушение сна наблюдались у 9,3% детей города. Ограничение речи за счет затрудненного дыхания, дистанционные хрипы вследствие физической нагрузки выявлены у 12,42% и 10,13% соответственно, а сухой кашель не связанный с простудой – у 12,02% респондентов.

Распространенность симптомов в возрастных группах была различной: накопленная и текущая заболеваемость преобладала у школьников старшего возраста. У них же почти в 2 раза чаще установлен диагноз астмы, в 5 раз чаще верифицированы хрипы после физической нагрузки и в 2 раза – сухой кашель, не связанный с простудой или инфекцией дыхательных путей (Таблица 26).

Младший возраст детей коррелировал с большей степенью тяжести БА. Так, если приступы от 1 до 3-х в год встречались у восьмиклассников в 1,6 раза чаще, чем у первоклассников, то частота приступов от 4-х раз в год и более в 4 раза преобладала у первоклассников. У них же в 5 раз чаще встречались ночные симптомы (чаще, чем один раз в неделю), тогда как их отсутствие более характерно для старшекласников (Таблица 26).

Таким образом, несмотря на то, что в целом преобладание симптомов БА отмечено у школьников старшего возраста, заболевание протекало тяжелее в младшем возрасте (Таблица 27).

Таблица 26

Распространенность симптомов бронхиальной астмы у первоклассников и восьмиклассников города Томска

Вопросы ISAAC	Школьники		OR	CI	p
	1 класс,% n=2757	8 класс,% n=3534			
1	2	3	4	5	6
5	20,08/554	24,07/851	0,79	0,68-0,92	0,00
6	7,36/203	11,44/404	0,61	0,49-0,77	0,00

<i>Продолжение таблицы 26</i>					
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
10	2,91/80	4,42/156	0,65	0,46-0,92	0,01
11	3,02/83	15,11/534	0,18	0,13-0,24	0,00
12	7,76/214	15,11/534	0,47	0,38-0,58	0,00

Примечание. Вопросы ISAAC: 5 – «У Вашего ребенка были когда-либо затрудненное свистящее дыхание, хрипы в грудной клетке?»; 6 – «За последние 12 месяцев у Вашего ребенка были когда-либо затрудненное свистящее дыхание, хрипы в грудной клетке?»; 10 – «У Вашего ребенка была когда-нибудь БА?»; 11 – «За последние 12 месяцев в грудной клетке Вашего ребенка были слышны хрипы во время или после физических упражнений, занятий физкультурой?»; 12 – «За последние 12 месяцев у Вашего ребенка был сухой кашель по ночам, кроме кашля, связанного с простудой или инфекцией дыхательных путей?».

Таблица 27

Распространенность показателей тяжести бронхиальной астмы у школьников первых и восьмых классов в г. Томске

Вопросы ISAAC	Школьники		OR	CI	p
	1 класс,% n=203	8 класс,% n=404			
7					
<i>никогда</i>	5,43/11	5,86/24	0,92	0,34-2,43	0,85
<i>1-3</i>	49,61/101	78,97/319	0,01	0,01-0,02	0,00
<i>4-12</i>	30,23/61	7,93/32	5,02	2,75-9,24	0,00
<i>>12</i>	10,08/20	2,76/11	3,95	1,48-10,74	0,00
8					
<i>никогда</i>	41,09/83	77,59/313	0,2	0,13-0,32	0,00
<i>< 1 в нед</i>	34,88/71	17,24/70	2,57	1,56-4,24	0,00
<i>1 и >в 1 нед</i>	21,71/44	3,79/15	7,03	3,21-15,66	0,00
9	8,53/17	13,45/54	0,43	0,21-0,90	0,01

Примечание. 7 – «Сколько приступов затрудненного свистящего дыхания было за последние 12 месяцев у Вашего ребенка?»; 8 – «За последние 12 месяцев как часто сон Вашего ребенка был нарушен из-за затрудненного свистящего дыхания?»; 9 – «За последние 12 месяцев было ли затрудненное хрипящее дыхание настолько тяжелым, чтобы ограничить речь Вашего ребенка до одного или двух слов между вдохами?»

Половая принадлежность детей не оказывала какого-либо значимого влияния на распространенность симптомов БА в городской популяции детей. (Таблица 28).

Таблица 28

Распространенность симптомов бронхиальной астмы у мальчиков и девочек в г. Томске

Вопросы ISAAC	Мальчики,% n=3130	Девочки,% n=3643	OR	CI	p
5	22,62 (708/3130)	22,25 (810/3648)	1,02	0,88-1,18	0,77
6	6,44 (202/3130)	10,11 (368/3648)	9,26	7,22-11,89	0,00
7					
<i>никогда</i>	5,47 (11/202)	5,96 (22/368)	0,84	0,34-2,05	0,67
<i>1-3</i>	65,17 (132/202)	74,31 (273/368)	2,37	1,63-3,44	0,00
<i>4-12</i>	17,91 (36/202)	11,93 (44/368)	1,61	0,9-2,88	0,08
<i>>12</i>	5,97 (12/202)	4,13 (15/368)	1,47	0,56-3,9	0,38
8					
<i>никогда</i>	67,66 (137/202)	65,14 (240/368)	1,12	0,73-1,72	0,58
<i>< 1 в нед</i>	22,39 (45/202)	22,94 (84/368)	0,97	0,6-1,57	0,89
<i>1 и >в 1 нед</i>	7,46 (15/202)	11,01 (41/368)	0,65	0,31-1,34	0,21
9	9,95 (20/202)	13,76 (41/368)	0,69	0,36-1,31	0,22
10	3,20 (100/3130)	2,92 (106/3643)	1,64	1,17-2,28	0,00
11	5,99 (187/3130)	11,54 (420/3643)	0,74	0,6-0,9	0,00
12	7,43 (233/3130)	13,26 (483/3643)	0,8	0,66-0,97	0,01

Примечание. Вопросы ISAAC: 5 – «У Вашего ребенка были когда-либо затрудненное свистящее дыхание, хрипы в грудной клетке?»; 6 – «За последние 12 месяцев у Вашего ребенка были когда-либо затрудненное свистящее дыхание, хрипы в грудной клетке?»; 7 – «Сколько приступов затрудненного свистящего дыхания было за последние 12 месяцев у Вашего ребенка?»; 8 – «За последние 12 месяцев как часто сон Вашего ребенка был нарушен из-за затрудненного свистящего дыхания?»; 9 – «За последние 12 месяцев было ли затрудненное хрипящее дыхание настолько тяжелым, чтобы ограничить речь Вашего ребенка до одного или двух слов между вдохами?»; 10 – «У Вашего ребенка была когда-нибудь БА?»; 11 – «За последние 12 месяцев в грудной клетке Вашего ребенка были слышны хрипы во время или после физических упражнений, занятий физкультурой?»; 12 – «За последние 12 месяцев у Вашего ребенка был сухой кашель по ночам, кроме кашля, связанного с простудой или инфекцией дыхательных путей?».

Так же, как и в общей популяции, у девочек отмечалось достоверное увеличение показателей текущей заболеваемости, дистанционных хрипов, вызванных физической нагрузкой и сухого кашля на фоне отсутствия простудного заболевания. У мальчиков же достоверно чаще зарегистрирован диагноз БА. Для девочек более характерным было легкое течение заболевания, косвенным признаком которого служила незначительная (до 3-х раз в год) частота возникновения приступов свистящего дыхания за последние 12 мес.

3.2.3 Распространенность симптомов бронхиальной астмы в сельских районах Томской области

В сельских районах распространенность накопленных симптомов БА составила 27,72%, текущих – 14,33%, хрипы во время физической нагрузки отметили 12,01%, кашель не связанный с простудой - 18,04% респондентов. Большая часть детей имела редкие симптомы – 86,88%. Частые обострения установлены у 11,03%, еженедельные ночные симптомы - у 16,89%, диагноз БА у 4,45% школьников Томской области.

При анализе распространенности симптомов в разных возрастных группах выявлено их достоверное преобладание у школьников восьмых классов (Таблица 29).

Таблица 29

Распространенность симптомов бронхиальной астмы у детей, проживающих в сельских районах

Вопросы ISAAC	Школьники		OR	CI	p
	1 класс,% n=956	8 класс,% n=1068			
5	24,27/232	30,81/329	0,72	0,59-0,88	0,00
6	12,13/116	16,29/174	0,71	0,55-0,92	0,01
10	2,82/27	6,09/65	0,45	0,28-0,72	0,00
11	3,87/37	19,57/209	0,17	0,11-0,24	0,00
12	12,24/117	24,06/275	0,44	0,34-0,56	0,00

Примечание. Вопросы ISAAC: 5 – «У Вашего ребенка были когда-либо затрудненное свистящее дыхание, хрипы в грудной клетке?»; 6 – «За последние 12 месяцев у Вашего ребенка

были когда-либо затрудненное свистящее дыхание, хрипы в грудной клетке?»; 10 – «У Вашего ребенка была когда-нибудь БА?»; 11 – «За последние 12 месяцев в грудной клетке Вашего ребенка были слышны хрипы во время или после физических упражнений, занятий физкультурой?»; 12 – «За последние 12 месяцев у Вашего ребенка был сухой кашель по ночам, кроме кашля, связанного с простудой или инфекцией дыхательных путей?».

У первоклассников отмечено преобладание показателей, характерных для более легкого течения болезни: у них достоверно чаще возникали приступы от 1 до 3-х раз в год, а распространенность частых приступов (более 4-х в год) не различалась в обеих группах. Не имели ночных симптомов 59,2% восьмиклассников. Младшие школьники чаще указывали на наличие редких ночных симптомов (Таблица 30).

Таблица 30

Распространенность симптомов - показателей тяжести бронхиальной астмы - у школьников первых и восьмых классов, жителей сельской местности

Вопросы ISAAC	Школьники		OR	CI	p
	1 класс,% n=116	8 класс,% n=174			
7					
<i>никогда</i>	6,03/7	14,94/26	0,37	0,14-0,93	0,01
<i>1-3</i>	84,48/98	69,54/121	2,38	1,26-4,53	0,003
<i>4-12</i>	5,17/6	10,92/19	0,44	0,15-1,23	0,08
<i>>12</i>	2,59/3	2,30/4	1,13	0,2-6,10	0,8
8					
<i>никогда</i>	43,97/51	59,20/103	0,54	0,33-0,89	0,01
<i>< 1 в нед</i>	33,62/39	19,54/34	2,09	1,18-3,7	0,006
<i>1 и >в 1 нед</i>	17,24/20	16,67/29	1,04	0,53-2,03	0,89
9	9,48/11	18,97/33	0,45	0,2-0,97	0,02

Примечание. Вопросы ISAAC: 7 – «Сколько приступов затрудненного свистящего дыхания было за последние 12 месяцев у Вашего ребенка?»; 8 – «За последние 12 месяцев как часто сон Вашего ребенка был нарушен из-за затрудненного свистящего дыхания?»; 9 – «За последние 12 месяцев было ли затрудненное хрипящее дыхание настолько тяжелым, чтобы ограничить речь Вашего ребенка до одного или двух слов между вдохами?»

Распространенность симптомов БА у детей различного пола не различалась, за исключением преобладания симптомов хрипящего дыхания, ограничивающих речь, и хрипов во время физической нагрузки у девочек (Таблица 31).

Таблица 31

Распространенность симптомов бронхиальной астмы у мальчиков и девочек, жителей сельской местности

Вопросы ISAAC	Мальчики, % n=991	Девочки, % n=1033	OR	CI	p
5	25,93 (257/991)	29,46 (304/1033)	0,84	0,69-1,02	0,07
6	12,92 (128/991)	15,70(162/1033)	0,79	0,61-1,02	0,06
7					
<i>никогда</i>	11,72(15/128)	11,11(19/162)	1,06	0,48-2,33	0,87
<i>1-3</i>	75,78 (97/128)	75,31 (123/162)	1,03	0,58-1,82	0,92
<i>4-12</i>	7,81 (10/128)	9,26 (13/162)	0,83	0,33-2,05	0,66
<i>>12</i>	3,91 (5/128)	1,23 (6/162)	3,25	0,55-24,63	0,27
8					
<i>никогда</i>	59,38 (76/128)	48,15 (96/162)	1,57	0,96-2,59	0,05
<i>< 1 в нед</i>	24,22 (31/128)	25,93 (39/162)	0,91	0,52-1,61	0,73
<i>1 и >в 1 нед</i>	14,06 (18/128)	19,14 (23/162)	0,69	0,35-1,36	0,25
9	9,38 (12/128)	19,75 (15/162)	0,42	0,19-0,9	0,01
10	5,25 (52/991)	3,88 (40/1033)	1,37	0,88-2,14	0,13
11	9,79 (97/991)	14,4 (149/1033)	0,64	0,49-0,85	0,001
12	17,26 (171/991)	19,7 (203/1033)	0,85	0,68-1,07	0,16

Примечание. Вопросы ISAAC: 5 – «У Вашего ребенка были когда-либо затрудненное свистящее дыхание, хрипы в грудной клетке?»; 6 – «За последние 12 месяцев у Вашего ребенка были когда-либо затрудненное свистящее дыхание, хрипы в грудной клетке?»; 7 – «Сколько приступов затрудненного свистящего дыхания было за последние 12 месяцев у Вашего ребенка?»; 8 – «За последние 12 месяцев как часто сон Вашего ребенка был нарушен из-за затрудненного свистящего дыхания?»; 9 – «За последние 12 месяцев было ли затрудненное хрипящее дыхание настолько тяжелым, чтобы ограничить речь Вашего ребенка до одного или двух слов между вдохами?»; 10 – «У Вашего ребенка была когда-нибудь БА?»; 11 – «За последние 12 месяцев в грудной клетке Вашего ребенка были слышны хрипы во время или после физических упражнений, занятий физкультурой?»; 12 – «За последние 12 месяцев у

Вашего ребенка был сухой кашель по ночам, кроме кашля, связанного с простудой или инфекцией дыхательных путей?».

Выписка из амбулаторной карты от 10.10.2009 года

Мальчик В. 8 лет, по результатам анкетирования имеет затрудненное свистящее дыхание, свисты в грудной клетке за последние 12 месяцев, которые регистрировались от 1 до 3 раз, ночные симптомы менее чем одну ночь в неделю. Впервые подобные симптомы появились в возрасте 3 лет на фоне ОРЗ. К участковому педиатру обращались во время обострения, которое было расценено как обструктивный бронхит. Диагноз астмы не установлен.

Настоящий осмотр и обследование проведены в соответствии с протоколом исследования, как ребенку, имеющему симптомы текущей астмы.

При осмотре: состояние и самочувствие удовлетворительное, сознание ясное. Кожные покровы смуглые, чистые, умеренной влажности, тургор и эластичность сохранены. Отмечается легкий периорбитальный цианоз, слизистые чистые, умеренно влажные. Частота дыхательных движений 22 в минуту. Грудная клетка обычной формы, активно участвует в акте дыхания. Перкуторный звук легочный, одинаковый по всем полям легких. При аускультации выслушиваются единичные сухие высокие хрипы по всем полям легких, не изменяющиеся после кашля. Тоны сердца громкие, ритмичные. Частота сердечных сокращений 86 раз в минуту. ПСВ при осмотре 210 л/мин, после ингаляции вентолина через спейсер (200 мкг) прирост ПСВ составил 15,6%.

Живот обычной формы, мягкий, безболезненный при пальпации. Печень не выступала из под края реберной дуги. Край печени ровный, при пальпации безболезненный. Селезенка не пальпировалась. Кишечник пальпировался в виде эластичного тяжа, не урчал. Область пальпации почек была безболезненна. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Физиологические оправления в норме.

Анамнез жизни

Ребенок от первой беременности, протекавшей с угрозой прерывания во втором триместре. Роды в сроке гестации 38 недель, протекали физиологично. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Период новорожденности протекал без особенностей, из роддома выписана на 6 сутки. В возрасте 3 месяцев у мальчика диагностирован гипертензионно – гидроцефальный синдром и назначен курс лечения. Ребенок с рождения находился на искусственном вскармливании адаптированными молочными смесями. На фоне расширения диеты (фруктовое пюре) появились признаки атопического диатеза (покраснение и шелушение щек). В возрасте 2 лет 6 месяцев кожные проявления купировались. С 2006 года находится на диспансерном наблюдении у гастроэнтеролога с диагнозом: хронический гастродуоденит. Терапию по поводу данной патологии получает периодически

Общий анализ крови (от 01.10.2009 г.) Нв 121 г/л; цв. показатель 1,03; эритроциты $3,5 \cdot 10^9$ Т/л; лейкоциты $10,4 \cdot 10^6$ Г/л; палочкоядерные нейтрофилы 1%; сегментоядерные нейтрофилы 36%; эозинофилы 2%; базофилы 1%; лимфоциты 50%; моноциты 10%; СОЭ 9 мм/час.

Атопический статус

Результаты кожного аллергологического тестирования:

Смесь клещей домашней пыли - папула 4x5 мм

Шерсть кошки - папула 3x3 мм

Пыльца полыни - папула 2x3мм

Гистамин - папула 4x5мм

Контроль - отрицателен

Уровень общего IgE в сыворотке крови (от 10.10.2009г.) - 800 МЕ/мл.

Уровень IgE специфического (от 10.10.2009г.):

Смесь клещей домашней пыли - 8,9МЕ/Мл

Шерсть кошки - 5,4МЕ/мл

Пикфлоуметрия

На момент осмотра ПСВ 280 л/мин, обратимость после ингаляции вентолина (200 мкг через спейсер) составила 8,2%, суточная лабильность бронхов в течение последней недели более 15%.

Спирография (от 10.10.2009г.)

ОФВ1 – 80,5%, ПСВ – 78% от должных значений. Тест с метахолином положительный – РС20 - 0,0625 мг/мл.

Нитриты дыхательного конденсата (от 10.10.2009г.) -22,30 ммоль/л

Специальные методы исследования :

уровень ИЛ-4 (от 10.10.2009г.) -7,8 пг/мл

генетический анализ: *IL4 C589T - CC; IL4 G/C 3 'UTR – GC; IL4RA Q551R –QQ; IL4RA I50V -IV*

В результате обследования ребенку поставлен диагноз:

Основной: Бронхиальная астма, легкая персистирующая, обострение средней степени тяжести.

Сопутствующий: Хронический гастродуоденит, ремиссия.

Лечение:

1. гипоаллергенная диета и быт;
2. вентолин в режиме по требованию (100 мкг.) через спейсер;
3. флутиказона пропионат (фликсотид) 125 мкг х 2 раза/день (утром и вечером).

Рекомендовано

1. Наблюдение участкового врача, аллерголога
2. Контроль терапии 1раз в 3 месяца
3. Ведение дневника пикфлоуметрии

3.2.4 Распространенность симптомов бронхиальной астмы у школьников, проживающих в городской и сельской местности

Сравнение распространенности симптомов БА у школьников, проживающих в городе и сельской местности, показало, что симптомы астмы в урбанизированной популяции встречались достоверно реже. Распространенность диагноза БА достоверно не различалась у детей, проживающих в различных условиях (Таблица 32).

Таблица 32

Распространенность симптомов бронхиальной астмы у детей города и сельской местности

Вопросы ISAAC	Томск*,% n=6773	ТО^,% n=2024	OR	CI	p
5	21,6/1463	27,72/561	0,75	0,67-0,85	0,00
6	9,78/662	14,33/290	0,65	0,55-0,76	0,00
10	3,81/258	4,45/90	0,85	0,65-1,11	0,22
11	10,13/686	12,01/243	0,83	0,70-0,99	0,02
12	12,02/814	18,04/365	0,62	0,53-0,72	0,00

Примечание. Вопросы ISAAC: 5 – «У Вашего ребенка были когда-либо затрудненное свистящее дыхание, хрипы в грудной клетке?»; 6 – «За последние 12 месяцев у Вашего ребенка были когда-либо затрудненное свистящее дыхание, хрипы в грудной клетке»; 10 – «У Вашего ребенка была когда-нибудь БА?»; 11 – «За последние 12 месяцев в грудной клетке Вашего ребенка были слышны хрипы во время или после физических упражнений, занятий физкультурой?»; 12 – «За последние 12 месяцев у Вашего ребенка был сухой кашель по ночам, кроме кашля, связанного с простудой или инфекцией дыхательных путей?». * – распространенность симптомов в городе; ^- распространенность симптомов в сельской местности.

Сельские школьники чаще указывали на большую распространенность симптомов БА, характеризующих легкое течение болезни, и на преобладание ночных симптомов (Таблица 33).

Таблица 33

Распространенность симптомов - показателей тяжести бронхиальной астмы - у школьников города и сельской местности

Вопросы ISAAC	Томск*, % n=662	ТО^, % n=290	OR	CI	p
7					
<i>никогда</i>	5,72/38	11,37/33	0,47	0,26-0,85	0,00
<i>1-3</i>	69,92/463	75,51/219	0,75	0,53-1,07	0,11
<i>4-12</i>	14,79/98	8,62/25	1,84	1,10-3,10	0,00
<i>>12</i>	5,01/33	2,41/7	2,13	0,85-5,60	0,08
8					
<i>никогда</i>	66,34/493	53,1/154	1,74	1,27-2,40	0,00
<i>< 1 в нед</i>	22,67/150	25,17/73	0,87	0,61-1,26	0,44
<i>1 и >в 1 нед</i>	9,3/62	16,89/49	0,5	0,31-0,81	0,01
9	12,41/82	15,17/44	0,79	0,50-1,25	0,29

Примечание. Вопросы ISAAC: 7 – «Сколько приступов затрудненного свистящего дыхания было за последние 12 месяцев у Вашего ребенка?»; 8 – «За последние 12 месяцев как часто сон Вашего ребенка был нарушен из-за затрудненного свистящего дыхания?»; 9 – «За последние 12 месяцев было ли затрудненное хрипящее дыхание настолько тяжелым, чтобы ограничить речь Вашего ребенка до одного или двух слов между вдохами?»; * – распространенность симптомов в городе; ^ - распространенность симптомов в сельской местности.

У первоклассников, проживающих в сельской местности, отмечается большая распространенность накопленных, текущих симптомов БА и сухого кашля, не связанного с простудой и инфекцией, в сравнении с городскими детьми. Однако, у городских детей более распространены обострения чаще 12 раз в год и еженедельные ночные симптомы (Таблица 34).

Таблица 34

Распространенность симптомов бронхиальной астмы у первоклассников, жителей города и сельской местности

Вопросы ISAAC	Томск*,% n=2575	ТО^,% n=956	OR	CI	p
5	20,08 (517/2575)	24,27 (232/956)	0,78	0,65-0,95	0,01
6	7,36 (190/2575)	12,13 (116/956)	0,58	0,44-0,76	0,00
7					
<i>никогда</i>	5,43 (10/190)	6,0 (37/116)	0,89	0,27-2,94	0,81
<i>1-3</i>	49,61 (94/190)	84,48 (98/116)	0,01	0,01-0,02	0,00
<i>4-12</i>	30,23 (57/190)	5,17 (6/116)	7,94	9,04-21,93	0,00
<i>>12</i>	10,08 (19/190)	2,59 (3/116)	4,97	1,28-22,54	0,01
8					
<i>никогда</i>	41,09 (78/190)	43,97 (51/116)	0,89	0,52-1,52	0,64
<i>< 1 в нед</i>	34,88 (66/190)	33,62 (39/116)	1,06	0,6-1,86	0,83
<i>1 и >в 1 нед</i>	21,71 (41/190)	17,24 (20/116)	0,20	0,1-0,37	0,00
9	8,53 (16/190)	9,48 (11/116)	0,45	0,19-1,04	0,04
10	2,91 (75/2575)	2,82 (27/956)	1,03	0,63-1,70	0,89
11	3,02 (78/2575)	3,87 (37/956)	0,77	0,49-1,21	0,23
12	7,76 (200/2575)	12,24 (117/956)	0,6	0,46-0,79	0,00

Примечание. Вопросы ISAAC: 5 – «У Вашего ребенка были когда-либо затрудненное свистящее дыхание, хрипы в грудной клетке?»; 6 – «За последние 12 месяцев у Вашего ребенка были когда-либо затрудненное свистящее дыхание, хрипы в грудной клетке?»; 7 – «Сколько приступов затрудненного свистящего дыхания было за последние 12 месяцев у Вашего ребенка?»; 8 – «За последние 12 месяцев как часто сон Вашего ребенка был нарушен из-за затрудненного свистящего дыхания?»; 9 – «За последние 12 месяцев было ли затрудненное хрипящее дыхание настолько тяжелым, чтобы ограничить речь Вашего ребенка до одного или двух слов между вдохами?»; 10 – «У Вашего ребенка была когда-нибудь БА?»; 11 – «За последние 12 месяцев в грудной клетке Вашего ребенка были слышны хрипы во время или после физических упражнений, занятий физкультурой?»; 12 – «За последние 12 месяцев у Вашего ребенка был сухой кашель по ночам, кроме кашля, связанного с простудой или инфекцией дыхательных путей?». * – распространенность симптомов в городе; ^ - распространенность симптомов в сельской местности.

У восьмиклассников, проживающих в сельской местности, распространенность симптомов и диагноза БА также достоверно выше в сравнении с их городскими сверстниками, однако показатели, относящиеся к характеристике степени тяжести, не различались между группами. Достоверная разница установлена только для частоты ночных симптомов, распространенность которых была выше у старших школьников села (Таблица 35).

Таблица 35

Распространенность симптомов бронхиальной астмы у восьмиклассников, жителей города и сельской местности

Вопросы ISAAC	Томск*, % n=3534	ТО^, % n=1068	OR	CI	p
5	24,07 (851/3534)	30,81 (329/1068)	0,71	0,61-0,84	0,00
6	11,44 (404/3534)	16,29 (174/1068)	0,66	0,54-0,82	0,00
7					
<i>никогда</i>	5,86 (24/404)	14,94 (26/174)	0,35	0,18-0,7	0,00
<i>1-3</i>	78,97 (319/404)	69,54 (121/174)	1,64	1,05-2,58	0,02
<i>4-12</i>	7,93 (32/404)	10,92 (19/174)	0,7	0,35-1,39	0,27
<i>>12</i>	2,76 (11/404)	2,30 (4/174)	1,21	0,32-4,83	0,76
8					
<i>никогда</i>	77,59 (313/404)	59,20 (103/174)	2,39	1,55-3,67	0,00
<i>< 1 в нед</i>	17,24 (70/404)	19,54 (34/174)	0,86	0,52-1,43	0,53
<i>1 и >в 1 нед</i>	3,79 (15/404)	16,67 (29/174)	0,32	0,21-0,87	0,00
9	13,45 (54/404)	18,97 (33/174)	0,94	0,54-1,61	0,80
10	4,42 (156/3534)	6,09 (65/1068)	0,71	0,52-0,99	0,03
11	15,11 (534/3534)	19,57 (209/1068)	0,54	0,44-0,66	0,00
12	15,11 (534/3534)	24,06 (257/1068)	0,06	0,04-0,08	0,00

Примечание. Вопросы ISAAC: 5 – «У Вашего ребенка были когда-либо затрудненное свистящее дыхание, хрипы в грудной клетке?»; 6 – «За последние 12 месяцев у Вашего ребенка были когда-либо затрудненное свистящее дыхание, хрипы в грудной клетке?»; 7 – «Сколько приступов затрудненного свистящего дыхания было за последние 12 месяцев у Вашего ребенка?»; 8 – «За последние 12 месяцев как часто сон Вашего ребенка был нарушен из-за затрудненного свистящего дыхания?»; 9 – «За последние 12 месяцев было ли затрудненное хрипящее дыхание настолько тяжелым, чтобы ограничить речь Вашего ребенка до одного или

двух слов между вдохами?»; 10 – «У Вашего ребенка была когда-нибудь БА?»; 11 – «За последние 12 месяцев в грудной клетке Вашего ребенка были слышны хрипы во время или после физических упражнений, занятий физкультурой?»; 12 – «За последние 12 месяцев у Вашего ребенка был сухой кашель по ночам, кроме кашля, связанного с простудой или инфекцией дыхательных путей?». * – распространенность симптомов в городе; ^ - распространенность симптомов в сельской местности.

Анализ распространенности симптомов в отдельно взятых возрастных группах (мальчики первого и восьмого классов, проживающие в городе и сельской местности) показал, что распространенность симптомов когда-либо и врачебного диагноза не различались в группах. Распространенность текущих симптомов БА была выше только в группе первоклассников – сельских жителей. У старших школьников эти показатели были равны в городе и в сельской местности. Установлены достоверные различия в распространенности ночного кашля – он преобладал у мальчиков, проживающих в сельской местности, независимо от возраста.

У девочек сельской местности распространенность симптомов была выше в сравнении с городскими жительницами в обеих возрастных группах, за исключением распространенности диагноза БА (Таблица 36).

Таким образом, в популяции детей, проживающих в сельской местности Томской области, отмечено достоверное преобладание как накопленных, так и текущих симптомов БА.

Ночной кашель преобладал у сельских жителей, независимо от пола и возраста. Вероятно, у сельских жителей имеются дополнительные триггеры, вызывающие ночной кашель.

Распространенность симптомов бронхиальной астмы у детей

Мальчики, n=4121										
Вопросы ISAAC	1 класс, n=1854					8 класс, n=2267				
	Город - n=1384; село - n=470					Город - n=1746; село - n=521				
	Город, %	Село, %	OR	CI 95%	p	Город, %	Село, %	OR	CI 95%	p
<i>Распространенность симптомов БА за последние 12 месяцев</i>										
Свисты в грудной клетке	7,69/106	13,15/62	0,55	0,38-0,80	0,00	10,67/186	12,48/65	0,84	0,60-1,16	0,27
Ограничение речи	8,82/122	6,35/30	1,48	0,34-6,62	0,06	10,53/184	12,31/64	0,84	0,31-2,33	0,70
Ночной кашель	7,69/106	12,94/61	0,56	0,38-0,82	0,00	13,16/230	20,92/109	0,57	0,43-0,76	0,01
Нарушение физической активности	3,39/47	2,92/14	1,17	0,59-2,34	0,63	12,6/220	15,93//83	0,76	0,56-1,03	0,06
<i>Распространенность симптомов БА когда-либо в жизни</i>										
Свисты в грудной клетке	21,61/299	25,05/118	0,82	0,63-1,08	0,14	23,35/408	26,3/137	0,85	0,67-1,09	0,18
Диагноз БА	3,96/55	3,34/16	1,19	0,63-2,28	0,56	5,22/91	6,91/36	0,74	0,48-1,15	0,16
Девочки, n=4190										
Вопросы ISAAC	1 класс, n=1855					8 класс, n=2335				
	Город - n=1369; село - n=486					Город - n=1788; село - n=547				
<i>Распространенность симптомов БА за последние 12 месяцев</i>										
Свисты в грудной клетке	7,02/96	10,91/53	0,62	0,41-0,92	0,01	12,19/218	19,93/104	0,52	0,40-0,69	0,01
Ограничение речи	8,2/112	13,21/64	0,59	0,15-2,25	0,57	15,92/285	22,94/120	0,64	0,33-1,23	0,14
Ночной кашель	7,83/107	11,32/55	0,67	0,45-0,98	0,03	16,93/303	27,06/141	0,51	0,40-0,66	0,01
Нарушение физической активности	2,65/36	4,73/23	0,55	0,29-1,02	0,04	17,55/314	23,03/120	0,67	0,52-0,86	0,01
<i>Распространенность симптомов БА когда-либо в жизни</i>										
Свисты в грудной клетке	18,53/254	23,05/112	0,76	0,57-1,01	0,04	24,77/443	35,1/83	0,56	0,45-0,71	0,01
Диагноз БА	1,84/25	2,26/11	0,81	0,35-1,88	0,59	3,65/65	5,3/28	0,64	0,39-1,06	0,06

3.3 Распространенность симптомов аллергического ринита у всех обследованных школьников

Согласно вопроснику кумулятивный эффект или симптомы накопленного АР оценивали по положительному ответу на вопрос 13: «Были ли у Вас когда-либо чихание, насморк или заложенный нос, когда у Вас не было простуды или ОРЗ?».

Ответ «да» на вопрос 14: «За последние 12 месяцев у Вас были чихание, насморк или заложенный нос, когда у Вас не было простуды или ОРЗ?» расценивался, как наличие у респондентов симптомов текущего АР. Аллергический риноконъюнктивит (АРК) определяли по положительному ответу на вопрос 15: «За последние 12 месяцев сопровождались ли чихание, насморк, заложенный нос зудом глаз и слезотечением?». Степень проявления болезни косвенно отражена в вопросе 17: «За прошедшие 12 месяцев как сильно чихание, насморк или заложенный нос мешали Вашей повседневной жизни?».

Распространенность симптомов АР «когда-либо» у всех обследованных школьников составила 36,71%. Признаки текущего ринита отмечены у 28,87% детей. Симптомы ринита, как в течение жизни, так и за последний год, чаще отмечали девочки (Таблица 37). Сочетание аллергического воспаления верхних дыхательных путей и поражения слизистой глаз регистрировали у трети респондентов, имевших симптомы ринита. Диагноз поллиноза выявлен у 4,04% детей, что составило 11,92% от всех случаев кумулятивного ринита (Рисунок 8).

Несмотря на более высокую распространенность симптомов АР у девочек, диагноз одинаково часто установлен у детей обоего пола (Таблица 37).

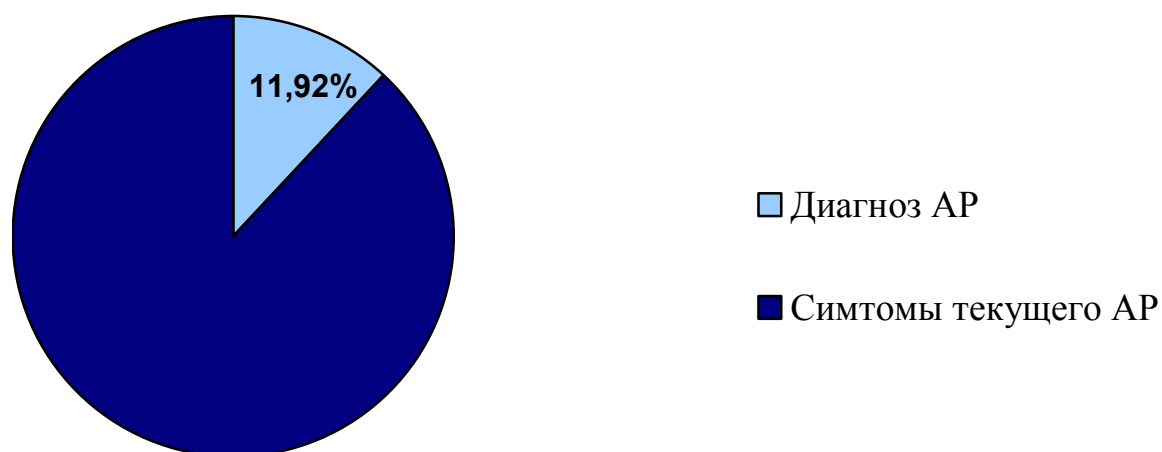


Рисунок 8. Доля верифицированного диагноза «поллиноз, сезонный ринит, сенная лихорадка» у школьников в Томской области

Примечание: АР-аллергический ринит

Таблица 37

Распространенность симптомов аллергического ринита у мальчиков и девочек

Форма АР	Девочки,% n=4190	Мальчики,% n=4121	OR	CI 95%	p
Кумулятивный АР	38,23/1602	35,20/1450	1,14	1,03-1,26	0,01
Текущий АР	30,51/1278	27,23/1122	1,17	1,05-1,31	0,01
Диагноз АР	4,30/180	4,42/181	0,97	0,76-1,24	0,8
Текущий АРК	10,85/455	8,39/346	1,33	1,12-1,58	0,01
Влияние симптомов АР на повседневную жизнь					
	*n=973	*n=849			
Никогда	18,19/177	19,53/166	0,92	0,72-1,17	0,46
Немного	54,57/531	52,59/446	1,08	0,90-1,31	0,39
Умеренно	21,17/206	20,47/174	1,04	0,83-1,32	0,7
Сильно	6,06/59	6,24/53	0,97	0,65-1,45	0,87

Примечание: *- количество детей, ответивших на данный вопрос; АР - аллергический ринит; АРК-аллергический риноконъюнктивит

Школьники восьмых классов в 1,7 раз чаще отмечали признаки кумулятивного и в 1,5 раза текущего ринита. Однако умеренное и сильное влияние симптомов ринита на повседневную жизнь было отмечено преимущественно у первоклассников. В связи с этим можно предположить, что более тяжелые проявления АР у школьников младших классов оказали влияние на диагностику ринита в данной возрастной группе (Таблица 38).

Таблица 38

Распространенность симптомов аллергического ринита у детей различного возраста

Форма АР	Школьники		OR	CI 95%	p
	1 класс, % n=3709	8 класс, % n=4602			
Кумулятивный АР	25,66/952	45,06/2074	2,38	2,13-2,65	0,01
Текущий АР	21,93/813	34,12/1570	1,76	1,56-1,97	0,01
Диагноз АР	6,53/241	2,72/124	2,6	2,01-3,38	0,01
Текущий АРК	5,65/209	12,63/581	2,32	1,91-2,82	0,01
Влияние симптомов АР на повседневную жизнь					
	*n=595	*n=1227			
Никогда	9,26/55	23,43/287	0,33	0,24-0,46	0,01
Немного	44,61/265	58,01/712	0,58	0,48-0,71	0,01
Умеренно	35,52/211	13,75/169	3,79	2,40-6,03	0,01
Сильно	11,95/71	3,34/41	3,39	2,60-5,97	0,01

Примечание: *- количество детей, ответивших на данный вопрос; АР - аллергический ринит; АРК-аллергический риноконъюнктивит

3.3.1 Распространенность симптомов аллергического ринита у школьников города Томска

Среди школьников, постоянно проживающих в городе, симптомы ринита в течение жизни встречались у 35,64%, за последние 12 месяцев – у 27,85%. Распространенность чихания, насморка и заложенности носа в сочетании с конъюнктивитом выявлено у 31,49% респондентов. Легкими симптомами АР

считали сочетание положительных ответов на вопрос 17 об отсутствии и незначительном влиянии симптомов ринита за последний год. Более тяжелое течение характеризовало умеренное и сильное влияние симптомов АР на повседневную деятельность. У 50,42% школьников с симптомами текущего ринита отмечалось легкое течение болезни.

Девочки чаще имели симптомы кумулятивного и текущего АР, при этом риноконъюнктивит встречался одинаково часто как у девочек, так и у мальчиков (Таблица 39). Большая часть учащихся имела легкие симптомы аллергии верхних дыхательных путей - 71,03%, относительно тяжелое течение выявлено у 28,23% респондентов. Диагноз АР установлен одинаково часто мальчикам и девочкам.

Таблица 39

Распространенность симптомов аллергического ринита у школьников города

Форма АР	Девочки, % n=3157	Мальчики, % n=3130	OR	CI 95%	p
Кумулятивный АР	37,28/1177	33,98/1063	1,97	1,71-2,27	0,01
Текущий АР	29,54/933	26,14/818	1,2	1,05-1,38	0,01
Диагноз АР	4,13/129	4,23/132	0,99	0,72-1,35	0,93
Текущий АРК	9,6/303	7,93/248	1,11	0,86-1,47	0,42
Влияние симптомов АР на повседневную жизнь					
	*n=637	*n=557			
Никогда	19,94/127	21,36/119	0,92	0,69-1,23	0,54
Немного	51,02/325	49,73/277	1,05	0,83-1,33	0,65
Умеренно	21,66/138	21,01/117	1,04	0,78-1,39	0,78
Сильно	6,44/41	7,36/41	0,87	0,54-1,39	0,52

Примечание: *- количество детей, ответивших на вопрос; АР - аллергический ринит; АРК-аллергический риноконъюнктивит

Распространенность аллергического поражения верхних дыхательных путей зависела от возраста детей. Так, школьники старших классов чаще указывали наличие симптомов кумулятивного АР, текущего ринита и риноконъюнктивита. Более значительное влияние болезни на повседневную жизнь, процесс обучения,

посещение занятий в школе зафиксировано в младшей возрастной группе (Таблица 40). Однако, несмотря на более высокую распространенность ринита у подростков, врачебный диагноз в 3,2 раза чаще установлен детям младшего возраста. Это могло быть связано с тем, что диагноз устанавливался лишь в том случае, если пациент имел выраженные проявления болезни, а легкие формы, как правило, игнорировали.

Таблица 40

Распространенность симптомов аллергического ринита у школьников города первых и восьмых классов

Форма АР	Школьники		OR	CI 95%	p
	1 класс, % n=2753	8 класс, % n=3534			
Кумулятивный АР	25,67/707	42,58/1504	2,13	1,87-2,44	0,01
Текущий АР	21,73/598	32,12/1135	1,69	1,47-1,95	0,01
Диагноз АР	7,02/193	2,21/78	3,34	2,39-4,67	0,01
Текущий АРК	5,19/143	11,25/397	2,31	1,80-2,98	0,01
Влияние симптомов АР на повседневную жизнь					
	*n=382	*n=812			
Никогда	7,61/29	26,66/216	0,23	0,15-0,35	0,01
Немного	39,63/151	55,41/450	0,53	0,41-0,68	0,01
Умеренно	37,27/142	13,88/113	3,69	2,74-4,96	0,01
Сильно	15,75/60	2,70/22	6,73	3,96-11,52	0,01

Примечание: *- количество детей, ответивших на данный вопрос; АР - аллергический ринит; АРК-аллергический риноконъюнктивит

У мальчиков и девочек младшего возраста симптомы текущего, накопленного ринита и сочетание АР с поражением слизистой глаз отмечались с одинаковой частотой. Ринит оказывал одинаковое влияние на повседневную жизнь детей различного пола – незначительное влияние отмечено у 45,36%, и 48,9%; умеренное и сильное, являющееся характеристикой более тяжелого течения, у 53,10% и 52,66% первоклассниц и первоклассников соответственно (Таблица 41). Доля врачебно-верифицированного диагноза у школьников с

симптомами текущего ринита составила 15,08%, при этом он был установлен у 29,8% первоклассников и 7,9% восьмиклассников, $p=0,01$ (Рисунок 9).

Таблица 41

Распространенность симптомов аллергического ринита у мальчиков и девочек первоклассников г. Томска

Форма АР	Девочки, % n=1369	Мальчики, % (n=1384)	OR	CI 95%	p
Кумулятивный АР	26,47/362	25/346	1,08	0,87-1,35	0,48
Текущий АР	22,33/306	21,27/294	1,06	0,84-1,34	0,59
Текущий АРК	23,2/318	24,47/339	0,99	0,64-1,55	0,98
Диагноз АР	7,14/98	7,02/97	1,02	0,7-1,49	0,92
Влияние симптомов АР на повседневную жизнь					
	*n=194	*n=188			
Никогда	8,76/17	6,38/12	1,41	0,62-3,25	0,37
Немного	36,6/71	42,55/80	0,78	0,51-1,20	0,23
Умеренно	38,14/74	36,17/68	1,09	0,70-1,68	0,68
Сильно	14,95/29	16,49/31	0,89	0,49-1,60	0,67

Примечание: *- количество детей, ответивших на данный вопрос

Положительный ответ на вопрос о наличии когда-либо чихания, насморка и заложенности носа чаще давали старшеклассницы (Таблица 42). Распространенность симптомов текущего АР достоверно не различалась у восьмиклассников различного пола, однако признаки риноконъюнктивита за последний год больше беспокоили девочек. У старшеклассников влияние симптомов ринита на повседневную жизнь менее значительно и не зависело от пола респондентов – на незначительное влияние указали 4/5 школьников и 1/5 – на более выраженные.

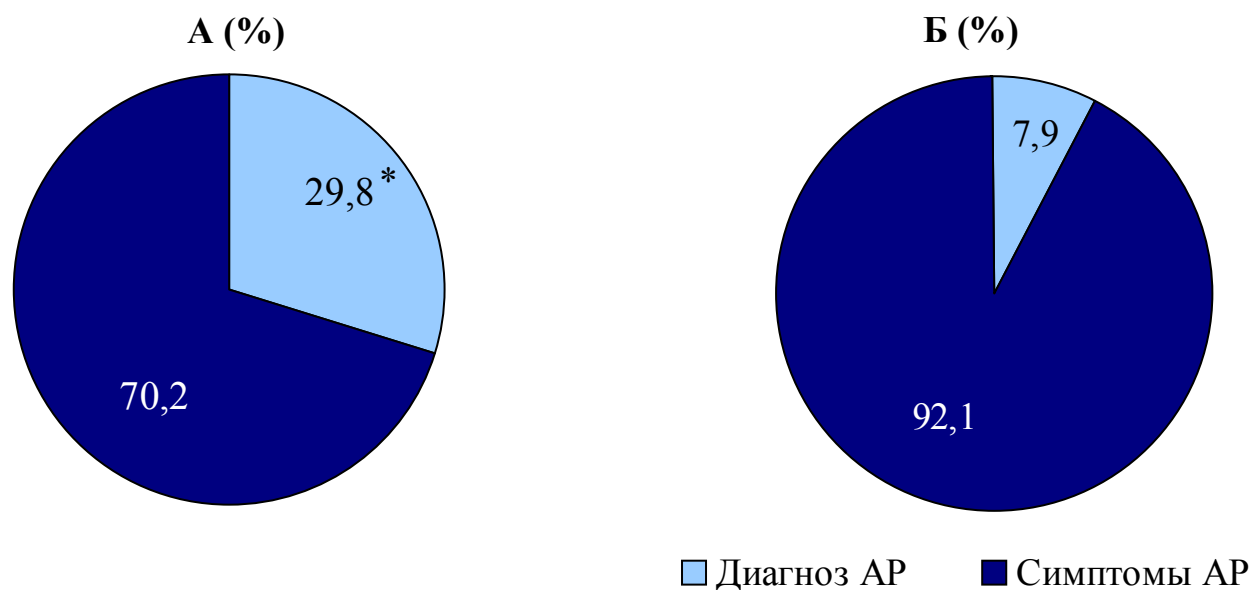


Рисунок 9. Распространенность врачебного диагноза у школьников с симптомами текущего ринита: А – первоклассники, Б - восьмиклассники

Примечание: * $p < 0,05$ (критерий χ^2); А – первоклассники, Б – восьмиклассники

Таблица 42

Распространенность симптомов аллергического ринита у мальчиков и девочек восьмиклассников г. Томска

Вопросы ISAAC	Девочки, % n=1788	Мальчики, % n=1746	OR	CI 95%	p
13	44,57/797	40,37/705	1,19	1,01-1,39	0,03
14	34,4/615	29,62/517	1,16	0,98-1,37	0,07
15	12,58/225	9,88/173	1,31	1,02-1,7	0,03
18	2,18/39	2,25/39	0,97	0,55-1,69	0,9
Влияние симптомов АР на повседневную жизнь					
	*n=443	*n=369			
Никогда	24,83/110	29/107	0,82	0,59-1,13	0,2
Немного	57,34/254	53,39/197	1,17	0,88-1,56	0,25
Умеренно	14,45/64	13,28/49	1,1	0,73-1,68	0,63
Сильно	2,71/12	2,71/10	1	0,40-2,53	0,9

Примечание: 13 – У Вас когда-нибудь были чихание, насморк или заложенный нос, когда у Вас НЕ БЫЛО простуды или ОРЗ; 14 – За последние 12 месяцев у Вас были чихание, насморк

или заложенный нос, когда у Вас НЕ БЫЛО простуды или ОРЗ; 15- За последние 12 месяцев сопровождались ли чиханье, насморк, заложенный нос зудом глаз и слезотечением; 18- У Вас когда-нибудь были поллиноз, сезонный ринит, сенная лихорадка. *- количество детей, ответивших на данный вопрос

3.3.2 Распространенность симптомов аллергического ринита в сельской местности Томской области

Распространенность симптомов кумулятивного ринита у детей, проживающих в селах, составила 38,99%, текущего - 31,03%, а положительный ответ на вопрос о наличии насморка, чихания в сочетании с зудом глаз и слезотечением дали 11,47% респондентов. Диагноз АР был установлен у 4,75% сельских школьников, принимавших участие в анкетировании.

Отмечен высокий показатель распространенности ринита у старшеклассников - они в два раза чаще отмечали симптомы кумулятивного АР. У них же чаще регистрировались текущий ринит без признаков ОРЗ и риноконъюнктивит (Таблица 43). Как у первоклассников, так и у восьмиклассников выявлено преобладание легкого течения АР – 63,38% и 33,81% (OR 3,39, CI 95% 2,23-5,15, $p < 0,01$), 78,56% и 17,84% (OR 16,88, CI 95% 11,80-24,18, $p < 0,01$) соответственно. Установлено, что незначительное влияние симптомов на повседневную жизнь характерно для подростков (OR 0,47, CI 95% 0,32-0,69, $p < 0,01$), умеренное и сильное – для младших школьников (OR 2,35, CI 95% 1,58-3,50, $p < 0,01$). Несмотря на это, диагноз регистрировался с одинаковой частотой в обеих возрастных группах (Таблица 43). Симптомы латентного и текущего ринита у мальчиков и девочек сельской местности встречались одинаково часто, однако признаки риноконъюнктивита преобладали у представительниц женского пола. В основном преобладал ринит с легкими проявлениями (Таблица 44). Диагноз АР установлен в равной степени как девочкам, так и мальчикам, проживающим в сельской местности.

Таблица 43

Распространенность симптомов аллергического ринита у сельских школьников первых и восьмых классов

Форма АР	Школьники		OR	CI 95%	p
	1 класс, % n=956	8 класс, % n=1068			
Кумулятивный АР	25,63/245	50,94/544	0,33	0,27-0,40	0,01
Текущий АР	22,28/213	38,86/415	0,45	0,37-0,55	0,01
Текущий АРК	6,49/62	15,92/170	0,37	0,27-0,50	0,01
Диагноз АР	5,65/54	3,94/42	1,46	0,95-2,26	0,06
Влияние симптомов АР на повседневную жизнь					
	*n=213	*n=415			
никогда	11,74/25	16,87/70	0,66	0,39-1,10	0,08
немного	51,64/110	61,69/256	0,66	0,47-0,94	0,01
умеренно	29,11/62	13,49/56	2,63	1,72-4,04	0,01
сильно	4,69/10	4,34/18	1,09	0,46-2,54	0,8

Примечание: *- количество детей, ответивших на данный вопрос; АР - аллергический ринит; АРК-аллергический риноконъюнктивит

Таблица 44

Распространенность симптомов аллергического ринита у мальчиков и девочек сельской местности

Форма АР	Девочки, % n=1033	Мальчики, % n=991	OR	CI 95%	p
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
Кумулятивный АР	40,22/399	37,74/373	1,11	0,92-1,33	0,25
Текущий АР	32,56/323	29,47/292	1,16	0,95-1,40	0,13
Текущий АРК	13,47/139	9,39/133	1,5	1,13-2,0	0,01
Диагноз АР	4,66/48	4,85/48	0,96	0,62-1,47	0,83
Влияние симптомов АР на повседневную жизнь					
	*n=336	*n=292			
Никогда	14,88/50	16,1/47	0,91	0,58-1,44	0,67
Немного	61,31/206	58,22/170	1,14	0,82-1,59	0,43

<i>Продолжение таблицы 44</i>					
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
Умеренно	20,24/68	19,52/57	1,05	0,69-1,58	0,82
Сильно	5,36/18	4,11/12	1,32	0,59-2,97	0,46

Примечание: *- количество детей, ответивших на данный вопрос; АР - аллергический ринит; АРК-аллергический риноконъюнктивит

У первоклассников – мальчиков и девочек – не установлено различий в распространенности симптомов поражения слизистой верхних дыхательных путей и АРК, которые оказывали преимущественно незначительное влияние на повседневную жизнь (Таблица 45).

Таблица 45

Распространенность симптомов аллергического ринита у мальчиков и девочек первых классов сельской местности

Вопросы ISAAC	1 класс, % (n=956)				
	Девочки, % n=486	Мальчики, % n=470	OR	CI 95%	p
13	24,9/121	26,39/124	0,93	0,68-1,25	0,59
14	20,58/100	24,05/113	0,82	0,60-1,12	0,19
15	6,59/32	6,39/30	1,03	0,60-1,78	0,89
18	4,94/24	6,39/30	0,76	0,42-1,37	0,33
Влияние симптомов АР на повседневную жизнь					
	*n=100	*n=113			
Никогда	16,0/16	8,85/10	1,96	0,79-4,94	0,11
Немного	56,0/56	51,33/58	1,21	0,68-2,15	0,49
Умеренно	27,0/27	37,17/42	0,63	0,33-1,17	0,11
Сильно	7,0/7	3,54/4	2,05	0,52-8,64	0,25

Примечание: 13 – У Вас когда-нибудь были чихание, насморк или заложенный нос, когда у Вас НЕ БЫЛО простуды или ОРЗ; 14 – За последние 12 месяцев у Вас были чихание, насморк или заложенный нос, когда у Вас НЕ БЫЛО простуды или ОРЗ; 15- За последние 12 месяцев сопровождалась ли чиханье, насморк, заложенный нос зудом глаз и слезотечением; 18 - У Вас когда-нибудь были поллиноз, сезонный ринит, сенная лихорадка. *- количество детей, ответивших на данный вопрос

Среди старшекласников симптомы текущего ринита и риноконъюнктивита чаще отмечали девочки (Таблица 46). У большей части подростков АР имел легкое течение (OR 10,98, CI 95% 7,67-15,75), однако более значительное влияние на повседневную деятельность (в 2 раза чаще) регистрировалось у девочек по сравнению с мальчиками данной группы.

Таблица 46

Распространенность симптомов аллергического ринита у мальчиков и девочек восьмых классов сельской местности

Вопросы ISAAC	Девочки, % n=547	Мальчики, % n=521	OR	CI 95%	p
13	53,75/294	47,99/250	1,26	0,98-1,61	0,05
14	43,15/236	34,36/179	1,45	1,12-1,87	0,01
15	19,57/107	12,1/63	1,77	1,24-2,51	0,01
18	4,39/24	3,46/18	1,28	0,66-2,5	0,43
Влияние симптомов АР на повседневную жизнь детей					
	*n=236	n=179			
Никогда	14,41/34	20,67/37	0,65	0,37-1,11	0,09
Немного	63,56/150	62,57/112	9,58	6,66-13,8	0,01
Умеренно	17,37/41	8,38/15	2,3	1,18-4,52	0,01
Сильно	4,66/11	4,47/8	1,05	0,38-2,92	0,92

Примечание: 13 – У Вас когда-нибудь были чихание, насморк или заложенный нос, когда у Вас НЕ БЫЛО простуды или ОРЗ; 14 – За последние 12 месяцев у Вас были чихание, насморк или заложенный нос, когда у Вас НЕ БЫЛО простуды или ОРЗ; 15- За последние 12 месяцев сопровождались ли чиханье, насморк, заложенный нос зудом глаз и слезотечением; 18- У Вас когда-нибудь были поллиноз, сезонный ринит, сенная лихорадка. *- количество детей, ответивших на данный вопрос

3.3.3 Распространенность симптомов аллергического ринита у школьников, проживающих в городской и сельской местности

Распространенность симптомов АР у школьников города и сельской местности была различной – достоверно более высокие показатели накопленного и текущего ринита, одновременного поражения слизистой верхних дыхательных путей и глаз зафиксированы у сельских школьников (Таблица 47). Однако, диагноз аллергического ринита был установлен одинаково часто в городе и в сельской местности.

Таблица 47

Распространенность симптомов аллергического ринита в городе и сельской местности Томской области

Форма АР	Школьники		OR	CI 95%	P
	Город, % n=6287	Село, % n=2024			
Кумулятивный АР	35,65/2241	38,99/789	0,87	0,78-0,97	0,01
Текущий АР	27,86/1752	31,03/628	0,86	0,76-0,96	0,01
Диагноз АР	4,2/264	4,75/96	0,88	0,68-1,14	0,30
Текущий АРК	8,77 (157/1752)	11,54 (72/628)	0,74	0,62-0,89	0,01

Примечание: АР - аллергический ринит; АРК-аллергический риноконъюнктивит

У младших школьников не выявлено достоверных различий распространённости симптомов текущего и кумулятивного ринита в зависимости от места проживания. У сельских подростков отмечалась достоверно большая распространённость симптомов АР по сравнению с их городскими сверстниками (Таблица 48).

Таблица 48

Распространенность симптомов аллергического ринита у первоклассников и восьмиклассников

Форма АР	1 класс, % n=3709			8 класс, % n=4602		
	Город n=2753	Село n=956	Р	Город n=3534	Село n=1068	Р
Кумулятивный АР	25,73 708	25,63 245	0,95	42,51 1502	50,94 544	0,01
Текущий АР	21,8 600	22,28 213	0,76	32,05 1133	38,86 415	0,01
Диагноз АР	7,08 195	5,65 54	0,15	2,21 78	3,94 42	0,10
Текущий АРК	5,2 31/600	6,49 62/213	0,16	11,25 127/1133	15,92 66/415	0,01

Примечание: АР - аллергический ринит; АРК-аллергический риноконъюнктивит

Установлена связь распространенности АР с женским полом. При сравнении распространенности симптомов у школьников города и деревни выявлено достоверное преобладание признаков кумулятивного (OR=1,14; CI95%=1,03-1,27, p=0,01), текущего ринита (OR=1,19; CI95%=1,06-1,33, p<0,01) и АРК (OR=2,28; CI95%=1,89-2,75, p<0,01) у девочек, проживающих в сельской местности. В городе отмечалось преобладание симптомов кумулятивного и текущего ринита у девочек в сравнении с мальчиками. У жительниц сельской местности отмечено достоверное преобладание симптомов АРК. Сравнивая показатели распространенности АР у городских и сельских мальчиков, установлено, что симптомы кумулятивного и текущего ринита также преобладали у сельских жителей (OR=1,18; CI95%=1,0-1,38, p=0,04 – для кумулятивного и OR=1,18; CI95%=1,0-1,4, p=0,05 – для текущего ринита) (Таблица 49).

Таблица 49

Распространенность симптомов аллергического ринита у школьников различного пола, проживающих в городе и сельской местности

Формы АР	Город (n=6287)			Село (n=2024)		
	Д,% n=3157	М,% n=3130	р	Д,% n=1033	М,% n=991	р
Кумулятивный АР	37,27 1177	33,97 1063	0,01	40,21 415	37,74 374	0,25
Текущий АР	29,53 932	26,14 818	0,01	32,56 336	29,47 292	0,13
Диагноз АР	4,13 130	4,22 132	0,93	4,65 48	4,84 48	0,83
Текущий АРК	32,5 303/932	30,34 248/818	0,42	41,37 139/336	31,85 93/292	0,01

Примечание: Д- девочки, М- мальчики; АР - аллергический ринит; АРК-аллергический риноконъюнктивит

У первоклассников, проживающих в городе и сельской местности, различий в распространенности симптомов не выявлено (Таблица 50).

Таблица 50

Распространенность симптомов аллергического ринита у мальчиков первых классов

Вопросы ISAAC	Первоклассники (n=1854), %				
	Город (n=1384)	Село (n=470)	OR	CI 95%	р
13	25/346	26,39/124	0,93	0,71-1,21	0,57
14	21,27/294	24,05/113	0,85	0,65-1,12	0,24
18	7,02/97	6,39/30	1,11	0,69-1,78	0,66
15	5,21/72	6,39/30	0,81	0,49-1,33	0,36

Примечание: 13 – У Вас когда-нибудь были чихание, насморк или заложенный нос, когда у Вас НЕ БЫЛО простуды или ОРЗ; 14 – За последние 12 месяцев у Вас были чихание, насморк или заложенный нос, когда у Вас НЕ БЫЛО простуды или ОРЗ; 15- За последние 12 месяцев сопровождались ли чиханье, насморк, заложенный нос зудом глаз и слезотечением; 18- У Вас когда-нибудь были поллиноз, сезонный ринит, сенная лихорадка.

Среди старшекласников симптомы ринита – кумулятивного и текущего – чаще регистрировались у сельских подростков. Разницы в распространенности диагноза от места проживания старшекласников не обнаружено (Таблица 51).

Таблица 51

Распространенность симптомов аллергического ринита у мальчиков восьмых классов

Вопросы ISAAC	Восьмикласники (n=2267), %				
	Город (n=1746)	Село (n=521)	OR	CI 95%	p
13	40,37/705	47,99/250	1,36	1,10-1,68	0,01
14	29,62/517	34,36/179	1,24	0,99-1,56	0,04
18	2,25/39	3,46/18	0,64	0,34-1,22	0,14
15	9,88/173	12,1/63	0,8	0,57-1,11	0,16

Примечание: 13 – У Вас когда-нибудь были чихание, насморк или заложенный нос, когда у Вас НЕ БЫЛО простуды или ОРЗ; 14 – За последние 12 месяцев у Вас были чихание, насморк или заложенный нос, когда у Вас НЕ БЫЛО простуды или ОРЗ; 15- За последние 12 месяцев сопровождались ли чиханье, насморк, заложенный нос зудом глаз и слезотечением; 18 - У Вас когда-нибудь были поллиноз, сезонный ринит, сенная лихорадка.

В популяции девочек младших классов распространенность аллергии верхних дыхательных путей как в течение жизни, так и за последний год не различалась. Среди школьниц первых классов, имеющих симптомы текущего ринита, диагноз установлен только каждому 3,7 ребенку в городе и каждому пятому в селе (Таблица 52).

Распространенность симптомов латентного, текущего ринита и АРК достоверно ниже у старшекласниц, проживающих в городе. Возможно, в этой связи отмечался и более низкий показатель распространенности диагноза ринита у школьниц города (Таблица 53).

Таким образом, распространенность симптомов АР была выше у школьников, проживающих в сельской местности, причем максимально высокой – у восьмикласниц.

Таблица 52

Распространенность симптомов аллергического ринита у девочек младших классов

Вопросы ISAAC	Первоклассницы		OR	CI 95%	p
	Город, % n=1369	Село, % n=486			
13	26,47/362	24,9/121	1,09	0,83-1,41	0,52
14	22,33/306	20,58/100	1,11	0,84-1,47	0,45
18	7,14/98	4,94/24	1,48	0,89-2,47	0,11
15	5,18/71	6,59/32	0,77	0,47-1,27	0,28

Примечание: 13 – У Вас когда-нибудь были чихание, насморк или заложенный нос, когда у Вас НЕ БЫЛО простуды или ОРЗ; 14 – За последние 12 месяцев у Вас были чихание, насморк или заложенный нос, когда у Вас НЕ БЫЛО простуды или ОРЗ; 15- За последние 12 месяцев сопровождались ли чиханье, насморк, заложенный нос зудом глаз и слезотечением; 18- У Вас когда-нибудь были поллиноз, сезонный ринит, сенная лихорадка.

Таблица 53

Распространенность симптомов аллергического ринита у девочек старших классов

Вопросы ISAAC	Восьмиклассницы		OR	CI 95%	p
	Город, % n=1788	Село, % n=547			
13	44,57/797	53,75/294	0,69	0,56-0,85	0,01
14	34,4/615	43,15/236	0,69	0,56-0,85	0,01
18	2,18/39	4,39/24	0,48	0,27-0,87	0,01
15	12,58/225	19,57/107	0,59	0,45-0,78	0,01

Примечание: 13 – У Вас когда-нибудь были чихание, насморк или заложенный нос, когда у Вас НЕ БЫЛО простуды или ОРЗ; 14 – За последние 12 месяцев у Вас были чихание, насморк или заложенный нос, когда у Вас НЕ БЫЛО простуды или ОРЗ; 15- За последние 12 месяцев сопровождались ли чиханье, насморк, заложенный нос зудом глаз и слезотечением; 18- У Вас когда-нибудь были поллиноз, сезонный ринит, сенная лихорадка.

3.3.4 Распространенность симптомов сезонного и круглогодичного аллергического ринита

В изучаемую группу включены школьники, ответившие положительно на вопрос: «За последние 12 месяцев у вас были чихание, насморк или заложенный нос, когда у вас не было простуды или ОРЗ?». Для характеристики симптомов сезонного и круглогодичного ринита использовали критерии классификации Согласительного документа Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии EAACI «ARIA» (Allergic rhinitis and its impact on asthma – Аллергический ринит и его влияние на астму), 2008 г. [104]. Критериями круглогодичного ринита (КАР) считали наличие симптомов не менее 9 месяцев в год. Учитывая календарь пыльцевой аллергии средней полосы России (Клинические рекомендации для педиатров «Аллергология и иммунология» под общей редакцией А.А. Баранова и Р.М. Хаитова) [32], ринит верифицировали как сезонный АР (САР) у тех школьников, которые указали на чихание, насморк и заложенность носа «за последние 12 месяцев» в период с мая по сентябрь.

В Томской области у школьников преобладали симптомы САР – 51,43%; КАР составил 3,51% (OR=29,08; CI95%=22,13-38,29). Причем в период цветения растений наличие чихания, насморка и заложенности носа было выше у детей сельской местности (58,60% и 47,65% соответственно, OR=1,55; CI95%=1,27-1,90). Следует отметить, что первоклассники чаще отмечали проявления САР (Таблица 54).

У мальчиков и девочек Томской области симптомы АР в весенний – летний период достоверно не различались, но КАР преобладал в 1,7 раз у юношей. Пик распространенности симптомов ринита и АРК у школьников города и сельской местности приходился на сентябрь (Рисунок 10). Симптомы текущего ринита в 1,6 раз чаще беспокоили сельских детей. В период полликации растений чаще регистрировались симптомы АРК в сравнении с показателями текущего АР (Рисунок 11).

Таблица 54

Распространенность симптомов сезонного аллергического ринита и круглогодичного аллергического ринита у школьников с текущим ринитом

Формы ринита	Девочки, n=973 %	Мальчики, n=849 %	OR	CI 95%	p
САР	53,03/516	49,59/421	1,15	0,95-1,39	0,14
КАР	2,57/25	4,59/39	1,83	1,07-3,14	0,01
	1 класс	8 класс			
САР	59,33	47,60	1,61	0,31-1,97	0,01
КАР	2,69	3,91	0,68	0,37-1,24	0,18

Примечание: САР - сезонный аллергический ринит; КАР - круглогодичный аллергический ринит

Преобладание симптомов у городских школьников отмечено с февраля по май, а у школьников сельской местности – с августа по ноябрь (Рисунок 11).

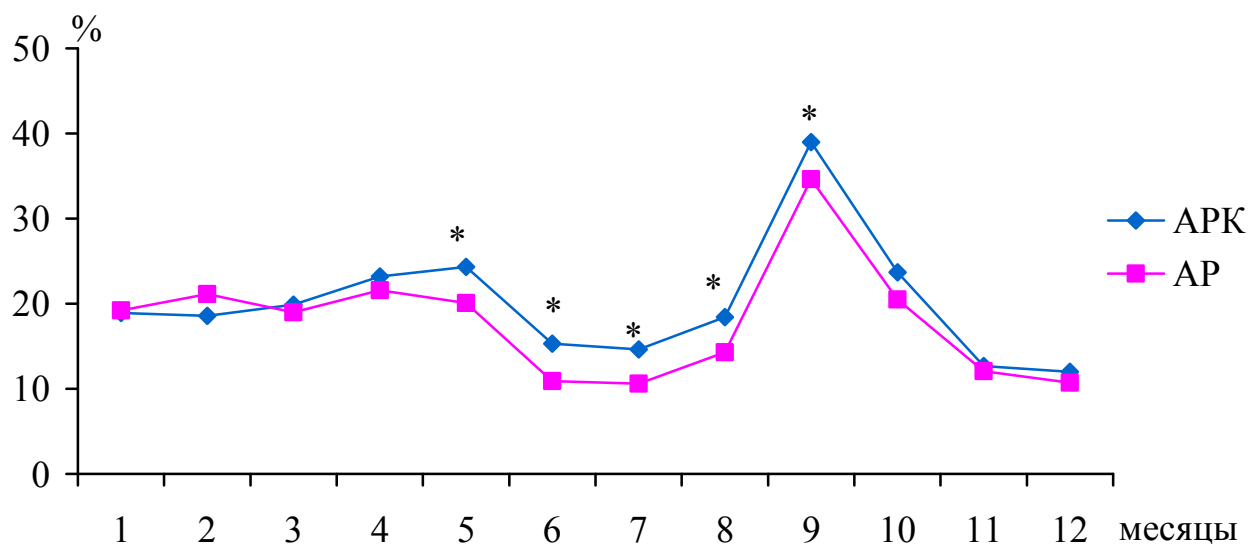


Рисунок 10. Динамика распространенности симптомов аллергического риноконъюнктивита и текущего аллергического ринита у школьников

Примечание: * – статистически значимое различие $p < 0,05$; АР - аллергический ринит; АРК - аллергический риноконъюнктивит

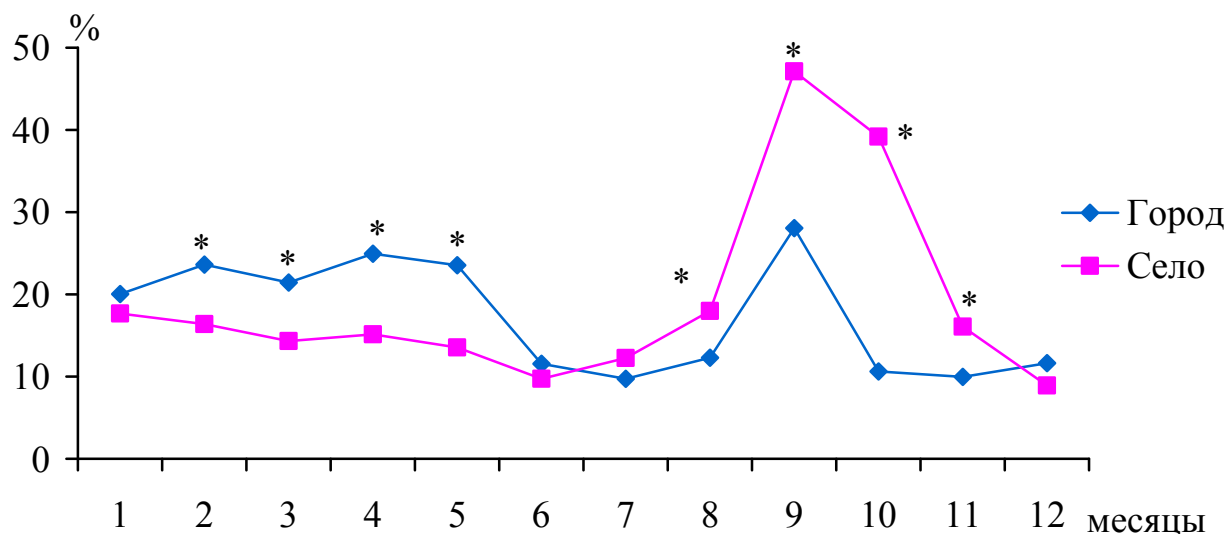


Рисунок 11. Динамика распространенности симптомов текущего аллергического ринита у школьников города и сельской местности

Примечание: * – статистически значимое различие $p < 0,05$

Симптомы ринита в различные месяцы встречались одинаково часто как у мальчиков, так и у девочек, с максимальной распространенностью в сентябре (Рисунок 12). Это может быть связано с началом учебного года и повышением заболеваемости ОРВИ, а также с особенностями сенсibilизации школьников.

Дети младших классов чаще указывали на симптомы текущего АР в весенне-летний период (март-июль). Однако максимальное количество симптомов зарегистрировано в сентябре, как у первоклассников так и у восьмиклассников (Рисунок 13).

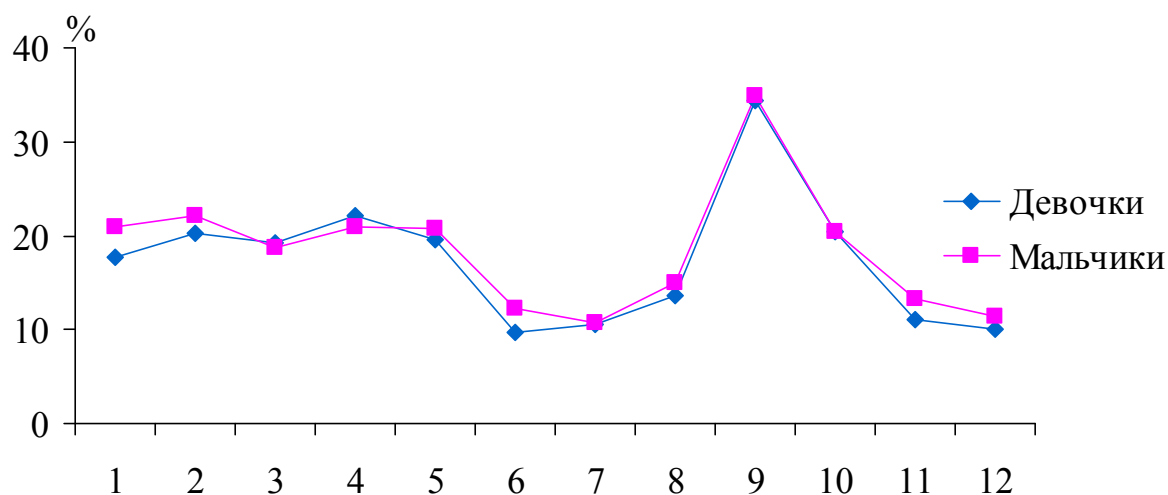


Рисунок 12. Динамика распространенности симптомов текущего аллергического ринита у мальчиков и девочек

Примечание: * – статистически значимое различие $p < 0,05$

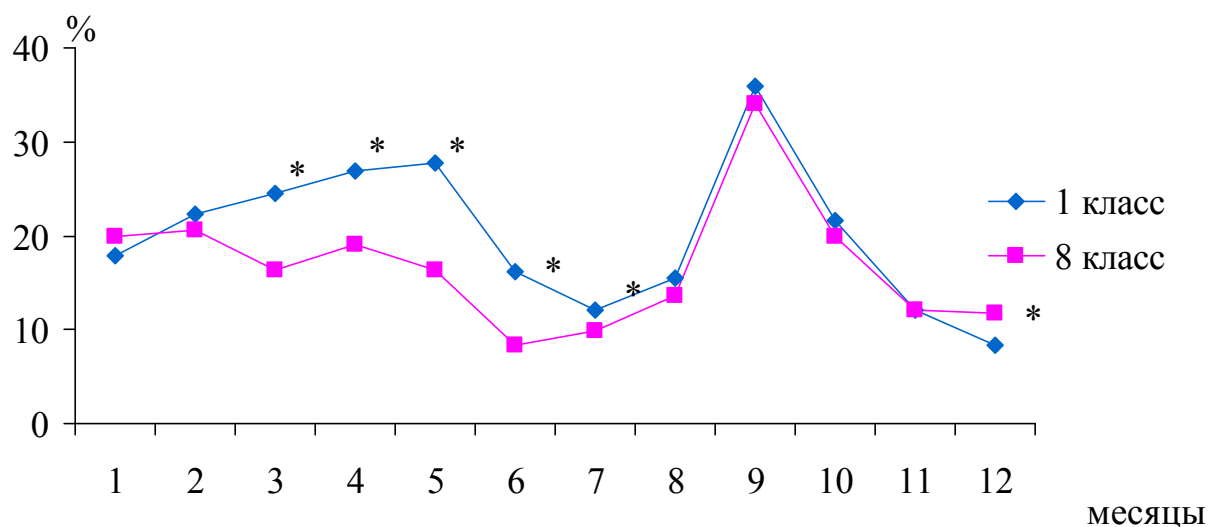


Рисунок 13. Распространенность симптомов текущего аллергического ринита у первоклассников и восьмиклассников

Примечание: * – статистически значимое различие $p < 0,05$

Симптомы САР влияли на повседневную жизнь школьников в большей степени, чем АРК и КАР (Рисунок 14). Так, дети с аллергией верхних дыхательных путей в период с мая по сентябрь чаще отмечали легкие ($OR = 1,91$; $CI_{95\%} = 1,62-2,52$, $p < 0,01$) и умеренные проявления ринита, чем школьники с симптомами риноконъюнктивита ($OR = 1,57$; $CI_{95\%} = 1,26-1,96$, $p < 0,01$). Не было получено достоверной разницы степени влияния на повседневную жизнь симптомов САР и АРК у школьников с выраженными проявлениями болезни ($OR = 0,92$; $CI_{95\%} = 0,68-1,33$, $p = 0,64$).

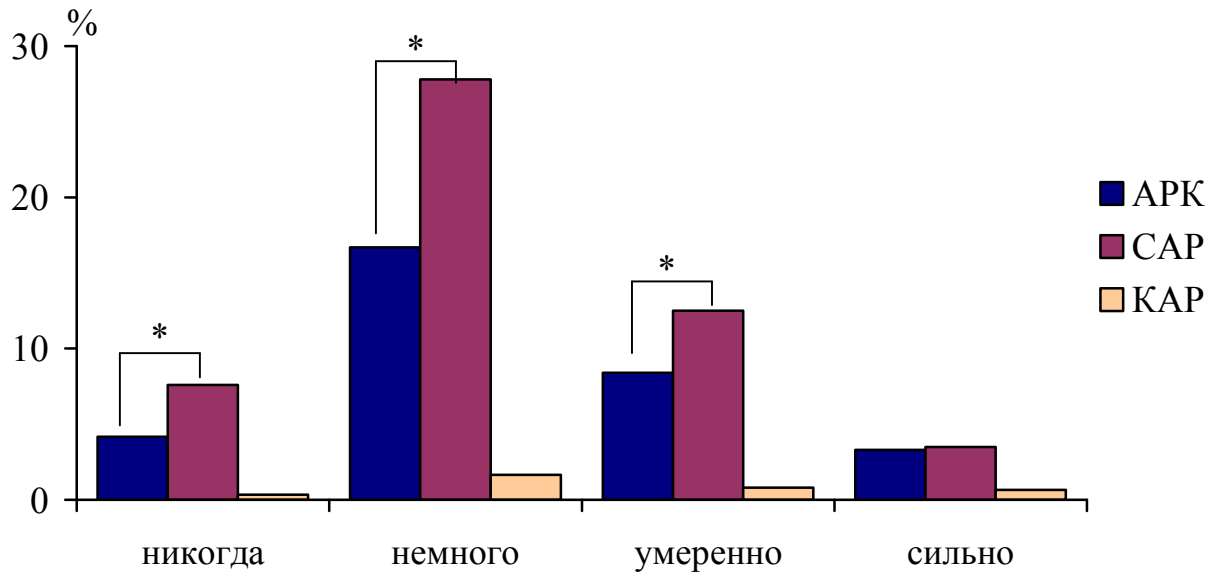


Рисунок 14. Влияние симптомов аллергического ринита и риноконъюнктивита на повседневную жизнь

Примечание: * – статистически значимое различие $p < 0,05$; АРК-аллергический риноконъюнктивит; САР-сезонный аллергический ринит; КАР -круглогодичный аллергический ринит

Резюме

Распространенность симптомов (как накопленных, так и текущих) АД, частота диагноза, установленного врачом, не различались в популяциях городских и сельских детей.

Особенностью течения АД у детей сельских районов можно считать более позднюю манифестацию заболевания: появление первых симптомов в возрасте старше 5 лет. Число ночных пробуждений, являющихся индикатором тяжести АД в исследовании ISAAC, регистрировалось чаще у детей, проживающих в сельской местности. Сельские школьники чаще имели полную ремиссию болезни в сравнении с учащимися города.

Для всех детей, независимо от их места проживания, характерна выраженная возрастная инволюция кожного процесса – симптомы АД у школьников младших классов встречались достоверно чаще, чем у подростков.

Распространенность симптомов АД у девочек превышала таковую у мальчиков в обеих выборках. Флексуральная локализация процесса и начало заболевания в возрасте старше 5 лет более характерны для жительниц сельской местности.

Сопряженность дерматита с симптомами БА отмечалась у 13,63% городских школьников и у 29,91% сельских школьников ($OR=0,50$; $CI\ 95\%=0,24 - 0,01$, $p=0,03$). Сочетание симптомов АД и АР встречалось у 50,75% городских детей и 46,15% сельских школьников ($OR=1,17$; $CI95\% =0,73-1,89$, $p=0,48$).

Более тяжелое течение и ранняя манифестация АД наблюдалась у городских детей, в то время как у сельских школьников симптомы чаще были легкими и болезнь имела продолжительные ремиссии.

Симптомы БА в сельской популяции встречались чаще, тогда как распространенность диагноза БА была сопоставимой у детей, проживающих в городе и сельской местности – 3,81% и 4,45% соответственно ($OR=0,85$; $CI95\% =0,65-1,11$, $p=0,22$).

Симптомы БА чаще верифицированы у старшеклассников 12,88% и 9,05% для восьмиклассников и первоклассников соответственно ($p=0,01$). Однако у

школьников младшего возраста течение БА было более тяжелым. Ночные симптомы преобладали у младших школьников – 19,59% и 8,62% ($p=0,00$), хрипы во время или после занятий физкультурой, нарушение сна из-за сухого кашля, в 2 раза чаще регистрировались у подростков.

Максимальная распространенность тяжелых симптомов БА установлена у городских детей младшего школьного возраста. У восьмиклассников, проживающих в городе и сельской местности, распространенность показателей, характеризующих тяжесть БА, не различались.

Распространенность АР и его симптомов в детской популяции значительно превышала параметры официальной статистики. Симптомы АР имели 27,9% школьников г. Томска и 31,03% ($p<0,05$) - сельской местности.

Частота симптомов увеличивалась с возрастом - симптомы текущего ринита отмечены у каждого пятого первоклассника и каждого третьего подростка.

Различия в распространенности симптомов формировались в подростковом возрасте: девочки-старшеклассницы фиксировали их достоверно чаще, чем мальчики. У первоклассников различий текущей и накопленной заболеваемости АР в разных половых группах не установлено.

Для детского населения сельской местности характерны достоверно более высокие показатели накопленной и текущей заболеваемости АР. Однако достоверные различия зафиксированы только в группе подростков, преимущественно у девушек.

Снижение качества жизни (обычной ежедневной активности) отмечено у 14,02% всех детей с АР, причем умеренные нарушения чаще встречались у мальчиков первого и восьмого классов и у девочек младшего возраста, что, вероятно, связано с более тяжелым течением болезни у мальчиков. У девочек - старшеклассниц чаще фиксировали незначительные изменения жизнедеятельности, характерные для легкого течения ринита.

Сезонный аллергический ринит встречался у подростков, проживающих в сельской местности, в 18,78% случаев против 13,58% в городе ($OR=0,68$; $CI_{95\%}=0,59-0,79$) и имел тенденцию к более высокой распространенности у

девочек. У младших школьников различия в распространенности САР в зависимости от региона проживания не выявлено. Поставленный врачом диагноз «поллиноз» и симптомы круглогодичного аллергического ринита встречались одинаково часто как у городских, так и у сельских детей (Таблица 55).

У городских школьников данные проявления АР чаще фиксировали в холодное время года (с января по май) ($p=0,01$), у сельских детей - в летние и осенние месяцы, причем пик заболеваемости приходился на сентябрь и октябрь.

Сочетание различных форм аллергических болезней, трансформация из одной клинической формы в другую являются особенностью течения данной патологии. В нашем исследовании более половины случаев БА сочетались с АР, а АД протекал в виде изолированного поражения только у 1,5% обследованных детей (Рисунок 15).

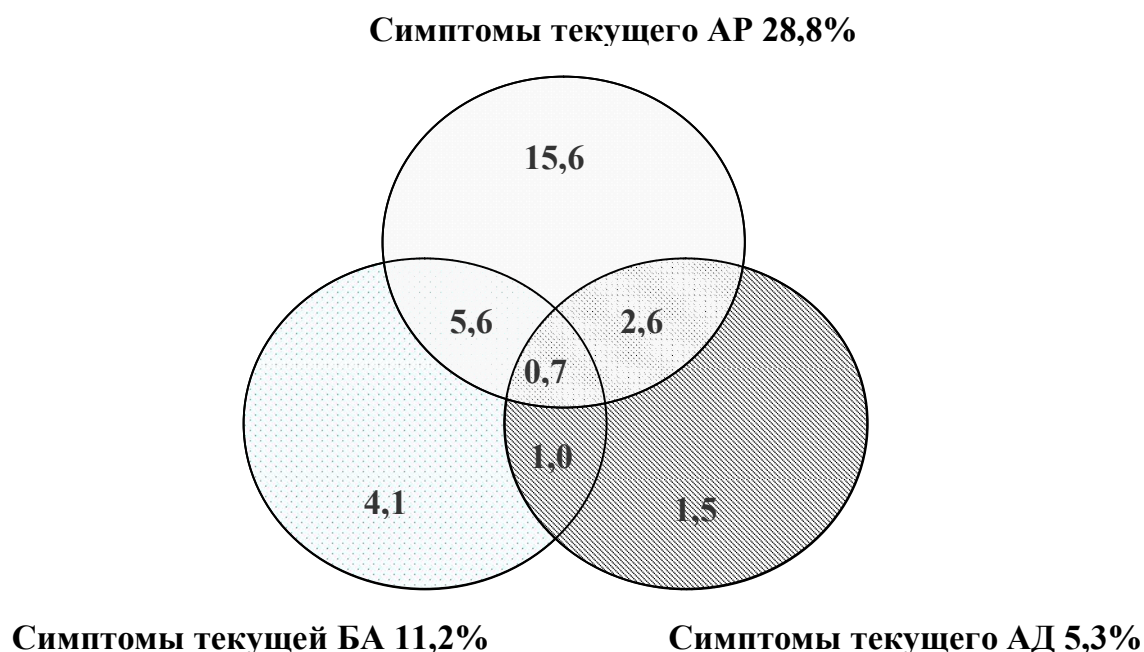


Рисунок 15. Распространенность сочетанных симптомов у школьников Томской области

Примечание: АР-аллергический ринит; АД-атопический дерматит; БА-бронхиальная астма

Распространенность симптомов аллергического ринита у детей

Мальчики, n=4121										
Вопросы ISAAC	1 класс, n=1854 Томск - n=1384; ТО* - n=470					8 класс, n=2267 Томск - n=1746; ТО* - n=521				
	Томск, %	ТО*, %	OR	CI 95%	p	Томск, %	ТО*, %	OR	CI 95%	p
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>	<i>9</i>	<i>10</i>	<i>11</i>
Распространённость симптомов аллергического ринита										
13	25,00/364	26,39/124	0,93	0,71-1,21	0,001	40,37/705	47,99/250	0,73	0,59-0,91	0,003
14	21,27/294	24,05/113	0,85	0,65-1,12	0,242	29,62/517	34,36/179	0,8	0,64-1,01	0,049
15	5,21/72	6,39/30	0,81	0,49-1,33	0,369	9,88/173	12,1/63	0,8	0,57-1,11	0,166
Форма АР										
САР	12,33/171	15,32/72	0,78	0,56-1,09	0,123	12,76/223	17,85/93	0,67	0,50-0,90	0,005
КАР	0,57/8	0,86/4	0,66	0,15-2,94	0,538	1,69/30	1,73/9	0,98	0,42-2,31	0,95
Степень нарушения жизнедеятельности по причине аллергического ринита										
<i>никогда</i>	0,00	0	---	---	---	0	0	---	---	---
<i>немного</i>	9,05/125	12,34/58	0,71	0,49-1,03	0,057	15,81	21,5/112	0,69	10,53-0,90	0,004
<i>умеренно</i>	7,7/107	0	---	---	0,001	3,94	0	---	---	0,001
<i>сильно</i>	0	0	---	---	---	0	0	---	---	---
18	7,02/97	6,39/30	1,11	0,69-1,78	0,661	2,25	3,46/18	0,64	0,34-1,22	0,146

Девочки, n=4190										
Вопросы ISAAC	1 класс, n=1855					8 класс, n=2335				
	Томск - n=1369; ТО* - n=486					Томск - n=1788; ТО* - n=547				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Распространённость симптомов аллергического ринита										
13	26,47/362	24,9/121	1,09	0,83-1,41	0,527	44,57/797	53,75/294	0,69	0,56-0,85	0,001
14	22,33/306	20,58/100	1,11	0,84-1,47	0,454	34,4/615	43,15/236	0,69	0,56-0,85	0,001
15	5,18/71	6,59/32	0,77	0,47-1,27	0,284	12,58/225	19,57/107	0,59	0,45-0,78	0,001
форма АР										
САР	13,47/184	13,79/67	0,97	0,70-1,36	0,868	15,3/274	27,06/148	0,49	0,38-0,62	0,001
КАР	0,35/5	0,83/4	0,42	0,07-2,21	0,239	0,86/15	1,28/7	0,66	0,24-1,91	0,397
Степень нарушения жизнедеятельности по причине аллергического ринита										
<i>никогда</i>	0	0	---	---	---	0	0	---	---	---
<i>немного</i>	8,17/112	11,53/56	6,69	0,47-1,02	0,042	19,65/351	27,43/150	0,65	0,51-0,82	0,001
<i>умеренно</i>	8,63/118	0	---	---	0,001	0	0	---	---	---
<i>сильно</i>	0	0	---	---	---	0	0	---	---	---
18	7,14/98	4,94/24	1,48	0,89-2,47	0,112	2,18/39	4,39/24	0,48	0,27-0,87	0,009

Примечание: 13 – У Вас когда-нибудь были чихание, насморк или заложенный нос, когда у Вас НЕ БЫЛО простуды или ОРЗ; 14 – За последние 12 месяцев у Вас были чихание, насморк или заложенный нос, когда у Вас НЕ БЫЛО простуды или ОРЗ; 15- За последние 12 месяцев сопровождались ли чиханье, насморк, заложенный нос зудом глаз и слезотечением; 18- У Вас когда-нибудь были поллиноз, сезонный ринит, сенная лихорадка. ТО – Томская область. АР-аллергический ринит. САР- сезонный аллергический ринит. КАР – круглогодичный аллергический ринит.

Глава 4 Распространенность сенсibilизации в популяции школьников г. Томска и Томской области

В настоящей главе представлены результаты изучения распространенности основных маркеров сенсibilизации и распределение наиболее важных аллергенов в различных популяциях детей Томска и Томской области, и исследованы факторы, связанные с наличием атопии в этой популяции.

4.1 Результаты аллерготестирования школьников Томска (города) и Томской области (сельской местности)

В соответствии с протоколом исследования аллергопробы были проведены 3144 школьникам Томска и Томской области, из которых 1524 – жители города, а 1620 – сельской местности. В обследованной популяции положительные результаты КАП имели 20,4% детей, которые достоверно чаще выявлялись у жителей города в сравнении с сельскими школьниками (Рисунок 16). У детей, не имевших симптомов аллергических заболеваний, положительные результаты КАП выявлены в 13,29% и 16,67% ($p < 0,05$) в селе и в городе, соответственно.

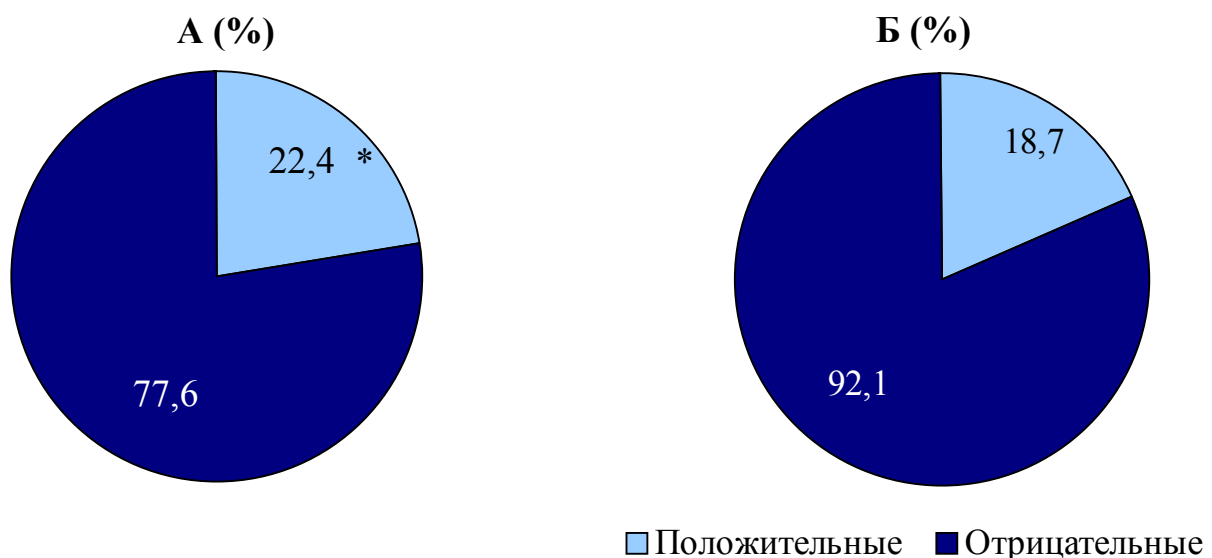


Рисунок 16. Результаты аллерготестирования (КАП) школьников города (А) и села (Б)

Примечание : * – статистически значимое различие ($p < 0,01$) между группами.

Распространенность положительных результатов КАП у детей первых и восьмых классов не различалась (Таблица 56).

Таблица 56

Распространенность положительных результатов КАП у школьников первых и восьмых классов города и сельской местности

Положительные КАП	1 класс n=1656	8 класс n=1488	OR	CI	p
Вся популяция	19,27 % (n=319)	18,16 % (n=270)	1,1	0,80-1,50	0,55
Город	21,18 % (n=186)	18,59 % (n=119)	1,18	0,73-1,90	0,48
Село	17,36 (n=133)	17,90 (n=151)	0,96	0,62-1,49	0,86

Примечание: КАП - кожные аллергопробы

Гендерные различия, напротив, оказались достаточно выраженными, стабильными и наблюдались во всей популяции детей вне зависимости от места их жительства. Распространенность сенсibilизации была достоверно выше у мальчиков, достигая максимальных значений у мальчиков - жителей города в сравнении с их сельскими сверстниками OR -1,26, CI - 0,99-1,61, $p < 0,05$ (Таблица 57).

Таблица 57

Распространенность положительных результатов КАП у мальчиков и девочек города и сельской местности

Положительные КАП	Девочки n=1650	Мальчики n=1494	OR	CI	p
Вся популяция	17,13 % (n=283)	24,11% (n=359)	1,53	1,28-1,83	0,01
Город	18,8 % (n=155)	26,4% (n=184)	1,55	1,21-1,99	0,01
Село	15,5 % (n=128)	22,03% (n=175)	1,54	1,19-2,00	0,01

Примечание: КАП - кожные аллергопробы

Сравнивая распространенность сенсibilизации к основным аллергенам, необходимо отметить, что спектр их в городе и в сельской местности различен. Наиболее распространенным аллергеном в городе оказалась шерсть кошки, в сельской местности – клещ домашней пыли. Высокая распространенность как в городе, так и в сельской местности установлена для пыльцы березы, полыни, микста луговых трав. В сельской местности положительные результаты КАП встречались практически в два раза реже в сравнении с городом. Неожиданно высокой оказалась распространенность сенсibilизации у детей города к пыльце амброзии, которая является нетипичным аллергеном для Сибирского региона. Это может быть связано с летним отдыхом детей в регионах с высокой распространенностью данного сорняка, с формированием ареала произрастания данного растения в Сибири и с перекрестной пищевой аллергией у детей (Рисунок 17).

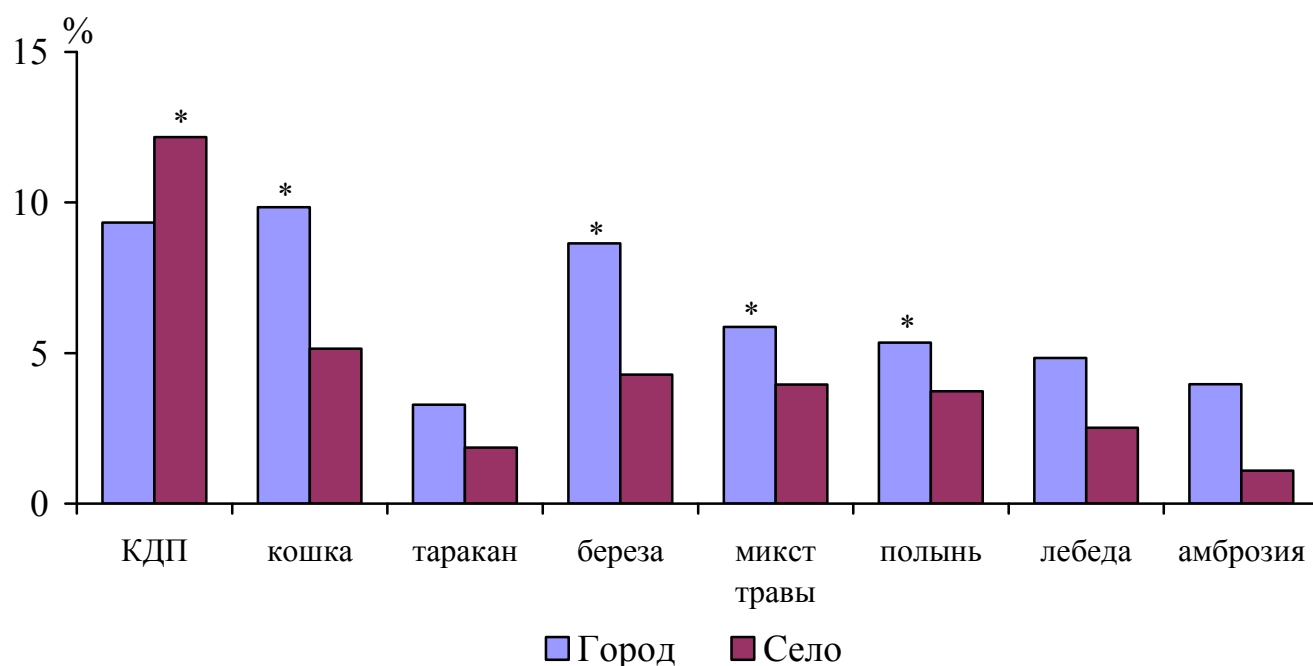


Рисунок 17. Распространенность положительных результатов КАП к различным аллергенам у школьников города и сельской местности

Примечание: * – статистически значимое различие ($p < 0.05$) между группами. КДП – смесь клещей домашней пыли

Рассматривая вклад каждого аллергена в структуру сенсibilизации, необходимо отметить, что аллерген клещей домашней пыли обусловил более половины всех случаев гиперчувствительности у сельских детей. В городе сенсibilизация к клещам, шерсти кошки и пыльце березы выявлена практически у каждого третьего ребенка, а к пыльце растений - у каждого пятого.

В возрастном аспекте отмечается некоторое изменение распространенности сенсibilизации – так, к подростковому возрасту увеличивается количество детей, имеющих повышенную чувствительность к миксту клещей домашней пыли, и уменьшается – к шерсти кошки. Распространенность сенсibilизации к пыльце с возрастом не изменяется (Рисунок 18).

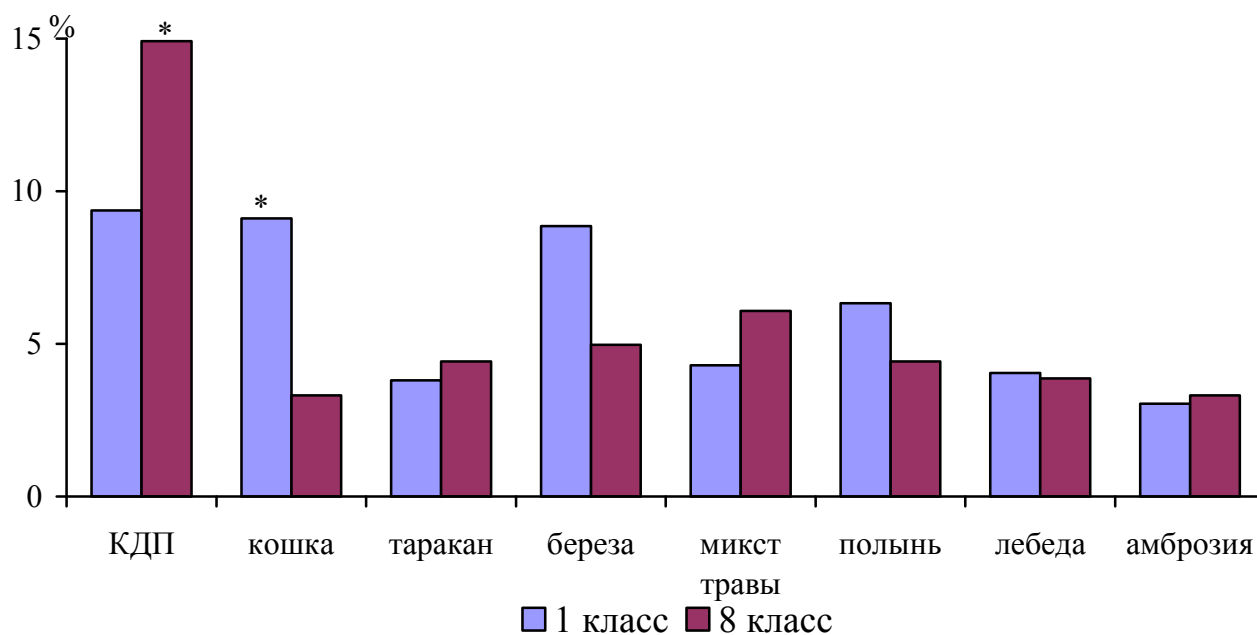


Рисунок 18. Распространенность положительных результатов КАП у первоклассников и восьмиклассников

Примечание: * - $p < 0,001$ между школьниками первого и восьмого класса. КДП – смесь клещей домашней пыли

Спектр сенсibilизации также отражает данную тенденцию: так, если у детей, имевших положительные аллергопробы, положительный результат к клещам домашней пыли составил 40,22% у младших школьников, то в

подростковом возрасте распространенность увеличилась до 61,36%. Напротив, число детей, имевших положительные результаты КАП к шерсти кошки, уменьшилось почти в три раза (Таблица 58).

Таблица 58

Спектр сенсibilизации у первоклассников и восьмиклассников

Аллергены	1 класс, % n=1656	8 класс, % n=1488	OR	CI	P
КДП	40,22/666	61,36/913	2,36	1,06-5,28	0,02
Шерсть кошки	39,13/648	13,64/203	4,04	1,45-11,97	0,01
Таракан	16,30/270	18,18/271	0,88	0,31-2,50	0,78
Береза	38,04/630	20,45/304	2,39	0,96-6,08	0,85
Микст трав	18,48/306	25,00/372	0,68	0,27-1,76	0,37
Полынь	27,17/450	18,18/271	1,68	0,64-4,53	0,25
Лебеда	17,39/288	15,91/237	1,11	0,30-3,29	0,82
Амброзия	13,04/216	13,64/203	0,95	0,3-3,10	0,92

Примечание: КДП – смесь клещей домашней пыли

Распространенность моновалентной сенсibilизации в городе и сельской местности не различалась и составила 10,47%, и 8,70% соответственно (OR-1,23, CI-0,92-1,63, $p=0,15$), тогда как поливалентная сенсibilизация достоверно преобладала в урбанизированной популяции – 13,49% и 8,64%, соответственно (OR-1,65, CI-1,26-2,16, $p=0,01$).

4.2 Распространенность сенсibilизации, выявляемой методом кожных аллергопроб, у детей с симптомами аллергических болезней

4.2.1. Распространенность сенсibilизации у детей с симптомами бронхиальной астмы

Пациентом, страдающим БА (текущая заболеваемость), считался респондент, который указал ответ «да» на вопрос: «за последние 12 месяцев у Вас были затрудненное хрипящее свистящее дыхание, свисты в грудной клетке?».

Аллерготестирование проведено 347 детям, из них 124 в городе и 223 в сельской местности.

Результаты тестирования выявили тенденцию к большей распространенности положительных результатов КАП у жителей города в сравнении с сельскими детьми: 32,3% (n= 40/124) и 23,8% (n=53/233) (OR – 1,53, CI 95% - 0,91- 2,56%, p=0,08).

У мальчиков установлено преобладание положительных результатов КАП по сравнению с девочками 33,8% (n=54/160) и 20,9% (n=39/187) (OR – 1,93, CI 95% - 1,16- 3,22%, p=0,006). Однако, у городских мальчиков и девочек, имевших симптомы БА, разницы не обнаружено - 39,3% (24/61) и 25,4 % (16/63) (OR – 0,52, CI 95% - 0,23- 1,21%, p=0,09), тогда как у их сельских сверстников эта разница оказалась достоверна - 30,3% (30/99) и 18,5% (23/124) (OR – 0,52, CI 95% - 0,27- 1,02%, p=0,04). При этом, если у представительниц женского пола распространенность сенсibilизации была одинакова в городе и в деревне, то у городских мальчиков она была достоверно выше в сравнении с их сельскими сверстниками (OR – 1,26, CI 95% - 0,95- 1,61%, p=0,05).

В младшем школьном возрасте уровень сенсibilизации у девочек и мальчиков был сопоставимым, к подростковому возрасту он значительно снижался у школьниц, тогда как у юношей возрастал и достигал достоверной разницы с девушками (Таблица 59).

Таблица 59

Распространенность результатов положительных КАП у мальчиков и девочек первых и восьмых классов с симптомами БА

Возраст	КАП+ (мальчики)	КАП+ (девочки)	OR	CI	p
7-8 лет	27,02 % (74/20)	32,56 % (83/27)	1,31	0,49-3,48	0,54
13-14 лет	33,33 % (57/19)	11,36 % (79/9)	0,26	0,05-1,18	0,03
	p=0,06	p=0,01			

Примечание: КАП+ – положительные кожные аллергопробы к 1 и более из исследуемых аллергенов

У школьников города преобладали положительные результаты КАП к шерсти кошки, березе и миксту клещей домашней пыли, тогда как у их сельских сверстников – к миксту клещей домашней пыли и пыльце полыни. Распространенность сенсibilизации к шерсти кошки у городских респондентов была в 2,4 раза, к пыльце березы в 2,8 раза, к лебеде в 3,1 раза выше по сравнению с сельскими жителями. При этом в группе городских детей распространенность положительных КАП была выше в сравнении с общей популяцией детей, в сельской популяции различия установлены только для пыльцы полыни (Таблица 60).

Подобная распространенность сенсibilизации наблюдалась и в различных гендерных группах. Так, мальчиков, имевших положительные результаты КАП, было почти в 2 раза больше, чем девочек. Результаты представлены в таблице 61.

Таблица 61

Распространенность сенсibilизации у мальчиков и девочек, имевших симптомы бронхиальной астмы

Аллергены	КАП+, % (М, n=160)	КАП+, % (Д, n=187)	OR	CI	p
КДП	16,25/26	10,69/20	1,62	0,83-3,17	0,12
Кошка	14,37/23	6,41/12	2,45	1,12-5,43	0,01
Таракан	5,0/8	2,14/4	2,41	0,64-9,71	0,14
Береза	11,25/18	5,35/10	2,24	0,95-5,41	0,04
Микст трав	8,12/13	3,74/7	2,27	0,82-6,48	0,08
Полынь	10,0/16	5,35/10	1,97	0,81-4,82	0,1
Лебеда	6,87/11	4,28/8	1,65	0,60-4,63	0,28
Амброзия	3,75/6	2,67/5	1,42	0,37-5,47	0,56

Примечание: М - мальчики, Д - девочки; КДП – смесь клещей домашней пыли; КАП+ – положительные кожные аллергопробы к 1 и более из исследуемых аллергенов

Таблица 60

Распространенность сенсibilизации к различным аллергенам у школьников города и сельской местности, имевших симптомы бронхиальной астмы

Аллергены	Город					Село					p *
	A,% (n=124)	B,% (n=1524)	OR	CI	p	A ₁ ,% (n=223)	B ₁ ,% (n=1620)	OR	CI	p	
КДП	12,9/16	9,33/142	1,44	0,76-2,70	0,22	13,5/30	12,17/197	1,12	0,71-1,76	0,6	0,88
Шерсть кошки	16,1/20	9,84/150	1,59	0,88-2,84	0,09	6,7/15	5,15/83	1,33	0,70-2,50	0,35	0,01
Таракан	4/5	3,28/50	1,24	0,40-3,60	0,67	3,1/7	1,86/30	1,71	0,63-4,43	0,23	0,89
Береза	13,7/17	8,64/132	1,67	0,89-3,11	0,08	4,9/11	4,28/69	1,16	0,55-2,40	0,66	0,01
Микст трав	8,1/10	5,87/89	1,41	0,63-3,06	0,36	4,5/10	3,95/64	1,14	0,52-2,44	0,71	0,17
Полынь	8,1/10	5,35/82	1,55	0,69-3,41	0,24	7,2/16	3,73/60	2	1,03-3,82	0,02	0,76
Лебеда	9,7/12	4,84/74	2,11	0,98-4,47	0,03	3,1/7	2,52/41	1,25	0,48-3,12	0,6	0,01
Амброзия	5,6/7	3,97/61	1,45	0,55-3,65	0,4	1,8/4	1,1/18	1,65	0,43-5,77	0,61	0,1

Примечание: А- дети с симптомами БА; В - все обследованные дети; р – между группами А и В и А₁ и В₁; р*- между группами А и А₁; КДП – смесь клещей домашней пыли.

В спектре сенсibilизации городских детей аллергия к шерсти кошки составила 50%, 42,5% - к пыльце березы, 40% - к клещу домашней пыли. В сельской популяции аллергия к клещу домашней пыли составила 56,6%, к пыльце полыни 30,19% и к шерсти кошки 28,3%. Спектр сенсibilизации у детей в городе и сельской местности представлен на рисунке. Сумма процентов, указанная в диаграмме, более 100, поскольку дети, как правило, имеют поливалентную аллергию (Рисунок 19).

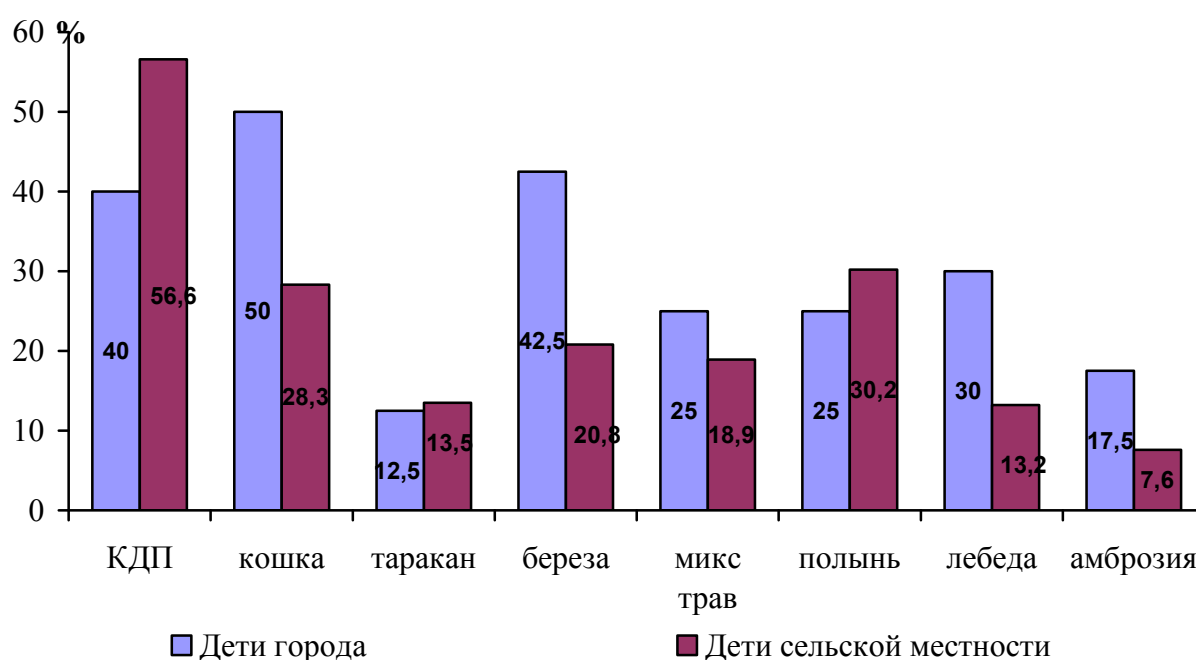


Рисунок 19. Спектр сенсibilизации к наиболее распространенным аллергенам у детей города и сельской местности

Примечание:- КДП- смесь клещей домашней пыли

4.2.2 Распространенность сенсibilизации у детей с симптомами аллергического ринита

Аллергопробы проведены 562 детям с симптомами АР, из которых 192 – жители города, 370 – сельской местности. Распространенность сенсibilизации в группе составила 30,78%.

У школьников города, имевших симптомы текущего АР, распространенность положительных результатов КАП была почти в два раза выше в сравнении с их сельскими сверстниками - 40,63% и 25,68% соответственно (OR – 1,98, CL95% - 1,34-2,92%, p=0,01). Положительные результаты КАП только к эпидермальным аллергенам имели 9,96%, к пыльцевым – 3,91%, поливалентную сенсibilизацию – 16,37% детей. У мальчиков в сравнении с девочками отмечалось преобладание эпидермальной - 14,02% и 6,38% (p=0,01) - и сочетанной сенсibilизации - 19,7% и 13,42% (p=0,04). Изолированная пыльцевая сенсibilизация встречалась одинаково часто как у мальчиков, так и у девочек. Распространенность положительных результатов КАП с различными аллергенами представлена на рисунке 20.

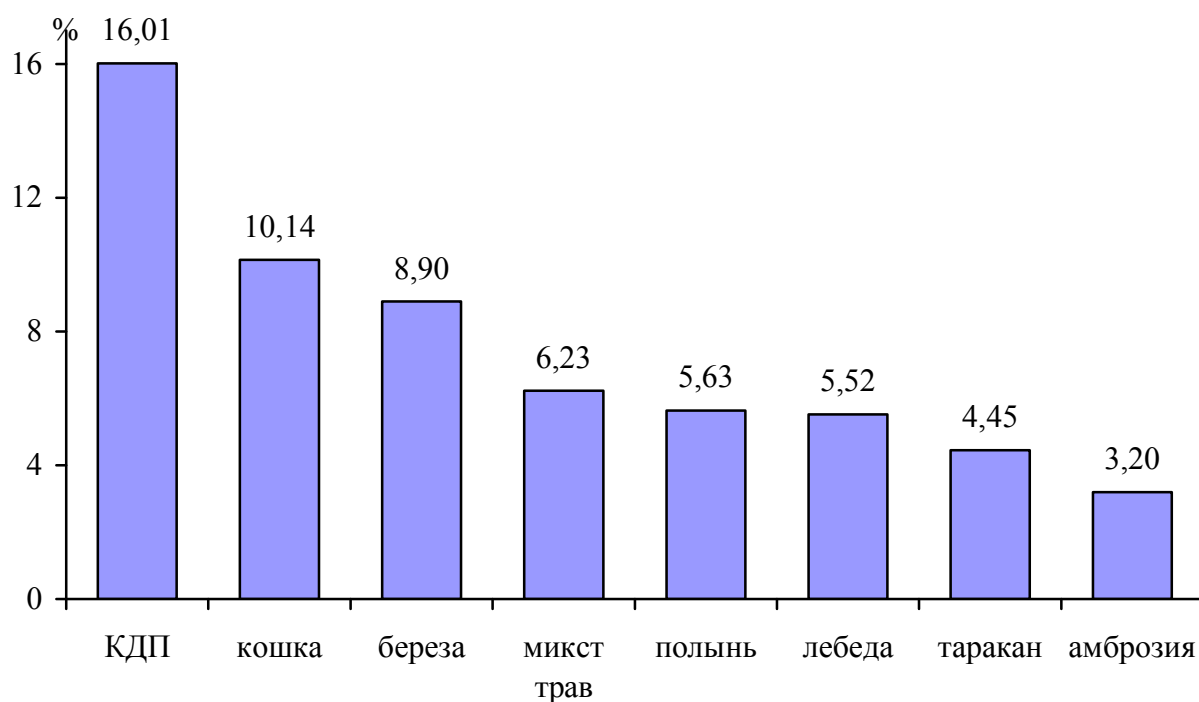


Рисунок 20. Распространенность сенсibilизации к различным аллергенам у детей с аллергическим ринитом

Примечание: КДП- смесь клещей домашней пыли

Сенсibilизация к клещу домашней пыли в городской и сельской местности встречалась одинаково часто: 16,5% и 15,95% соответственно (p=0,95). Не

достигала достоверной разницы сенсibilизация к миксту трав, несмотря на то, что была почти в два раза выше у городских жителей ($p=0,06$). Однако положительные результаты КАП к аллергенам шерсти кошки, березе, таракану, полыни, лебеде и амброзии были в три и более раза чаще у городских жителей ($p<0,01$). Так, аллергия к кошке наиболее распространена у детей с ринитом в городе, тогда как у жителей сельской местности преобладала сенсibilизация к миксту клещей домашней пыли (Рисунок 21).

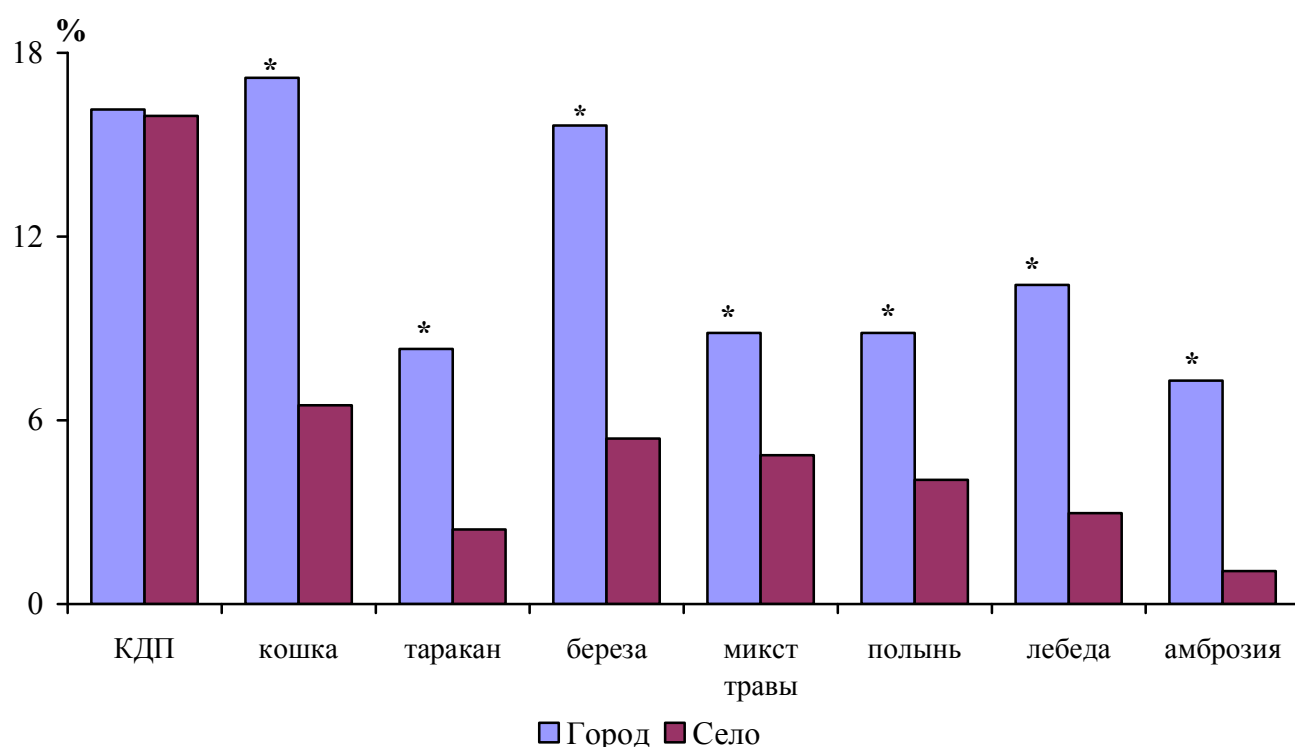


Рисунок 21. Распространенность сенсibilизации у детей с симптомами АР в городе и сельской местности

Примечание: * - $p < 0.05$ между группами город-село; КДП- смесь клещей домашней пыли

При сравнении распространенности результатов положительных КАП у школьников разного пола установлено, что сенсibilизацию к клещу домашней пыли и миксту трав респонденты имели одинаково часто. Аллергия к шерсти кошки и таракану встречалась у мальчиков в 3 раза, а к полыни, лебеде и амброзии в 2 раза чаще в сравнении с девочками (Таблица 62).

У первоклассников положительные результаты КАП распространены одинаково часто как среди мальчиков, так и среди девочек. В подростковом возрасте сенсibilизация преобладает у мальчиков. Это может быть связано с тем, что к возрасту 13-14 лет у девочек распространенность результатов положительных КАП уменьшалась почти в 2,5 раза, а у юношей оставалась на прежнем уровне (Таблица 63).

Таблица 62

Распространенность сенсibilизации к различным аллергенам у мальчиков и девочек с симптомами АР

Аллерген	КАП+, % (М, n=268)	КАП+, % (Д, n=297)	OR	CI	p
КДП	18,18/48	14,09/42	1,49	0,93-2,39	0,08
Кошка	15,15/40	5,70/17	2,95	1,57-5,58	0,01
Таракан	6,82/18	2,35/7	3,04	1,18-8,16	0,01
Береза	12,12/32	6,04/18	2,15	1,13-4,10	0,01
Микст трав	6,44/17	6,04/18	1,07	0,51-2,23	0,84
Полынь	7,19/19	4,36/13	1,7	0,70-3,73	0,14
Лебеда	7,95/21	3,36/10	2,49	1,09-5,79	0,01
Амброзия	4,55/12	2,01/6	2,32	0,79-7,04	0,14

Примечание: М - мальчики, Д - девочки; КДП – смесь клещей домашней пыли; КАП+ – положительные кожные аллергопробы к 1 и более из исследуемых аллергенов

Таблица 63

Распространенность сенсibilизации у мальчиков и девочек первых и восьмых классов

Возраст	КАП+, % М	КАП+, % Д	OR	CI	p	
7-8 лет	36,3(124/45)	28,9(135/39)	1,4	0,64-3,06	0,361	0,141*
13-14 лет	24,0 (100/24)	11,6(121/14)	2,53	0,89-7,24	0,052	0,007**

Примечание: М - мальчики, Д - девочки; КДП – смесь клещей домашней пыли; КАП+ – положительные кожные аллергопробы к 1 и более из исследуемых аллергенов; р* - между мальчиками, р** - между девочками

Анализируя распространенность результатов положительных КАП с круглогодичными и сезонными аллергенами, установлено, что изолированная пыльцевая сенсibilизация вносила незначительный вклад в формирование АР и не зависела от места проживания детей (Таблица 64).

Таблица 64

Распространенность основных классов аллергенов у жителей городской и сельской местности

Класс аллергенов	А, % n=562	В, % n=192	С, % n=370	OR	CI	P
Эпидермальные	9,97(56)	12,5 (24)	8,65 (32)	1,5	0,83-2,72	0,15
Пыльцевые	3,91(22)	5,21 (10)	3,24 (12)	1,64	0,64-4,15	0,25
Эпидермальные+ пыльцевые	16,37(92)	22,92 (44)	12,97(48)	1,99	1,24-3,21	0,01

Примечание: А - распространенность сенсibilизации у всех обследованных детей; В - распространенность сенсibilизации у детей в городе; С- распространенность сенсibilизации у детей сельской местности, р – между городскими и сельскими жителями

У большей части респондентов АР был вызван сенсibilизацией к сочетанию эпидермальных и пыльцевых аллергенов, что обусловило его круглогодичный характер с усилением симптомов в периоды поллинииции причиннозначимых аллергенов.

4.2.3 Распространенность сенсibilизации у детей с симптомами аллергического риноконъюнктивита

Аллергологическое тестирование детей с АРК показало, что в городе количество сенсibilизированных детей было почти в два раза больше - 57,14%, в сравнении с сельской местностью - 22,70% (OR – 1,95, p=0,01).

Наиболее распространенными аллергенами у городских детей были: шерсть кошки (35,05%), пыльца березы (27,7%) и клещ домашней пыли. В сельской местности наиболее часто положительными оказались результаты КАП к

внутридомовым аллергенам - клещу домашней пыли (12,27%) и шерсти кошки (7,36%). Из сезонных аллергенов наибольшая распространенность установлена для пыльцы березы – 7,98% (Таблица 65).

Таблица 65

Распространенность сенсibilизации у детей с симптомами аллергического риноконъюнктивита в городе и сельской местности

Аллерген	КАП+, % (Т, n=77)	КАП+, % (ТО, n=163)	OR	CI	P
КДП	24,68/19	12,27/20	2,34	1,10-4,98	0,01
Кошка	35,06/27	7,36/12	6,79	3,03-15,46	0,01
Таракан	10,39/8	4,91/8	2,25	0,73-6,92	0,11
Береза	27,27/21	7,98/13	4,33	1,91-9,88	0,01
Микст трав	10,39/8	6,13/10	1,77	0,61-5,14	0,24
Полынь	14,29/11	4,91/8	3,23	1,14-9,28	0,01
Лебеда	19,48/15	3,68/6	6,33	2,17-19,26	0,01
Амброзия	10,39/8	1,84/3	6,18	1,43-30,42	0,01

Примечание: КДП – смесь клещей домашней пыли; КАП+ – положительные кожные аллергопробы к 1 и более из исследуемых аллергенов ; Т - г.Томск; ТО - Томская область

Распространенность сенсibilизации различалась в разных половых группах – мальчики в 2 раза чаще имели положительные прик-тесты в сравнении с девочками, при этом достоверно эти показатели различались в случае изолированной эпидермальной и поливалентной аллергии. Пыльцевая аллергия встречалась одинаково часто вне зависимости от пола. Рассматривая формирование гиперчувствительности к каждому использованному для диагностики аллергену, установлено, что сенсibilизация к пыльце имеет выраженную тенденцию к большей распространенности у мальчиков, но достигает достоверности только для пыльцы березы и лебеды (Таблица 66.).

Таблица 66

Распространенность сенсibilизации у мальчиков и девочек, имевших симптомы аллергического риноконъюнктивита

Аллерген	КАП+, % (М,n=118)	КАП+, % (Д,n=122)	OR	CI	P
Эпидермальные	13,56/16	4,10/5	0,37	0,12-1,17	0,04
Пыльцевые	5,08/6	5,74/7	0,88	0,25-3,03	0,82
Э+П	25,42/30	13,11/16	2,26	1,10-4,66	0,01
КДП	20,34/24	12,30/15	1,82	0,86-3,90	0,09
Кошка	22,88/27	9,84/12	2,72	1,25-6,06	0,01
Таракан	9,32/11	4,10/5	2,41	0,74-8,24	0,1
Береза	19,49/23	9,02/11	2,44	1,07-5,66	0,01
Микст трав	9,32/11	5,74/7	1,69	0,58-5,03	0,29
Полынь	11,02/13	4,92/6	2,39	0,81-7,36	0,08
Лебеда	12,71/15	4,92/6	2,82	0,98-8,48	0,03
Амброзия	5,93/7	3,28/4	1,86	0,47-7,80	0,32

Примечание: М - мальчики, Д - девочки; КДП – смесь клещей домашней пыли; КАП+ – положительные кожные аллергопробы к 1 и более из исследуемых аллергенов; Э+П – сочетание эпидермальной и пыльцевой аллергии

Анализируя распространенность сенсibilизации при аллергическом рините и риноконъюнктивите в городе и сельской местности, установлено, что максимальную распространенность положительных КАП имели городские школьники с симптомами АРК.

Распространенность положительных результатов КАП в сельской местности не различалась при АР и АРК, тогда как в городе сенсibilизация преобладала у детей с АРК. Наиболее распространенными аллергенами при АРК в городе оказались шерсть кошки и пыльца березы (35,06% и 27,7% соответственно). В сельской местности аллергия к клещам домашней пыли составила 12,27%, к пыльце березы и шерсти кошки - 7,98 % и 7,36% соответственно (Рисунок 22).

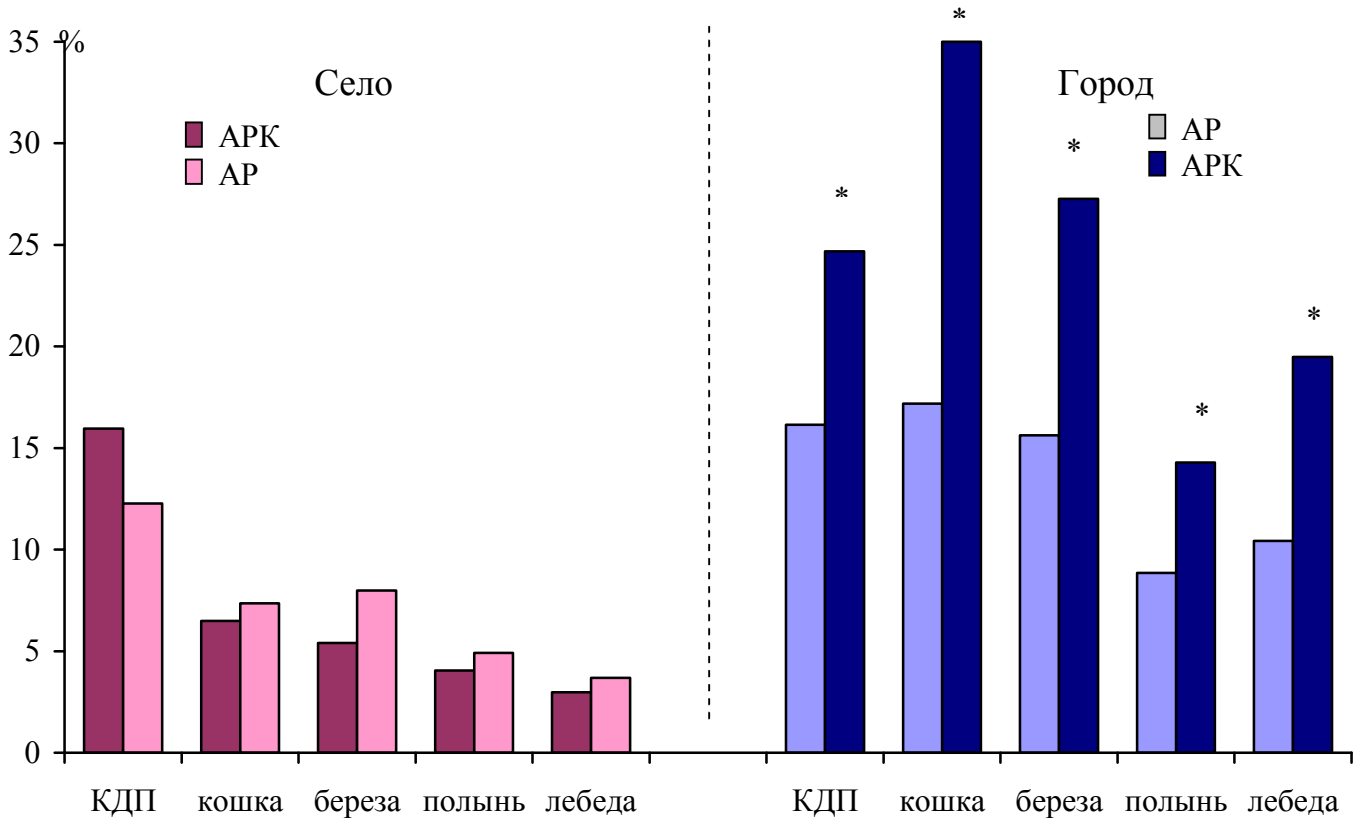


Рисунок 22. Распространенность сенсibilизации у детей с аллергическим ринитом и аллергическим риноконъюнктивитом в городе и сельской местности

Примечание: *- $p < 0,01$ для детей с АРК (аллергическим риноконъюнктивитом) и АР (аллергическим ринитом) в городе

4.2.4 Распространенность сенсibilизации у детей с симптомами атопического дерматита

Атопический дерматит – хроническое аллергическое воспаление кожи, возникающее в результате готовности иммунной системы к развитию аллергической реакции, способной быть запущенной как атопическими, так и неатопическими механизмами. Основными признаками болезни являются зуд кожи в сочетании с дерматитом, распространенной сухостью кожи, отягощенным аллергическим анамнезом. Существует прочное мнение, что пищевая аллергия является первой и главной причиной развития АД. Роль ингаляционных

аллергенов и их вклад в развитие заболевания остаются недостаточно изученными, хотя наибольшее число научных и клинических данных посвящены вопросам аллергии к клещам домашней пыли. Сомнений в том, что аллергены клещей домашней пыли способны быть триггерами возникновения и обострения АД сегодня не остается (Современная стратегия терапии атопического дерматита: программа действий педиатра). Изучение распространенности маркеров сенсибилизации в популяции городских и сельских детей Томска и Томской области, имевших симптомы АД, является предметом обсуждения в данном разделе.

Аллергологическое обследование проведено 315 детям, из которых 153 - жители города, 162- сельской местности. Распространенность положительных результатов КАП составила в городской популяции 39,87% (61/153), в сельской – 28,39% (46/162) (OR-1,67; CI-1,02-2,75; p=0,03), при этом сенсибилизация к отдельным видам аллергенов (шерсти кошки, таракану, березе, миксту трав и амброзии) у городских школьников превышала таковую у сельских в 3-5 раз (Таблица 67).

Таблица 67

Распространенность сенсибилизации у городских и сельских детей с симптомами атопического дерматита

Аллерген	КАП+, % (Т, n=153)	КАП+, % (ТО, n=162)	OR	CI	P
КДП	15,03/23	13,58/22	1,13	0,57-2,22	0,711
Кошка	17,65/27	6,79/11	2,94	1,33-6,60	0,003
Таракан	6,54/10	1,23/2	5,59	1,13-37,62	0,012
Береза	16,99/26	6,79/11	2,81	1,27-6,33	0,004
Микст трав	9,80/15	3,70/6	2,83	0,99-8,41	0,032
Полынь	9,80/15	7,41/12	1,36	0,58-3,22	0,441
Лебеда	9,15/14	4,94/8	1,94	0,74-5,23	0,141
Амброзия	9,15/14	1,85/3	5,34	1,40-23,90	0,004

Примечание: КДП – смесь клещей домашней пыли; КАП+ – положительные кожные аллергопробы к 1 и более из исследуемых аллергенов; Т - г.Томск; ТО - Томская область.

У респондентов, имевших симптомы АД, прослеживалась четкая тенденция к большей распространенности сенсibilизации у мальчиков, однако достоверные различия установлены только для аллергена таракана (Таблица 68).

Не обнаружено возрастной динамики показателей как в общей группе АД, так и отдельно - у мальчиков и девочек.

Таблица 68

Распространенность сенсibilизации у мальчиков и девочек, имевших симптомы атопического дерматита

Аллерген	КАП+, % (М, n=147)	КАП+, % (Д, n=168)	OR	CI	P
КДП	10,88/16	17,26/29	0,59	0,29-1,18	0,151
Кошка	14,97/22	9,52/16	1,67	0,80-3,51	0,132
Таракан	6,80/10	1,19/2	6,06	1,22-40,75	0,009
Береза	14,29/21	9,52/16	1,58	0,75-3,34	0,192
Микст трав	7,48/11	5,95/10	1,28	0,49-3,37	0,581
Полынь	10,20/15	7,14/12	1,48	0,63-3,50	0,332
Лебеда	8,84/13	5,36/9	1,71	0,66-4,51	0,223
Амброзия	8,16/12	2,98/5	2,9	0,92-9,69	0,071

Примечание: М - мальчики, Д - девочки; КДП – смесь клещей домашней пыли; КАП+ – положительные кожные аллергопробы к 1 и более из исследуемых аллергенов

4.2.5 Распространенность сенсibilизации при различных симптомах аллергических заболеваний

Распространенность сенсibilизации у детей, имевших симптомы аллергических болезней, была достоверно выше в сравнении со здоровыми. Для городских детей характерен значительный диапазон положительных результатов КАП - от минимального при БА (32,3%) до максимального при АРК (57,1%). У жителей сельской местности с АЗ распространенность сенсibilизации была достоверно выше в сравнении со здоровыми, но распространенность положительных результатов КАП не различалась у детей с различными аллергическими заболеваниями (Рисунок 23).

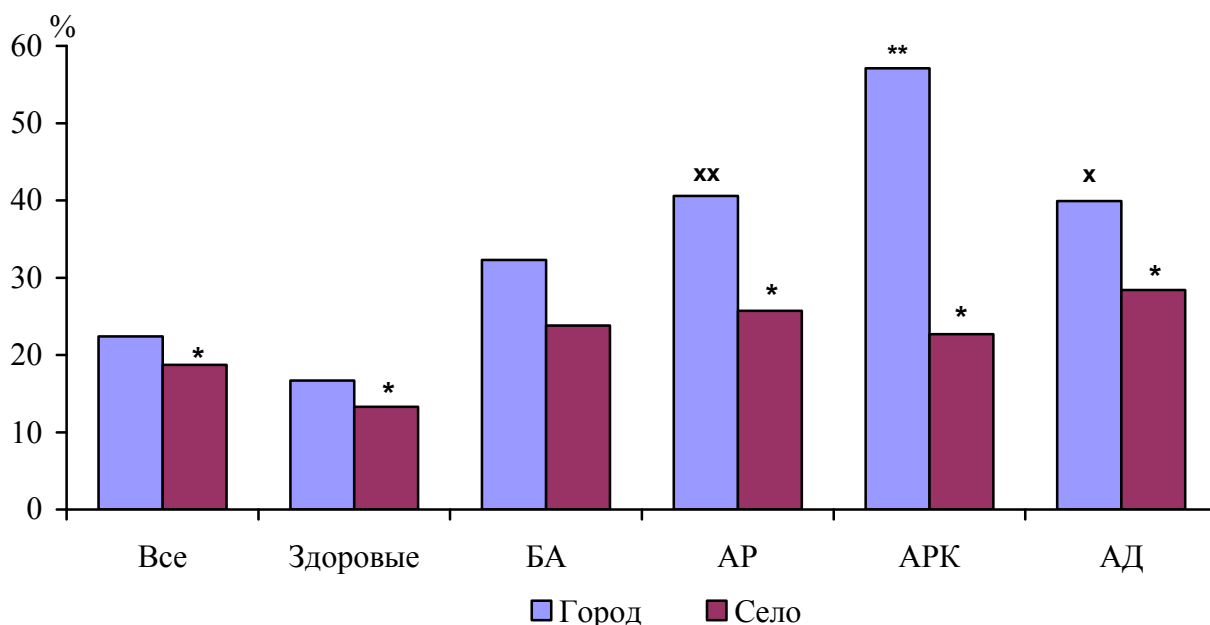


Рисунок 23. Распространенность положительных аллергопроб в городе и сельской местности у детей с различными проявлениями аллергии

Примечание: * – статистически значимое различие ($p < 0,05$) между группами город-село; БА – бронхиальная астма; АР – аллергический ринит; АРК – аллергический риноконъюнктивит; АД – атопический дерматит, ** – статистически значимое различие ($p < 0,05$) между группами АРК и АР, БА, АД в городе; ^x – статистически значимое различие ($p < 0,05$) между группами АД и БА в городе; ^{xx} – статистически значимое различие ($p < 0,05$) между группами АР и БА в городе.

В городе наиболее распространенными аллергенами оказались шерсть кошки, домашняя пыль и пыльца березы. Максимальная распространенность аллергии к шерсти кошки выявлена у школьников с АРК (35,06%), при этом она была выше, чем сенсibilизация к пыльцевым аллергенам (Рисунок 24). В сельской местности у школьников преобладала сенсibilизация к домашней пыли при любых проявлениях аллергических заболеваний. Сенсibilизация к шерсти кошки, березе и полыни встречалась примерно равной доле случаев (Рисунок 25).

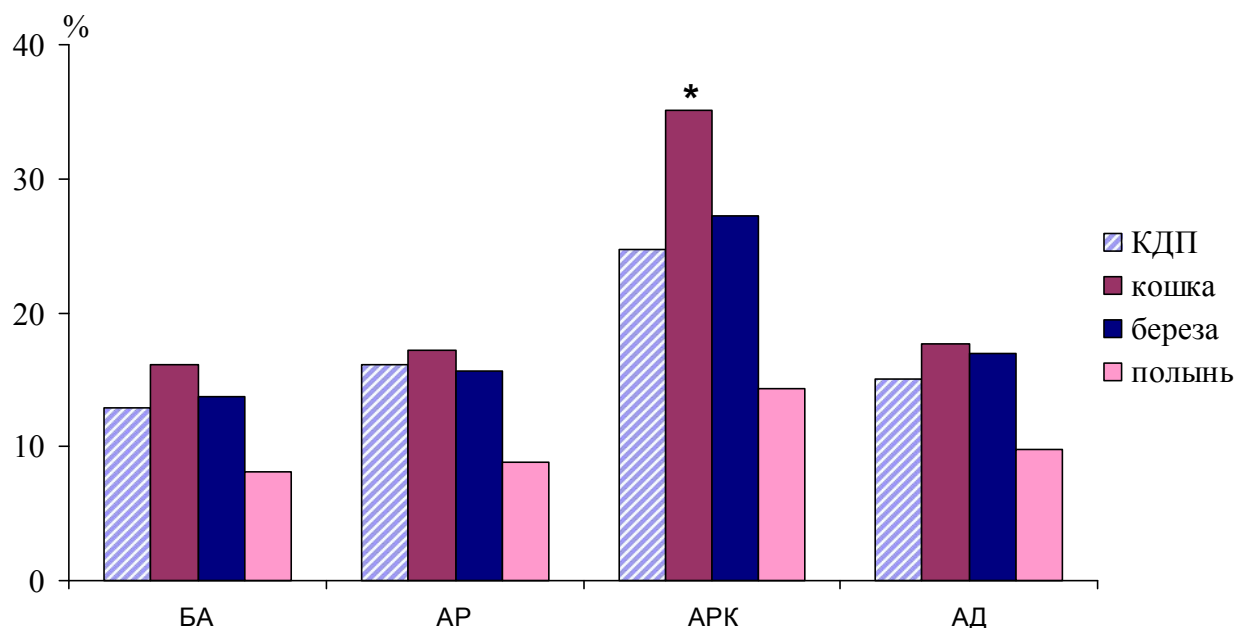


Рисунок 24. Распространенность сенсibilизации к основным аллергенам у детей в городе

Примечание: * – статистически значимое различие ($p < 0.05$) между группами аллергенов. КДП – смесь клещей домашней пыли; БА – бронхиальная астма; АР – аллергический ринит; АРК – аллергический риноконъюнктивит; АД – атопический дерматит

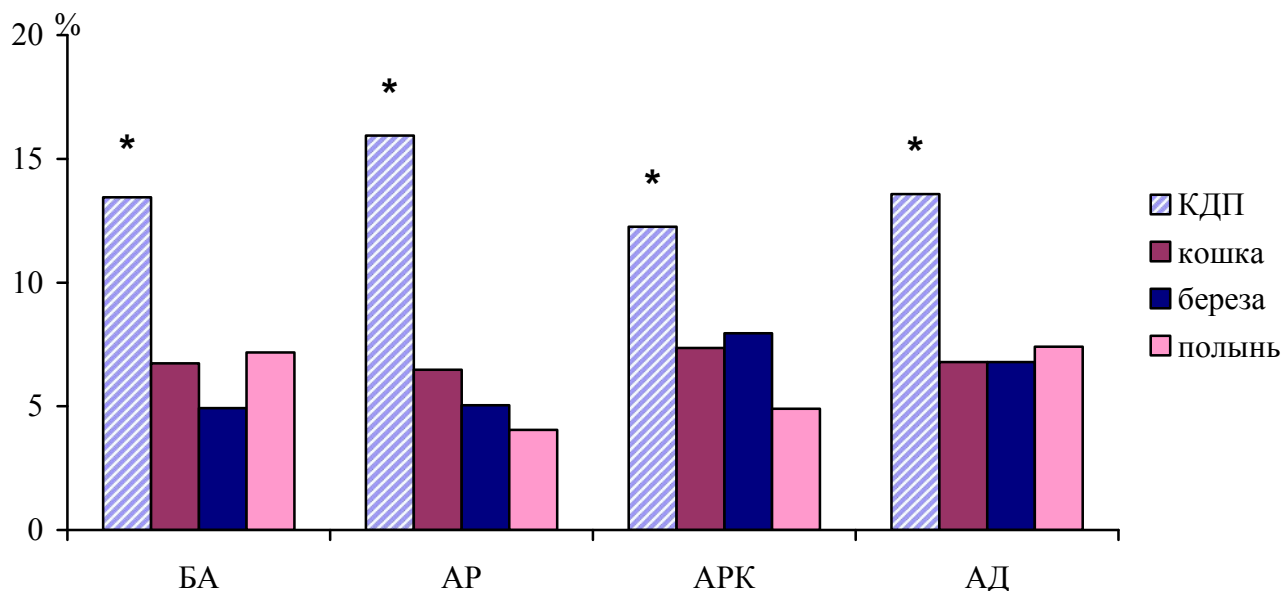


Рисунок 25. Распространенность сенсibilизации к основным аллергенам у детей в селе

Примечание: * – статистически значимое различие ($p < 0.05$) между группами аллергенов. КДП – смесь клещей домашней пыли; БА – бронхиальная астма; АР – аллергический ринит; АРК – аллергический риноконъюнктивит; АД – атопический дерматит

4.3 Распространенность сенсibilизации, выявляемой методом определения IgE (общего и специфического)

4.3.1 Распространенность IgE общего у детей

Сегодня известно, что ключевая роль в развитии аллергических реакций принадлежит немедленному IgE-зависимому типу аллергической реакции. Специфические антитела, относящиеся к иммуноглобулинам класса E, образуются под воздействием самых различных аллергенов. Считается, что атопия является наиболее важным «внутренним» предрасполагающим к аллергии фактором и выявляется у 80-90% детей с бронхиальной астмой [45]. У лиц, страдающих аллергией, IgE повышен как во время обострений болезни, так и между ними. Концентрация IgE зависит от длительности заболевания и числа предшествующих контактов с аллергеном. Одновременно IgE принимает участие в защитном противогельминтном иммунитете. Наибольшее количество свободных антител в крови больного появляется через несколько дней после контакта с аллергеном или гельминтом. В острый период реакции титр их обычно снижен, а при купировании обострения повышается. Однако, у 30-45% больных аллергическими заболеваниями уровень общего Ig E не отличается от значений нормы.

Проведенное нами обследование школьников (n=1380), включавшее изучение содержания IgE в качестве основного маркера атопической конституции, показало, что средний уровень его составил $204,35 \pm 13,53$ МЕ/мл, что несколько выше традиционной нормы, приводимой как в инструкции производителя, так и в литературе. При этом у городских детей (n=568) он составил $179,74 \pm 23,29$ МЕ/мл, у сельских (n=812) - $221,56 \pm 16,21$ МЕ/мл, $p=0,03$. В том случае, если городские дети не имели симптомов аллергических заболеваний, уровень IgE у них был достоверно ниже в сравнении с их сельскими сверстниками - $165,713 \pm 45,04$ МЕ/мл (n=252) и $228,49 \pm 27,04$ МЕ/мл (n=350), $p=0,00018$.

Традиционно считается, что содержание IgE выше у мальчиков и это может быть одним из факторов, обуславливающих их большую подверженность аллергическим заболеваниям. Однако, в нашем исследовании разницы между содержанием IgE у мальчиков и девочек как во всей популяции, так и в популяции детей, не имевших симптомов аллергических болезней, не установлено - $216 \pm 17,67$ МЕ/мл ($n=654$) и $193,75 \pm 20,21$ МЕ/мл ($n=726$), $p=0,41$ (для всей популяции детей).

Корреляция Спирмена общего уровня IgE с размером папулы КАП в обследованной популяции составила $r=0,32$, что указывает на статистически достоверную ($p=0,000$), хотя и относительно слабую связь данных параметров.

Отмечается явная возрастная динамика содержания IgE. Так, у школьников старшего возраста уровень IgE достоверно ниже по сравнению с младшими, что может быть связано с развитием хронической стадии болезни и переключением IgE зависимого аллергического воспаления на воспалительные реакции, опосредованные аллерген-специфическими лимфоцитами (Рисунок 26).

У школьников с симптомами БА достоверной разницы уровня IgE между городскими и сельскими жителями - $197,15 \pm 38,72$ МЕ/мл ($n=126$) и $215,83 \pm 27,13$ МЕ/мл ($n=206$) $p=0,69$; мальчиками и девочками - $238,33 \pm 38,43$ МЕ/мл ($n=158$) и $181,87 \pm 24,33$ МЕ/мл ($n=174$), $p=0,21$; первоклассниками и восьмиклассниками - $215,63 \pm 46,79$ МЕ/мл ($n=190$) и $137,59 \pm 30,30$ МЕ/мл ($n=142$), $p=0,58$ не установлено.

Аналогичные результаты получены и у респондентов с симптомами АР. Содержание IgE общего в сыворотке крови у городских школьников составило $201,52 \pm 28,6$ МЕ/мл ($n=195$), у сельских - $241,88 \pm 26,79$ МЕ/мл ($n=315$), $p=0,32$; у мальчиков и девочек - $247,3 \pm 28,79$ МЕ/мл ($n=245$) и $207,17 \pm 27,36$ МЕ/мл ($n=265$) соответственно, $p=0,31$. У детей с симптомами АРК и АД, так же как и в предыдущих группах, не выявлено достоверной разницы между городскими и сельскими жителями ($p=0,18$ и $p=0,63$); мальчиками и девочками ($p=0,16$ и $p=0,18$) при АРК и АД соответственно.

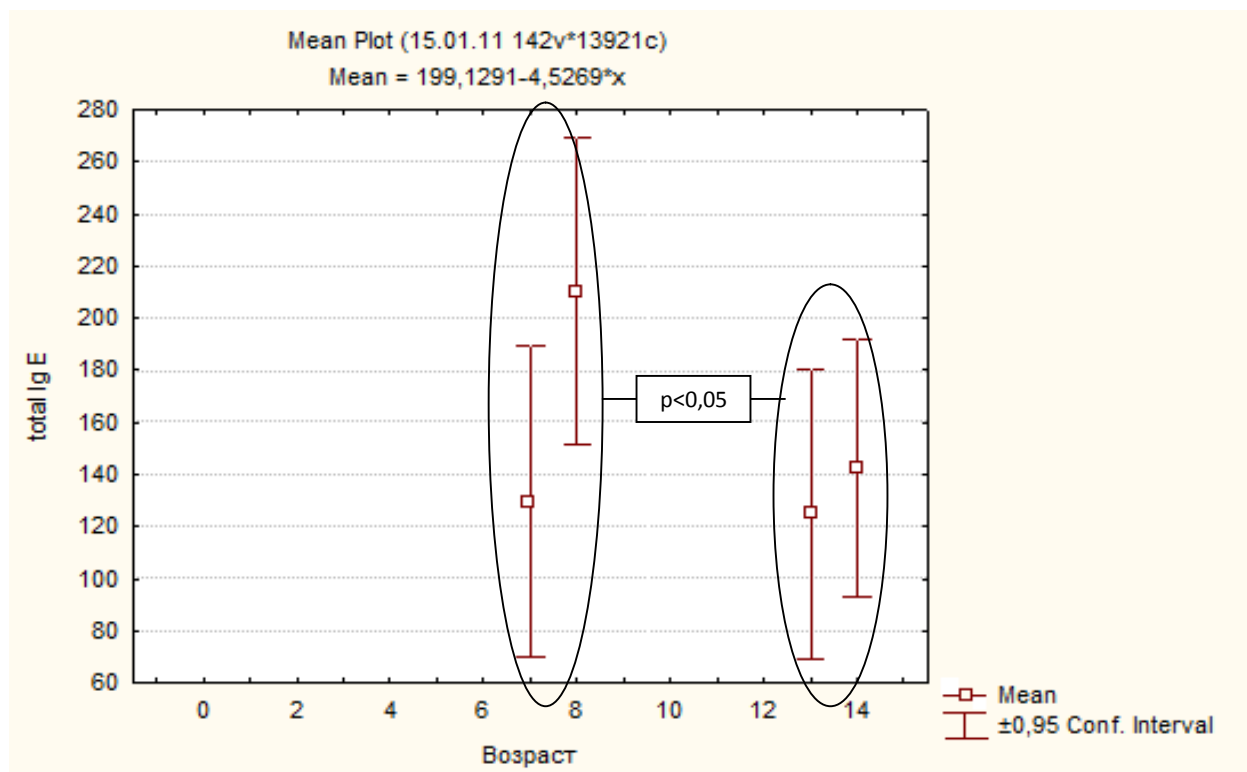


Рисунок 26. Возрастная динамика уровня IgE у всех обследованных детей

В этих группах уровень IgE у младших школьников был достоверно выше, чем у подростков ($p=0,01$ и $p=0,02$) для АРК и АД соответственно (Таблица 69).

Выявлена корреляция положительных результатов аллергопроб с уровнем IgE как во всей популяции обследованных детей ($r=0,32$, $p=0,00$), так и в популяции детей с симптомами аллергических болезней: БА ($r=0,34$, $p=0,00$), АР ($r=0,35$, $p=0,00$), АРК ($r=0,36$, $p=0,00$), АД ($r=0,35$, $p=0,00$).

4.3.2 Распространенность IgE специфического у детей

Специфический IgE (IgEs) к наиболее распространенным ингаляционным аллергенам (миксту клещей домашней пыли, шерсти кошки, собаки, пыльце березы, полыни, подсолнечника, орешника, ольхи, овсяницы, ежи, тимopheевки, лебеды, амброзии) определен у 567 детей в городе и у 749 - в сельской местности.

Таблица 69

Содержание IgE у детей с симптомами аллергического риноконъюнктивита и атопического дерматита

Группы	IgE ¹	p	IgE ²	P
Город	271,68±49,04		231,46±35,58	
Село	261,63±50,49	p=0,18	251,36±38,67	p=0,63
Мальчики	336,98±66,31		264,11±41,83	
Девочки	289,37±28,17	p=0,63	220,29±32,46	p=0,18
Первоклассники	395,27±98,37		211,18±41,36	
Старшеклассники	135,12±32,67	p=0,01	59,30±14,52	p=0,02

Примечание: IgE¹ - средний уровень IgE (МЕ/мл) у детей с АРК; IgE² – средний уровень IgE (МЕ/мл) у детей с АД

Не имели симптомов аллергических заболеваний по результатам анкетирования 583 школьника, из которых 251 городских и 332 сельских. Анализ результатов IgE специфического в этой группе установил его повышенный уровень у 13,9% городских и 14,45% сельских респондентов (p=0,86). У мальчиков распространенность IgEs составила 24,6%, у девочек -19,65% (OR 1,34, CI95%1,02-1,76, p=0,027). Положительные аллергопробы и диагностический уровень IgEs одновременно имели 8,4% городских и 6,9% сельских школьников. В том случае, когда сенсibilизацию определяли как положительный IgEs и/или положительные аллергопробы, ее распространенность составила 22,3% и 22,5% в городской и сельской популяциях здоровых детей соответственно (Таблица 70).

У школьников с симптомами аллергического поражения дыхательных путей, слизистых, кожи распространенность IgEs составила 28,6% в городе и 31,4% в сельской местности (OR 0,86, CI95% 0,61-1,19, p=0,34); а сочетания положительных КАП и IgEs – 37,97% и 40,05% соответственно.

Таблица 70

Распространенность специфического IgE у детей, не имевших симптомов аллергических болезней по результатам анкетирования

Маркеры сенсibilизации	Т, % (n=251),	ТО, % (n=332)	OR	CI 95%	P
IgEs	13,9 (n=35)	14,45 (n=48)	0,96	0,58-1,57	0,86
IgEs+КАП	8,4 (n=21)	6,9 (n=23)	1,23	0,64-2,37	0,51
IgEs и/или КАП	22,3 (n=56)	22,5 (n=75)	0,98	0,65-1,49	0,93

Примечание: Т - г.Томск; ТО –Томская область; IgEs – уровень IgEs $\geq 0,35$ МЕ/мл к 1 и более из исследуемых аллергенов; КАП- положительные кожные аллергопробы к 1 и более из исследуемых аллергенов

Спектр аллергенов в этой группе по результатам определения специфического IgE представлен на рисунке 27.

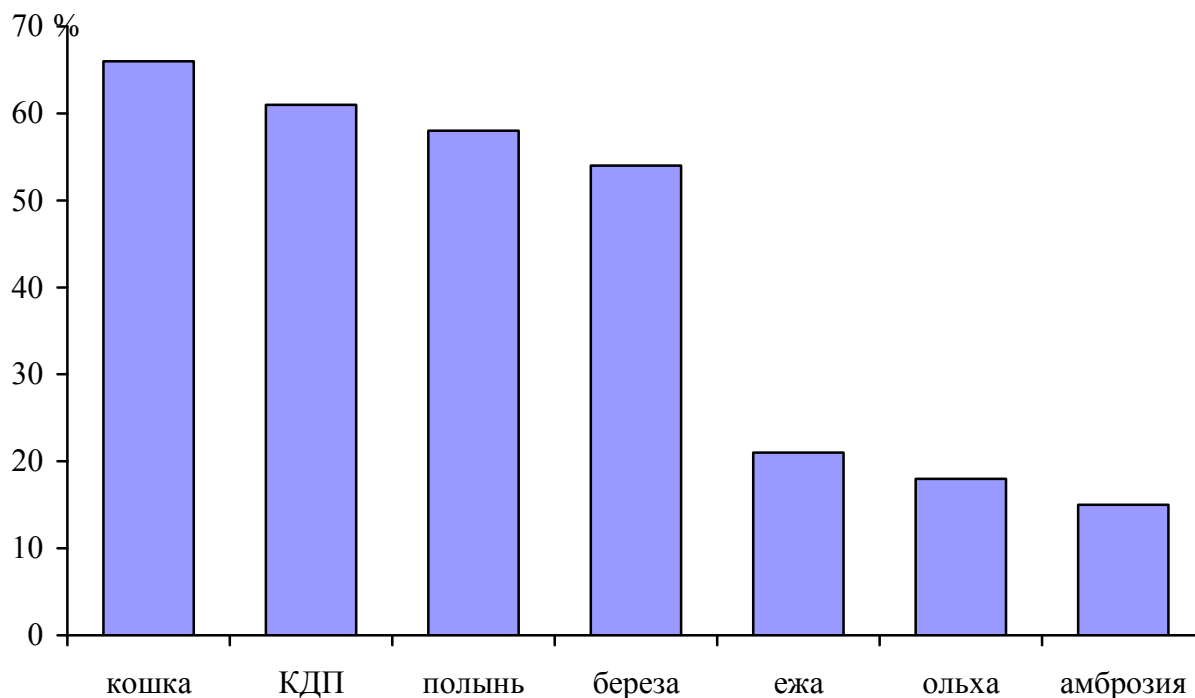


Рисунок 27. Спектр аллергенов, идентифицированных методом определения IgE специфического, у детей с аллергическими болезнями

Примечание: КДП - смесь клещей домашней пыли

Установлены аллергены, определяющие сенсibilизацию более чем у 50% детей: шерсть кошки, домашняя пыль, пыльца березы и полыни. Распространенность других пылевых и эпидермальных аллергенов оказалась меньше – повышенный уровень IgEs к ним имели от 10 до 20% школьников (Рисунок 27).

4.3.3 Распространенность IgEs у детей с симптомами бронхиальной астмы

Для детей данной группы характерно достоверно более высокое содержание IgE общего в сравнении с детьми, не имевшими симптомов аллергических заболеваний. Результаты представлены на рисунке 28.

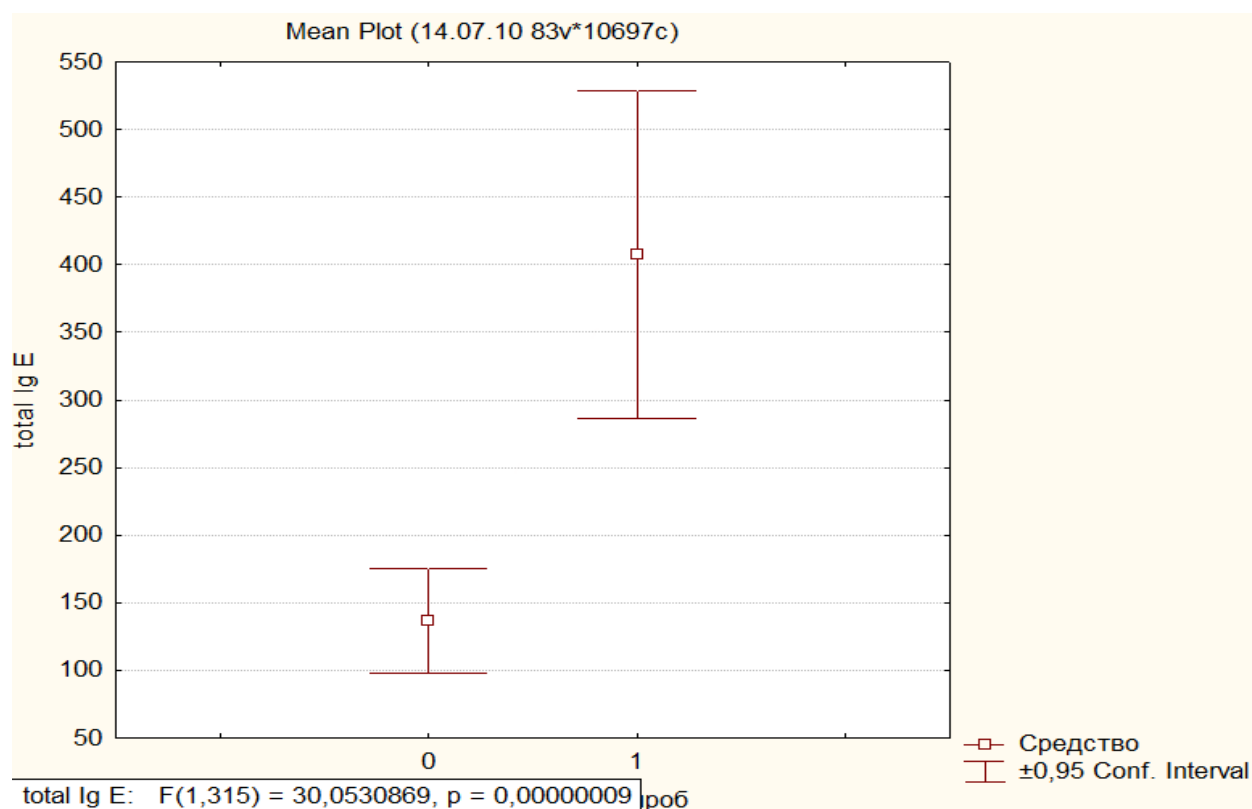


Рисунок 28. Содержание IgE общего у детей с симптомами бронхиальной астмы и и здоровых респондентов

Примечание: 0 - дети, не имевшие симптомов аллергических болезней;

1-дети, имевшие симптомы БА; total IgE – средний уровень IgE

Повышенный уровень IgEs выявлен у каждого четвертого ребенка в городе и каждого третьего в сельской местности. Эти показатели были достоверно выше в сравнении с результатами у здоровых детей и не различались в зависимости от места проживания. Сочетание положительных КАП с повышенным уровнем IgEs выявлено у каждого пятого школьника вне зависимости от места жительства.

В том случае, когда сенсibilизация определена как IgEs и/или положительные результаты КАП, распространённость ее возрастала как в городе, так в сельской местности (Таблица 71).

Анализ уровня специфического IgE показывает, что распределение его соответствует результатам прик-тестирования.

Таблица 71

Распространенность маркеров сенсibilизации у детей, имевших симптомы БА по результатам анкетирования

Маркеры сенсibilизации	Т, % (n=124)	ТО, % (n=182)	OR	CI 95%	P
IgEs	25,01 (n=31)	32,96 (n=60)	1,48	0,86-2,54	0,13
IgEs+КАП	22,5 (n=28)	18,68 (n=34)	0,88	0,44-1,46	0,43
IgEs и/или КАП	34,6 (n=43)	43,01 (n=79)	1,44	0,88-2,38	0,13

Примечание: Т - г.Томск; ТО –Томская область; IgEs – уровень $IgEs \geq 0,35$ МЕ/мл к 1 и более из исследуемых аллергенов; КАП - положительные кожные аллергопробы к 1 и более из исследуемых аллергенов

Так, содержание IgEs к шерсти кошки у городских, а к клещам домашней пыли у сельских школьников было максимальным и имело тенденцию, аналогичную распространности КАП (Рисунок 29).

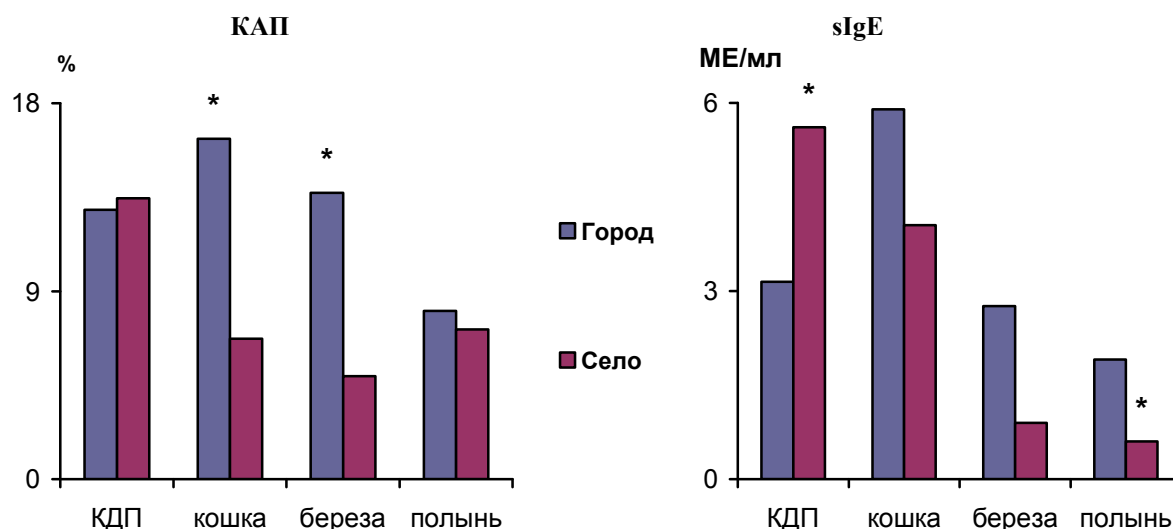


Рисунок 29. Распространенность положительных результатов кожных аллергопроб и средний уровень sIgE у детей с симптомами астмы в городе и сельской местности

Примечание : * - $p < 0,05$, для города и сельской местности ; КДП-смесь клещей домашней пыли; КПП- кожные аллерпробы

Содержание IgEs к исследованным аллергенам выше у городских детей, однако, разница достигала достоверности только в случае с микстом клещей домашней пыли, уровень которого у сельских школьников составил $5,61 \pm 1,61$ ME/л, у городских - $3,15 \pm 1,55$ ME/л ($p = 0,003$); с полынью – в городе $1,92 \pm 1,02$ ME/л и в селе $0,61 \pm 0,32$ ME/л соответственно ($p = 0,01$).

Во всех случаях выявлена достоверная корреляция результатов КАП и IgEs (Таблица 72).

Таблица 72

Корреляция результатов КАП и IgE специфического

Коррелируемые признаки	r	T (N-2)	P
IgEs КДП& КАП КДП	0,36	6,92	0,00
IgEs кошка & КАП кошка	0,43	8,35	0,00
IgEs береза& КАП береза	0,41	7,83	0,00
IgEs полынь & КАП полынь	0,36	6,83	0,00

Примечание: КАП – кожные аллергопробы; КДП – смесь клещей домашней пыли; r- коэффициент корреляции; T(N-2) – число степеней свободы

4.3.4 Распространенность IgEs у детей с симптомами аллергического ринита

Распространенность сенсibilизации по результатам IgEs составила 37,77% в сельской местности и 34,36% в городской. По результатам кожных аллергопроб – в селе 34,17%, в городе – 40,1%. Сочетание положительных результатов КАП и IgEs встречалось у каждого пятого ребенка в сельской местности и каждого третьего – в городе. В том случае, когда распространенность маркеров атопии была верифицирована как и/или положительные аллергопробы и IgEs, она выявлена практически у половины детей как в городе, так и в сельской местности (Таблица 73).

Таблица 73

Распространенность маркеров сенсibilизации у детей, имевших симптомы аллергического ринита

Маркеры сенсibilизации	Т, % (n=195)	ТО, % (n=278)	OR	CI 95%	p
IgEs	34,36 (n=67)	37,77 (n=105)	0,78	0,52-1,16	0,19
IgEs+КАП	29,23 (n=57)	20,8 (n=58)	0,64	0,41-1,0	0,03
IgEs и/или КАП	44,91 (n=88)	51,1 (n=142)	1,27	0,86-1,86	0,20

Примечание: Т - г.Томск; ТО –Томская область; IgEs – уровень IgEs \geq 0,35 МЕ/мл к 1 и более из исследуемых аллергенов; КАП - положительные кожные аллергопробы к 1 и более из исследуемых аллергенов

Среднее содержание IgEs при аллергическом рините демонстрирует тенденции, выявленные при прик-тестировании: наиболее высокий уровень IgEs в сельской местности был установлен для микста клещей домашней пыли, который был достоверно выше, чем у детей в городе.

В городе наиболее высокие средние уровни IgEs установлены для пыльцы березы и шерсти кошки. Среднее содержание IgEs к пыльце полыни так же было более высоким у детей в городе в сравнении со школьниками сельской местности (Рисунок 30).

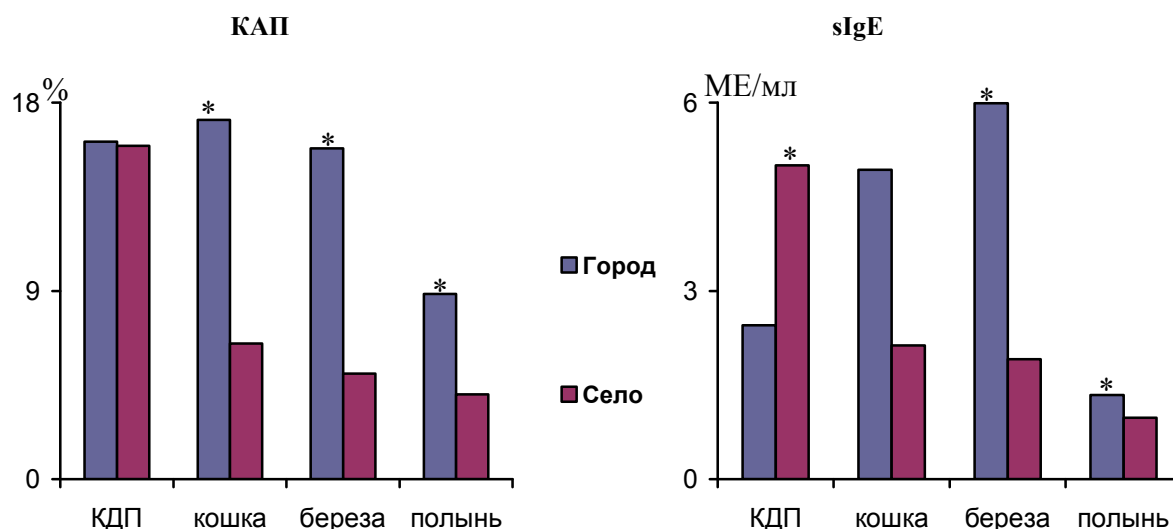


Рисунок 30. Среднее содержание sIgE к различным аллергенам и распространенность положительных результатов КАП у городских и сельских школьников с симптомами аллергического ринита

Примечание: * - $p < 0,05$ для города и сельской местности; КДП – кожные аллергопробы; sIgE – средний уровень IgE специфического к аллергенам

Средний уровень IgEs к основным аллергенам, определяющим сенсibilизацию у большей части школьников, был достоверно выше у мальчиков. Результаты представлены в таблице 74.

Таблица 74

Средний уровень IgE специфического у мальчиков и девочек с симптомами аллергического ринита

Аллергены	IgEs(МЕ/л) (М, n=228)	IgEs(МЕ/л) (Д, n=245)	p
КДП	4,35±1,24	3,66±0,99	0,05
Шерсть кошки	4,26±1,20	2,39±0,89	0,05
Пыльца березы	5,84±1,47	1,54±0,61	0,01
Пыльца полыни	1,24±0,65	1,03±0,45	0,82

Примечание: М-мальчики; Д-девочки; КДП - смесь клещей домашней пыли

4.3.5 Распространенность IgEs у детей с симптомами аллергического риноконъюнктивита

Аллергический риноконъюнктивит – типичное аллергическое заболевание с IgE опосредованным механизмом, обусловленное, как правило, воздействием пыльцы растений на слизистые ребенка. Для данной группы школьников характерен максимальный уровень распространенности маркеров атопии как в городе, так и в сельской местности, при этом наиболее высокая распространенность выявлена в городской популяции респондентов (Таблица 75).

Таблица 75

Распространенность специфического IgE у детей, имевших симптомы АРК по результатам анкетирования

Маркеры сенсibilизации	Т, % (n=77)	ТО, % (n=115)	OR	CI 95%	p
IgEs	46,75 (n=36)	40,0 (n=46)	1,32	0,71-2,46	0,35
IgEs+КАП	44,16 (n=34)	18,26 (n=21)	3,54	1,76-7,18	<0,00
IgEs и/или КАП	59,74 (n=46)	53,91 (n=62)	1,27	0,68-2,38	0,42

Примечание: Т - г.Томск; ТО –Томская область; IgEs – уровень IgEs \geq 0,35 МЕ/мл к 1 и более из исследуемых аллергенов; КАП- положительные кожные аллергопробы к 1 и более из исследуемых аллергенов

В том случае, когда сенсibilизация была определена только по результатам IgEs или как IgEs и/или положительных результатов КАП, различий в ее распространенности в городе и сельской местности выявлено не было. Распространенность положительных результатов КАП и сочетания их с положительным IgEs была достоверно выше у городских респондентов.

Основными причиннозначимыми аллергенами и в этой группе больных оказались шерсть кошки, пыльца березы и микст домашней пыли. При этом в городе зарегистрированы наиболее высокие уровни IgEs к пыльце березы и

шерсти кошки, у сельских школьников – к домашней пыли (Рисунок 31).

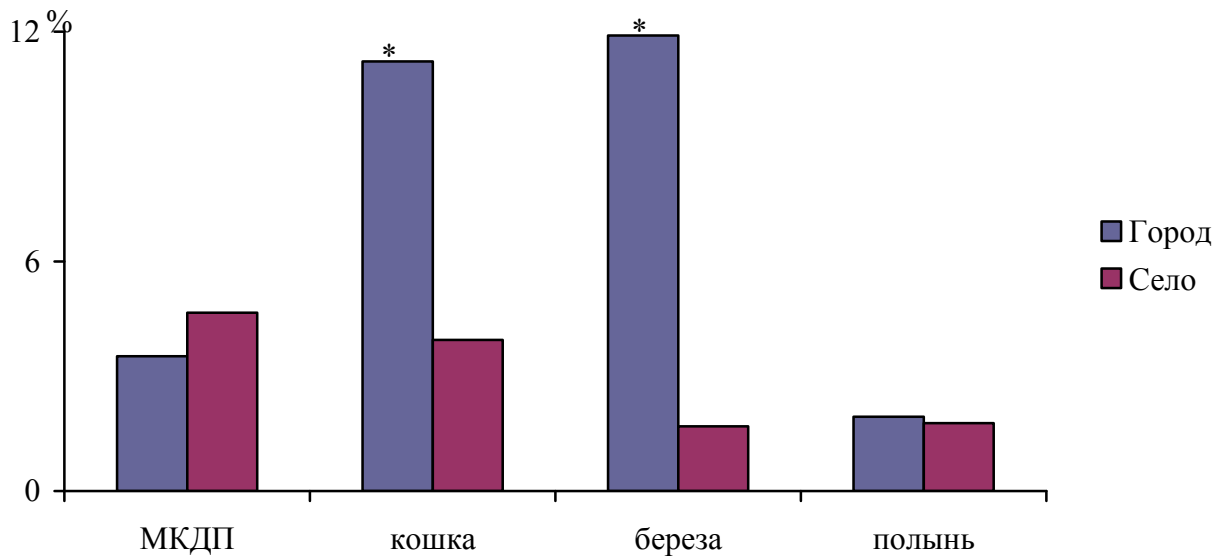


Рисунок 31. Средний уровень IgEs у детей с аллергическим риноконъюнктивитом в городе и в сельской местности

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении города и сельской местности

Вероятно, латентная сенсibilизация к шерсти кошки и домашней пыли у детей более раннего возраста является предиктором формирования аллергического риноконъюнктивита в старшем возрасте. При этом клиника заболевания обусловлена, как правило, пыльцевой сенсibilизацией.

4.3.6 Распространенность IgEs у детей с симптомами атопического дерматита

Распространенность IgEs при атопическом дерматите не различалась у городских и сельских жителей, при этом она была практически равна распространенности положительных результатов КАП. Однако результаты КАП достоверно чаще были положительными у городских школьников. У них же наблюдалась отчетливая тенденция к большей распространенности одновременно повышенного уровня IgEs и положительных результатов КАП (Таблица 76).

Таблица 76

Распространенность маркеров сенсibilизации у детей, имевших симптомы АД по результатам анкетирования

Маркеры сенсibilизации	Т, % (n=155)	ТО, % (n=147)	OR	CI 95%	p
IgEs	32,90 (n=51)	28,57 (n=42)	0,82	0,48-1,37	0,41
IgEs+КАП	27,06 (n=42)	18,36 (n=27)	1,65	0,92-2,96	0,07
IgEs и/или КАП	45,80 (n=71)	41,51 (n=61)	0,86	0,53-1,39	0,52

Примечание: Т - г.Томск; ТО –Томская область; IgEs – уровень IgEs \geq 0,35 МЕ/мл к 1 и более из исследуемых аллергенов; КАП - положительные кожные аллергопробы к 1 и более из исследуемых аллергенов

Аллергенами, которые наиболее часто верифицировались при атопическом дерматите, вне зависимости от метода диагностики были шерсть кошки, пыльца березы и полыни, микст клещей домашней пыли. При этом сохранялись и особенности сенсibilизации в городе и сельской местности, выявленные у детей других групп (Рисунок 32).

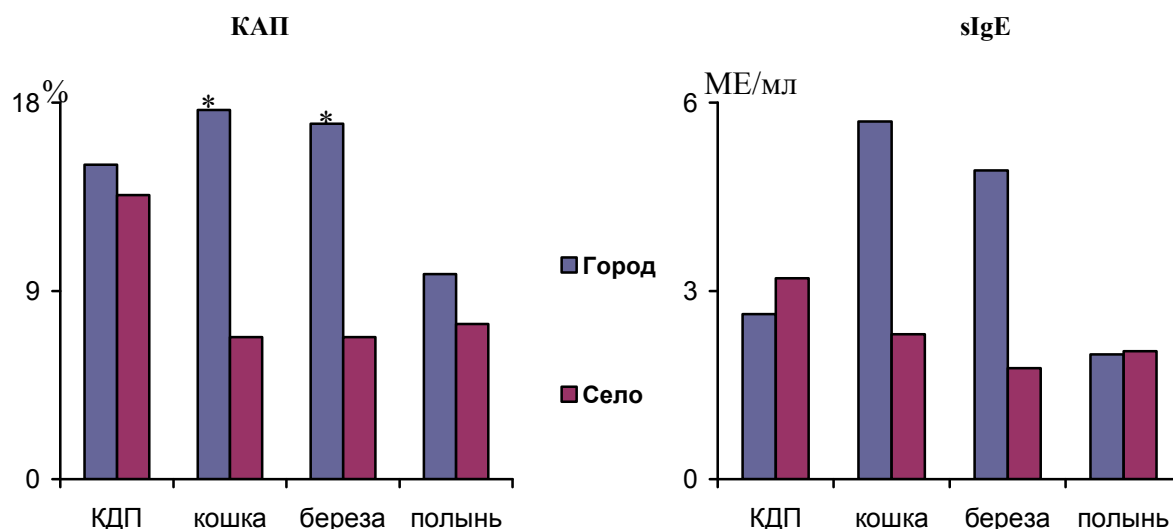


Рисунок 32. Среднее содержание IgEs к различным аллергенам и распространенность положительных КАП у городских и сельских школьников с симптомами атопического дерматита

Примечание: * $p < 0,001$ для города и сельской местности; sIgE – средний уровень IgE специфического к аллергенам

4.3.7 Распространенность маркеров сенсibilизации у детей с симптомами аллергических болезней в городе и сельской местности

С помощью КАП сенсibilизация выявлена у максимального числа детей в городе. Эти результаты совпали по распространенности с таким маркером атопии как «IgEs и/или положительные КАП». Использование определения IgEs в качестве единственного маркера имело несколько меньшее диагностическое значение, однако его распространенность достоверно не различалась с распространенностью положительных результатов КАП (Рисунок 33).

Таким образом, в городе КАП выявляют большую часть детей, имеющих сенсibilизацию.

В сельской популяции детей установлен несколько иной тип распределения маркеров атопии - так, распространенность повышенного IgEs достоверно не отличалась от распространенности положительных результатов КАП, однако доля детей, имевших одновременно оба маркера, составила от 18% до 21%

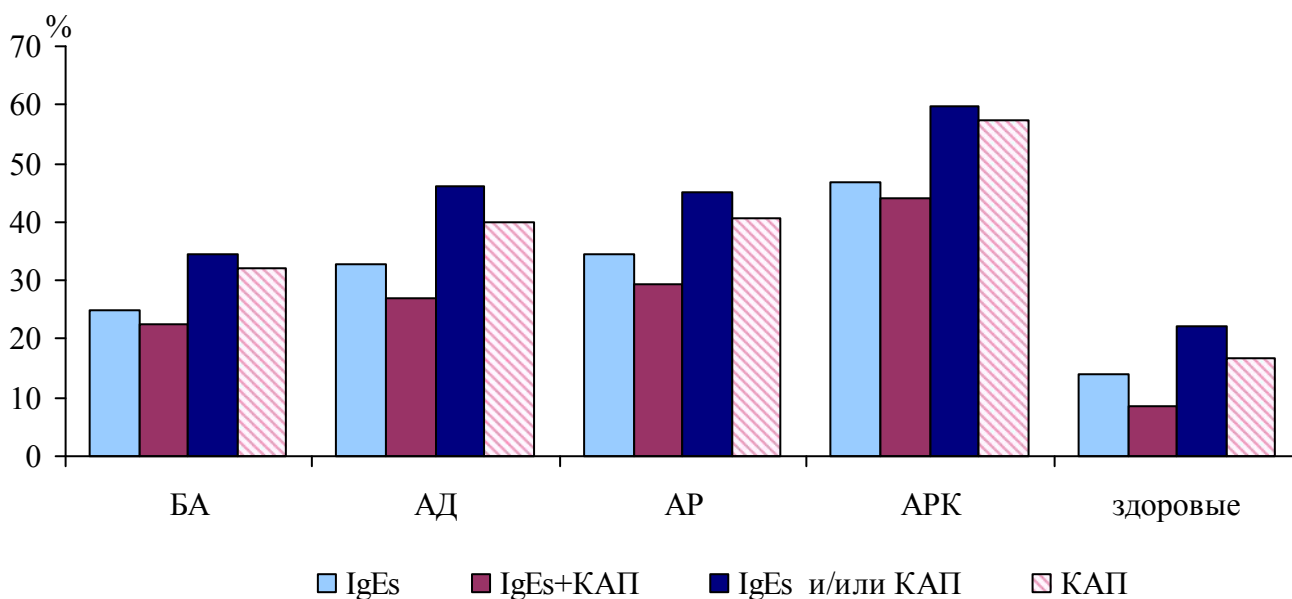


Рисунок 33. Распространенность маркеров сенсibilизации у городских школьников с различными проявлениями аллергических реакций

Примечание: IgEs – уровень $IgEs \geq 0,35$ МЕ/мл к 1 и более из исследуемых аллергенов; КАП-положительные кожные аллергопробы к 1 и более из исследуемых аллергенов; БА-бронхиальная астма; АД-атопический дерматит; АР-аллергический ринит; АРК-аллергический риноконъюнктивит

В случае верификации сенсibilизации с использованием критерия «положительные результаты КАП и/или IgEs» доля детей, имевших атопию в сельской местности, значительно увеличивалась и не различалась с таковой в городе (Рисунок 34). Данная особенность не позволяет нам использовать положительные результаты КАП в качестве единственного метода выявления сенсibilизации у сельских детей.

Средний уровень IgEs к исследуемым аллергенам также различался у детей города и сельской местности – в сельской местности максимальные показатели были установлены для антигена микста клеща домашней пыли вне зависимости от формы заболевания ($5,61 \pm 1,62$ МЕ/л при БА; $5,08 \pm 1,19$ МЕ/л при АР; $4,66 \pm 1,75$ МЕ/л при АРК; $3,02 \pm 1,04$ МЕ/л при АД).

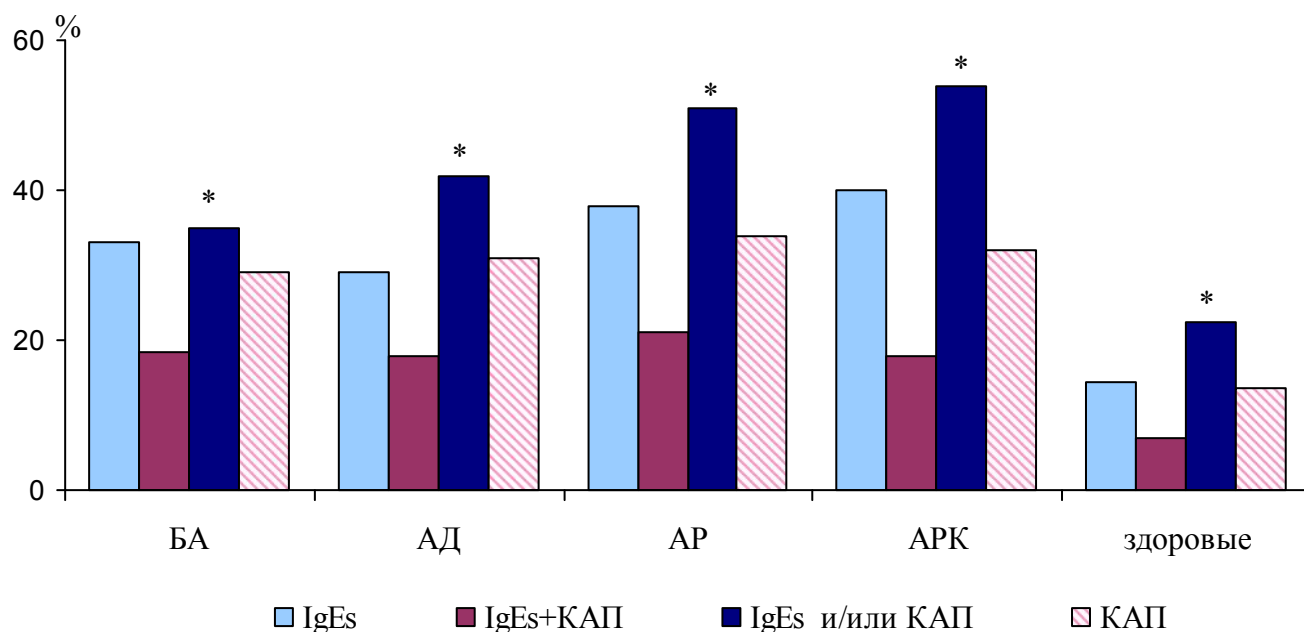


Рисунок 34. Распространенность маркеров сенсibilизации у сельских школьников с различными проявлениями аллергии

Примечание: * $p < 0,05$ для распространенности показателей сенсibilизации по результатам оценки IgEs и/или КАП и показателей распространенности КАП, IgEs и IgEs+КАП. IgEs – уровень $IgEs \geq 0,35$ МЕ/мл к 1 и более из исследуемых аллергенов; КАП- положительные кожные аллергопробы к 1 и более из исследуемых аллергенов; БА-бронхиальная астма; АД- атопический дерматит; АР-аллергический ринит; АРК- аллергический риноконъюнктивит

У городских школьников максимальное содержание IgEs к шерсти кошки выявлено при БА и АД ($6,56 \pm 2,1$ МЕ/л при БА; $4,94 \pm 1,37$ МЕ/л – АР; $11,22 \pm 3,74$ МЕ/л – АРК; $5,7 \pm 1,72$ МЕ/л – АД), а к антигену пыльцы березы - при АР и АРК (средний уровень IgEs к пыльцы березы составил $6,0 \pm 1,55$ МЕ/л и $12,19 \pm 3,35$ МЕ/л). Среднее содержание IgEs к различным аллергенам у детей города и сельской местности представлено на рисунке 35.

Таким образом, максимально высокий средний уровень IgEs выявлен у городских школьников с симптомами АРК к шерсти кошки и пыльце березы. Более низкий уровень IgEs к этим же аллергенам выявлен у школьников с АР и АД. У респондентов с симптомами БА высокий уровень IgEs установлен только для шерсти кошки.

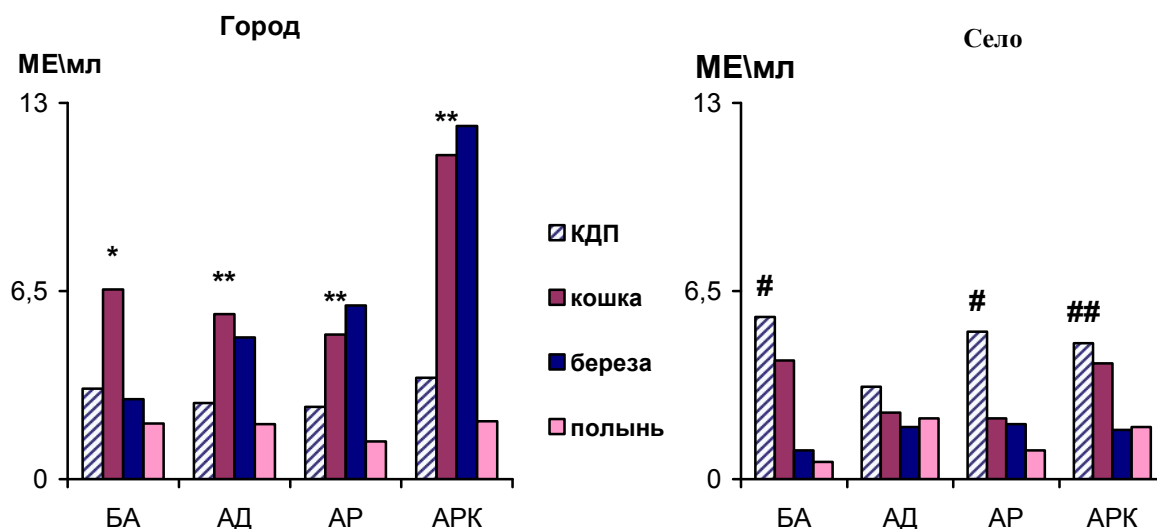


Рисунок 35. Средний уровень IgEs у школьников города и сельской местности при различных вариантах аллергического поражения

Примечание: * - $p < 0,05$ между уровнем IgEs к шерсти кошки и другими IgEs в городе; # - $p < 0,05$ между уровнем IgEs к клещу домашней пыли и другими IgEs в сельской местности ; ##- $p < 0,05$ между уровнем IgEs к кошке и пыльце березы в городешней пыли и другими IgEs в городе и сельской местности; БА-бронхиальная астма; АД-атопический дерматит; АР-аллергический ринит; АРК- аллергический риноконъюнктивит

Для сельских респондентов характерны более низкие средние уровни IgEs к изучаемым аллергенам. Вне зависимости от симптомов аллергии максимальный уровень IgEs зарегистрирован для клеща домашней пыли, даже в тех случаях, когда, казалось бы, ведущей должна быть пыльцевая аллергия – при аллергическом риноконъюнктивите.

Резюме

В данном исследовании положительные результаты КАП имели 20,4% детей, которые достоверно чаще выявлялись у жителей города в сравнении с сельскими школьниками. Латентная сенсibilизация установлена в 13,29% и 16,67% ($p < 0,05$) в селе и в городе соответственно. Положительные результаты КАП достоверно чаще имели мальчики, причем данная закономерность отмечена вне зависимости от того, какую нозологическую форму аллергического заболевания имели дети. Аллерген клещей домашней пыли обусловил более

половины всех случаев гиперчувствительности у сельских детей. В городе преобладала сенсibilизация к шерсти кошки, клещам домашней пыли и пыльце березы.

Распространенность риноконъюнктивита в сельской местности Томской области составила 11,47%, а в г. Томске – 8,77%, при этом доля детей с положительными результатами прик-тестов была значительно выше в городе (57,14%) в сравнении с селом (22,7%). Не установлена доминирующая роль пыльцевой сенсibilизации, т.е. в данном случае речь не идет о классической «сенной лихорадке» и ее симптомах. В нашем регионе наиболее распространенными аллергенами оказались шерсть кошки, МКДП и пыльца березы. Сенсibilизацию к аллергену кошки имел каждый третий ребенок, а к пыльце березы каждый четвертый из имеющих симптомы АРК в городе, тогда как в деревне к клещам домашней пыли – 12,27%, аллергену кошки – 7,36% и пыльце березы – 7,98%. Изолированная пыльцевая сенсibilизация встречалась относительно редко – у каждого двадцатого из имевших симптомы детей. Положительная ассоциация между риноконъюнктивитом и сенсibilизацией к круглогодичным аллергенам получена не только в нашем исследовании. Подобные результаты были описаны в Турции (Анкара), Китае (Пекин) и Рамаллахе (Палестина) [276, 442, 544].

Доля детей с симптомами ринита без конъюнктивита, имевших сенсibilизацию, была несколько ниже, чем при АРК. Распространенность результатов положительных прик-тестов при АР и АРК выше в городе, а в спектре аллергенов доминировали домашняя пыль, шерсть кошки и пыльца березы.

Доля положительных результатов КАП в популяции детей с АД составила в городской популяции 39,87% (61/153), в сельской – 28,39% (46/162) (OR-1,67; CI-1,02-2,75; $p=0,03$), при этом сенсibilизация к отдельным видам аллергенов (шерсти кошки, таракану, березе, миксту трав и амброзии) у городских школьников превышала таковую у сельских в 3-5 раз.

Результаты тестирования больных БА выявили тенденцию к большей распространенности положительных результатов КАП у жителей города в сравнении с сельскими детьми: 32,3% и 23,8% ($p=0,08$). Установлено преобладание положительных результатов КАП у мальчиков по сравнению с девочками 33,8% и 20,9% ($p=0,006$). Однако, у городских мальчиков и девочек, имевших симптомы БА, разницы не обнаружено, тогда как у их сельских сверстников эта разница оказалась достоверной - 30,3% и 18,5% ($p=0,04$). У представительниц женского пола распространенность сенсibilизации одинакова в городе и в деревне, тогда как у городских мальчиков она достоверно превышала показатели их сельских сверстников ($OR - 1,26$, $CI 95\% - 0,95- 1,61\%$, $p=0,05$).

В младшем школьном возрасте частота сенсibilизации у девочек и мальчиков не различалась, к подростковому возрасту - значительно уменьшалась у школьниц, тогда как у юношей возрастала и достигала достоверной разницы с девушками.

Изучение популяционных особенностей IgE показало, что у сельских школьников средний уровень был достоверно выше в сравнении с городскими и составил $221,56 \pm 16,21$ МЕ/мл и $179,74 \pm 23,29$ МЕ/мл соответственно, $p=0,03$. У детей без клинических проявлений АЗ в городе уровень IgE также достоверно ниже в сравнении с их сельскими сверстниками - $165,713 \pm 45,04$ МЕ/мл и $228,49 \pm 27,04$ МЕ/мл, $p=0,00018$.

Для IgE характерна возрастная динамика – уровень его у младших школьников был достоверно выше в сравнении с подростками ($p=0,01$). Распространенность IgE хорошо коррелировала с симптомами ($r=0,38$) и распространенностью положительных аллергопроб ($r=0,32$).

Анализ результатов IgE специфического у детей без симптомов аллергических болезней установил его повышенный уровень у 13,9% городских и 14,45% сельских респондентов ($p=0,86$). Распространенность IgEs достоверно превалировала у мальчиков.

У школьников с симптомами аллергического поражения дыхательных путей, слизистых, кожи распространенность IgEs составила 28,6% в городе и

31,4% в сельской местности ($p=0,34$); а наличие положительных КАП и/или IgEs – 37,97% и 40,05% соответственно. Установлены аллергены, определяющие сенсibilизацию более чем у 50% детей: шерсть кошки, домашняя пыль, пыльца березы и полыни. Повышенный уровень IgEs к другим пыльцевым и эпидермальным аллергенам имели от 10 до 20% школьников.

Важным является не только распространенность, но и уровень IgEs, который отражает выраженность сенсibilизации. В исследовании установлено, что среднее содержание IgEs к наиболее распространенным аллергенам - клещам домашней пыли и пыльце полыни - у школьников города достоверно выше в сравнении со школьниками сельской местности. Более высокие уровни IgEs были характерны для мальчиков в сравнении с девочками.

Таким образом, школьники мужского пола имели достоверно большую распространенность IgEs, положительных результатов КАП, тенденцию к более высокому IgE, что свидетельствует о генетической предрасположенности к атопии, которая сохраняется до пубертатного возраста.

Результаты исследования показали, что положительные результаты КАП чаще имеют городские школьники, распространенность sIgE сопоставима в городе и сельской местности. Это указывает на подавление аллергенспецифической кожной реактивности, на меньшую интенсивность синтеза IgEs в сельской местности, но не на снижение распространенности сенсibilизации. В этой связи параллельное использование КАП и sIgE в сельской местности для выявления аллергической сенсibilизации представляется весьма важным, поскольку позволяет выявить ее у большинства детей. В городе достаточным является использование положительных результатов КАП, поскольку этот метод выявляет большую часть сенсibilизированных детей.

Некоторое несоответствие результатов между общим IgE сыворотки, sIgE и наличием сенсibilизации по результатам положительных результатов КАП предполагает определенную степень независимости этих показателей.

Глава 5 Уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе в популяционном исследовании распространенности аллергических болезней у детей школьного возраста

В настоящее время к механизмам воспаления респираторного тракта отнесены окислительный и нитрозилирующий стресс, а к маркерам воспаления, в частности, - содержание метаболитов оксида азота в выдыхаемом воздухе (exNO). Современный метод оценки маркера безопасен для пациента, не инвазивен и не занимает много времени; кроме того, он является безболезненным, что немаловажно при обследовании детей. Минутная концентрация exNO может быть измерена при помощи хемилюминисцентного анализатора. Этот метод исследования прост, однако, дорог. Более доступным и экономически выгодным является исследование конденсата выдыхаемого воздуха, при помощи которого исследуются нитриты и нитраты, как наиболее стабильные метаболиты оксида азота, в определенной мере отражающие уровень его синтеза.

Наиболее распространенными для использования в оценке активности воспаления в дыхательных путях являются стабильные метаболиты NO, например, концентрация нитрит аниона, которая, как правило, выше у лиц с астмой, хотя уровень его у здоровых субъектов по данным разных авторов может варьировать от 3 до 88 ммоль/л [97, 110, 241, 248, 350, 357, 455]. Эти различия частично можно объяснить разными методами измерения, а также незначительным числом включенных в исследование пациентов. Кроме того, такие факторы, как возраст, пол, наличие атопии не всегда принимаются во внимание.

Повышение концентрации выдыхаемого оксида азота связывают с респираторными заболеваниями. Показано повышение уровня exNO у пациентов с астмой, аллергическим ринитом, хронической обструктивной болезнью легких, бронхоэктазами, легочным саркоидозом, фиброзирующим альвеолитом [50, 242]. Напротив, у больных с первичной цилиарной дискинезией и муковисцидозом зарегистрированы более низкие его уровни [242].

Отражает ли содержание exNO степень аллергического воспаления дыхательных путей, либо уровень его находится в зависимости от каких-либо других факторов – например, от степени атопии? Какова чувствительность и специфичность данного маркера при атопических заболеваниях? Возможно ли его использование в качестве скринингового метода? Эти вопросы на сегодняшний день остаются открытыми. Несмотря на многочисленные исследования уровня exNO, проведенные у больных с атопической астмой и другими аллергическими болезнями (экзема, аллергический ринит и астма), популяционных исследований данного маркера (метаболита) у детей проведено не было. Описаны особенности содержания exNO у детей в организованных коллективах, молодых людей, но, при этом, атопический дерматит и другие аллергические болезни во внимание не принимались [240, 244, 379, 459].

Изучение возможности использования измерений exNO в диагностике, контроле астмы и аллергических болезней настоятельно диктует необходимость исследования данного параметра на значительных выборках населения.

5.1 Анкетный опрос и формирование выборки для статистического исследования

В соответствии с протоколом исследования была проведена рандомизация, что позволило сформировать выборку респондентов для измерения уровня exNO (n=1493). Для проведения статистического анализа из общей базы были удалены данные, полученные от 281 респондента в связи с наличием на момент обследования факторов, способных повлиять на результаты: симптомы острых респираторных заболеваний (ОРЗ), наличие сверхвысоких или крайне низких значений exNO в дыхательном конденсате или нарушение техники выполнения теста. Основная выборка респондентов, для которых были применены критерии включения/исключения, составила 1212 человек. В качестве критериев включения в статистическое исследование уровня exNO в дыхательном конденсате у детей

были использованы стратифицирующие признаки, которые позволили сформировать 6 групп:

- здоровые дети (без атопии и любых респираторных симптомов), которые в рамках данного исследования были верифицированы, как ответившие отрицательно на вопросы (ISAAC) о наличии хрипов когда-либо, насморке или заложенном носе без признаков простуды или ОРЗ, зудящей сыпи в течение 6 месяцев;
- дети, имеющие бронхиальную астму (БА), были верифицированы при сочетанном положительном ответе на вопросы «За последние 12 месяцев у Вас были затрудненное хрипящее свистящее дыхание, свисты в грудной клетке?» и «У Вас когда-нибудь была бронхиальная астма?»;
- дети, имеющие аллергический ринит (АР): группа сформирована при наличии положительного ответа на вопросы «За последние 12 месяцев у Вас были чиханье, насморк, заложенный нос, когда у Вас не было простуды или ОРЗ?» и «Сопровождались ли эти симптомы зудом глаз и слезотечением?»;
- дети, имеющие атопический дерматит (АД), верифицированы при положительном ответе на вопросы «За последние 12 месяцев была ли у Вас зудящая сыпь?» и «Эта сыпь поражала ли локтевые сгибы, кожу под коленями, лодыжками, ягодицами, вокруг шеи, глаз, ушей?»;
- дети, имеющие сочетанные аллергические болезни: АД и АР, что было определено как положительный ответ (ISAAC) относительно сочетания дерматита, ринита/конъюнктивита и/или сенной лихорадки;
- дети, имеющие сочетанные аллергические болезни: БА и АД и АР, что было определено, как положительный ответ (ISAAC) относительно любого сочетания астмы, дерматита, ринита/конъюнктивита и/или сенной лихорадки.

Применение подобных критериев включения для проведения статистического исследования привело к исключению из общей базы ещё 54 респондентов, которые не отвечали ни одной из предложенных позиций.

Таким образом, выборка детей, имевших анамнестические и клинические данные (полученные в рамках соблюдения протокола исследования), результаты уровня exNO в дыхательном конденсате при отсутствии предполагаемых

факторов, способных повлиять на результаты исследования, составила 1158 человек, из которых мальчиков было 605 (52,24%), первоклассников 525 (45,33%), восьмиклассников – 633 (54,67%).

Согласно использованным критериям включения в статистическое исследование симптомы аллергических болезней распределились в изучаемой популяции следующим образом (Таблица 77).

Таблица 77

Характеристика изучаемой популяции

Группы	Изучаемая популяция n=1158		1 класс n=525		8 класс (n=633)	
	n	%	N	%	n	%
Все включенные в исследование						
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>
Здоровые	778	67,18	380	72,38	398	62,87
БА	66	5,70	21	4,00	45	7,10
АР	251	21,68	89	16,95	162	25,59
АД	24	2,07	12	2,28	12	1,89
АД+АР	27	2,33	18	3,42	9	1,42
БА+АД+АР	12	1,04	5	0,95	7	1,10
Мальчики, n=605						
Здоровые	419	69,37	209	74,11	210	65,21
БА	33	5,46	10	3,54	23	7,14
АР	126	20,69	47	16,31	79	24,53
АД	7	1,15	4	1,41	3	0,93
АД+АР	15	2,48	11	3,90	4	1,24
БА+АД+АР	5	0,82	2	0,70	3	0,93
Всего	605	100	283	100	322	100
Девочки, n=553						
Здоровые	350	63,40	170	70,53	188	60,45
БА	34	5,97	12	4,56	22	7,07
АР	125	22,64	42	17,42	83	26,68
АД	17	3,25	8	3,31	9	2,89
АД+АР	13	2,35	7	2,90	5	1,60
БА+АД+АР	7	1,26	3	1,24	4	1,28
Всего	553	100	242	100	311	100

Примечание: БА – бронхиальная астма, АД – атопический дерматит, АР – аллергический ринит

Так, у 5,7% участников исследования установлены симптомы астмы, у 21,7% - аллергического ринита, у 2,1% - атопического дерматита и у 3,4% - сочетанная аллергическая патология.

Проведенный статистический анализ выявил достоверную отрицательную зависимость показателей уровня exNO от возраста: у первоклассников его содержание в дыхательном конденсате было в два раза выше, чем у восьмиклассников и это характерно как для популяции в целом, так и для здоровых девочек и для мальчиков в отдельности (Рисунок 36).

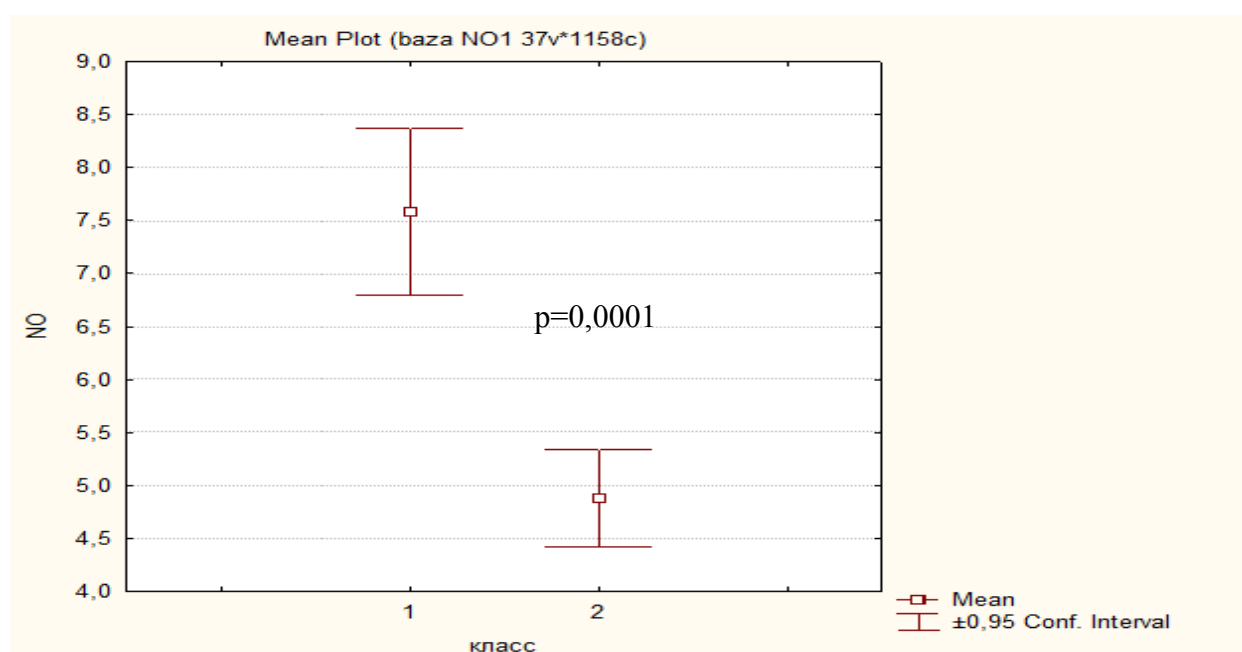


Рисунок 36. Содержание NO в конденсате выдыхаемого воздуха у детей первых и восьмых классов

Примечание: 1-первоклассники; 2-восьмиклассники

У детей, имевших аллергические заболевания, достоверная связь с возрастом не была обнаружена, за исключением респондентов с аллергическим ринитом. При этом максимальные значения exNO отмечены у мальчиков – первоклассников, имевших проявления AP, и у восьмиклассников с симптомами АД (Таблица 78).

Выявлена также достоверная ассоциация показателя exNO с полом: у здоровых мальчиков он был выше по сравнению с девочками ($6,8 \pm 0,35$ ммоль/л и $5,4 \pm 0,28$ ммоль/л $p=0,02$) (Рисунок 37) .

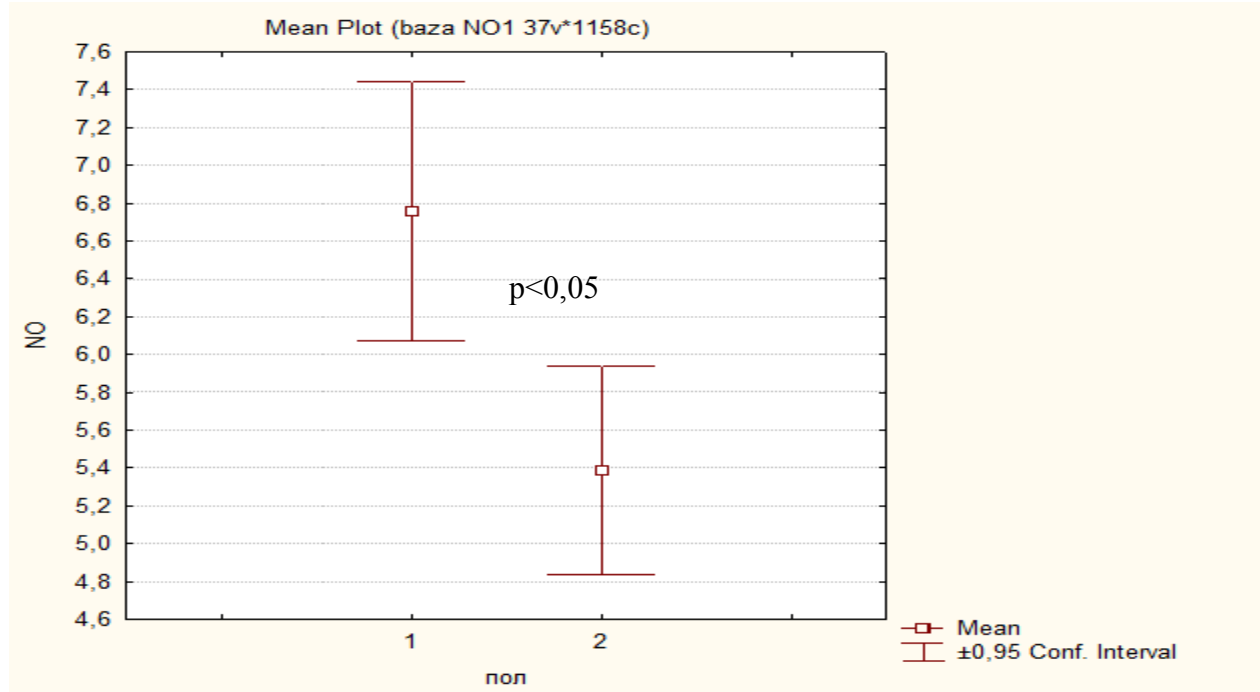


Рисунок 37. Содержание NO в конденсате выдыхаемого воздуха у мальчиков и девочек

Примечание: 1 – мальчики; 2 – девочки.

Повышение уровня exNO установлено только у респондентов мужского пола, имевших симптомы АД, однако, различия не достигли достоверности. Относительно низкое содержание exNO выявлено у детей с сочетанием астмы, аллергического ринита и дерматита одновременно – $2,78 \pm 0,64$ ммоль/л. Нами не установлено различия уровня нитрит аниона у детей, имевших симптомы бронхиальной астмы, от такового у здоровых школьников (Таблица 78).

Содержание exNO в изучаемой популяции детей

Страты	Изучаемая популяция (n=1158, 100%)		1 класс (n=525, 45,33%)		8 класс (n=633, 54,67%)	
	mean	St.err	mean	St.err	mean	St.err
Все включенные в исследование						
Здоровые	6,26	0,09	7,71	0,13	4,89*	0,12
БА	5,06	0,29	6,09	0,50	4,58	0,35
АР	6,07	0,15	8,02	0,26	5,00*	0,19
АД	6,07	0,47	5,62	0,64	6,52	0,64
АД+АР	5,96	0,45	7,04	0,54	3,79	0,72
БА+АД+АР	2,78	0,64	3,40	0,91	2,33	0,79
Мальчики, n=605						
Здоровые	6,82	0,12	8,20	0,68	5,25*	0,45
БА	6,56	0,41	7,96	3,69	5,66	1,29
АР	7,10	0,22	10,57	1,59	4,90*	0,75
АД	10,18	0,79	7,08	2,88	14,32	9,95
АД+АР	6,61	0,58	7,74	3,09	3,50	0,84
БА+АД+АР	2,46	0,91	3,40	1,67	1,83	0,82
Девочки, n=553						
Здоровые	5,76**	0,13	7,14	0,69	4,48*	0,39
БА	3,77	0,41	4,39	1,19	3,45	0,64
АР	5,12	0,22	5,04**	0,69	5,10	0,58
АД	4,38**	0,55	4,89	1,97	3,92**	1,24
АД+АР	5,14	0,64	5,94	1,27	4,01	1,65
БА+АД+АР	3,01	0,79	3,40	1,47	2,71	0,98

Примечание: * – статистически значимое различие $p < 0,05$ между первоклассниками и восьмиклассниками; ** – статистически значимое различие $p < 0,05$ между мальчиками и девочками; БА – бронхиальная астма, АД – атопический дерматит, АР – аллергический ринит

Для проведения более подробного анализа exNO были выделены группы детей с симптомами и без симптомов бронхиальной астмы. В этих группах

проанализированы результаты exNO в зависимости от ответов вопросника ISAAC. Полученные результаты представлены в таблице 79.

Таблица 79

Содержание exNO в группах детей с симптомами и без симптомов БА

Вопросы ISAAC	А (%)	В	С	р
Свистящее дыхание когда-либо	21,6	6,21 (5,74-6,67)	4,71 (3,39-6,04)	0,10
Свистящее дыхание за последние 12 мес.	9,78	4,71 (3,39-6,04)	8,61 (4,05-13,17)	0,02
Ограничение речи	12,41	4,32 (2,93-5,70)	6,65 (1,68-11,62)	0,24
Диагноз БА	3,81	6,16 (5,70-6,61)	4,22 (2,63-5,80)	0,24
Нарушение физической активности	10,13	6,16 (5,69-6,63)	5,01 (3,80-6,21)	0,21
Сухой кашель ночью	12,02	6,20 (5,72-6,68)	5,39 (4,16-6,62)	0,29

Примечание: А- распространенность симптомов; В- содержание exNO при отсутствии симптомов; С - содержание exNO при наличии симптомов

Установлено, что дети, положительно ответившие на вопрос о наличии свистящих хрипов за последние 12 месяцев, имели достоверно более высокие показатели exNO ($p < 0,02$). Тенденция к более высоким показателям exNO зафиксирована также у школьников, имевших симптом «ограничение речи во время приступа», который характеризовал более тяжелое течение. Однако, достоверные различия с контролем были достигнуты только у мальчиков старших классов с БА. При этом распространенность данного симптома в изучаемой популяции составила от 0,0% (у школьников младших классов) до 1,61% (Таблица 80).

Не выявлено взаимосвязи уровня exNO с диагнозом БА, нарушением физической активности и сухим кашлем по ночам.

Проанализировано содержание NO у детей с симптомами других аллергических заболеваний: аллергического ринита и атопического дерматита. Достоверной разницы изучаемого показателя в группах с наличием симптомов и без них обнаружено не было (Таблица 81).

Таблица 80

Содержание exNO в группах детей различного возраста и пола с симптомами и без симптомов БА

Вопросы ISAAC	A (%)	B	C	p
1	2	3	4	5
Мальчики 1й класс				
Свистящее дыхание когда-либо	4,26	8,57 (7,37-9,77)	7,20 (0,37-14,02)	0,64
Свистящее дыхание за последние 12 мес.	4,26	7,20 (2,56-16,56)	9,56 (0,37-14,02)	0,60
Ограничение речи	0,00	7,20 (0,37-14,02)	0	
БА	1,42	8,55 (7,36-9,74)	5,83 (3,10-14,77)	0,59
Нарушение физической активности	1,06	8,40 (7,21-9,60)	12,47(4,62-29,56)	0,49
Сухой кашель ночью	6,03	8,52 (7,30-9,75)	8,24 (3,19-13,28)	0,91
Девочки 1й класс				
Свистящее дыхание когда-либо	5,81	6,64(5,58-7,70)	4,18(2,08-6,28)	0,26
Свистящее дыхание за последние 12 мес.	5,81	4,18(0,82-16,86)	8,02(2,08-6,28)	0,22
Ограничение речи	0,83	3,40 (1,24-5,56)	4,65(3,13-6,18)	0,61
БА	1,24	6,49(5,47-7,51)	6,55(1,74-11,73)	0,99
Нарушение физической активности	1,66	6,52 (5,48-7,57)	5,97(2,85-11,73)	0,89
Сухой кашель ночью	6,22	6,52(5,45-7,60)	5,87(3,61-8,13)	0,76
Девочки 8й класс				
Свистящее дыхание когда-либо	8,36	4,64(4,03-5,25)	3,34(2,19-4,49)	0,21

Продолжение таблицы 80				
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
Свистящее дыхание за последние 12 мес.	8,36	3,34(3,13-6,46)	4,79(2,19-4,49)	0,49
Ограничение речи	1,61	3,11(1,93-4,30)	4,29(0,63-10,34)	0,42
БА	2,57	4,57(3,99-5,16)	2,81(0,93-4,70)	0,34
Нарушение физической активности	12,86	4,55(3,92-5,17)	4,41(3,10-5,72)	0,87
Сухой кашель ночью	14,47	4,74(4,09-5,40)	3,52(2,57-4,47)	0,14
Мальчики 8й класс				
Свистящее дыхание когда-либо	8,07	5,22(4,46-5,99)	5,22(2,82-7,62)	1,00
Свистящее дыхание за последние 12 мес.	8,07	4,79(3,87-5,71)	5,22(2,82-7,62)	0,67
Ограничение речи	0,93	4,35 (2,32-6,37)	11,91 (3,40-24,50)	0,03
БА	2,17	5,27(4,52-6,02)	3,90(1,36-6,43)	0,59
Нарушение физической активности	9,01	5,24(4,47-6,01)	4,92(2,55-7,29)	0,80
Сухой кашель ночью	10,87	5,13(4,38-5,88)	6,19(3,39-9,00)	0,37

Примечание: **A**- распространенность симптомов; **B** - содержание exNO при отсутствии симптомов; **C** - содержание exNO при наличии симптомов; БА-бронхиальная астма

Таблица 81

Содержание eхNO в группах детей с симптомами и без симптомов аллергических болезней

Вопросы ISAAC	А(%)	В	С	р
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
Мальчики 1й класс				
Ринит когда-либо	25	8,24 (6,93-9,55)	9,83(7,03-12,64)	0,29
Ринит за последние 12 мес.	21,27	9,23 (7,35-11,11)	9,97(7,2-12,74)	0,94
Риноконъюнктивит за последние 12 мес.	5,21	10,46 (7,12-13,8)	7,05 (2,55-11,55)	0,41
Диагноз: ринит	7,02	15,57(0,93-30,21)	6,93 (0,21-13,65)	0,58
Зудящая сыпь когда-либо	11,32	8,67 (7,45-9,88)	7,08 (2,65-11,50)	0,52
Зудящая сыпь за последние 12 мес.	7,24	7,81(3,45-12,17)	7,08(2,65-11,50)	0,45
Типичная локализация	4,87	8,2 (2,78-13,62)	7,40 (0,08-14,88)	0,56
Диагноз: экзема, АД	8,6	8,7 (3,6-13,8)	9,51 (3,29-15,73)	0,41
Девочки 1й класс				
Ринит когда-либо	26,47	6,89(5,64-8,13)	5,26 (4,06-6,45)	0,20
Ринит за последние 12 мес.	22,33	5,12 (4,02-6,22)	5,17 (3,99-6,35)	0,36
Риноконъюнктивит за последние 12 мес.	5,18	5,15 (3,95-6,35)	6,10 (1,18-19,78)	0,59
Диагноз: ринит	7,14	6,52 (5,44-7,59)	8,15 (3,53-12,77)	0,53
Зудящая сыпь когда-либо	13,25	6,64 (5,56-7,72)	5,05 (2,92-7,19)	0,42
Зудящая сыпь за последние 12 мес.	7,61	4,24 (3,42-5,06)	5,05 (2,92 -7,19)	0,86
Типичная локализация	5,65	4,07(2,41-5,73)	5,69 (2,77 - 8,60)	0,48
Диагноз: экзема, АД	8,87	6,60 (5,55-7,65)	5,29 (1,35 -9,23)	0,55
Мальчики 8 й класс				
Ринит когда-либо	40,37	5,52 (4,65-6,39)	4,78 (3,39 - 6,17)	0,38
Ринит за последние 12 мес.	29,62	4,21 (3,72 - 4,7)	4,78 (3,39 -6,17)	0,65
Риноконъюнктивит за последние 12 мес.	9,88	4,05 (2,82-5,27)	6,18 (2,94-9,41)	0,15
Диагноз: ринит	2,25	5,36 (4,62 - 6,11)	3,31 (0,05 - 6,57)	0,60
Зудящая сыпь когда-либо	4,41	5,29 (4,56 - 6,02)	6,25 (0,87 -13,36)	0,65
Зудящая сыпь за последние 12 мес.	2,49	5,31 (4,71-5,91)	6,25 (0,87 -13,36)	0,63
Типичная локализация	1,21	7,61 (6,16 -21,38)	4,20 (3,16 -5,24)	0,62
Диагноз: экзема, АД	2,41	5,40 (4,64-6,15)	2,79 (1,31 -4,26)	0,25

<i>Продолжение таблицы 81</i>				
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
Девочки 8й класс				
Ринит когда-либо	44,57	4,38 (3,70 - 5,06)	4,94(3,88 -5,99)	0,38
Ринит за последние 12 мес.	34,4	4,37 (2,78-5,96)	4,94 (3,88- 5,99)	0,55
Риноконъюнктивит за последние 12 мес.	12,58	4,92 (3,59 - 6,24)	4,84 (2,96- 6,72)	0,95
Диагноз: ринит	2,18	4,45 (3,92- 4,99)	4,79 (0,52- 9,07)	0,86
Зудящая сыпь когда-либо	7,06	4,60 (4,00- 5,19)	3,68 (2,05- 5,31)	0,46
Зудящая сыпь за последние 12 мес.	4,66	4,35 (3,08-5,62)	3,68 (2,05- 5,31)	0,72
Типичная локализация	2,18	3,73 (1,93- 5,52)	3,59 (0,96- 8,14)	0,94
Диагноз: экзема, АД	2,95	4,49 (3,92- 5,06)	6,40 (1,24 -11,55)	0,27

Примечание: **А**- распространенность симптомов; **В**- содержание exNO при отсутствии симптомов; **С** - содержание exNO при наличии симптомов; АД – атопический дерматит

5.2 Чувствительность и специфичность

Для выяснения диагностической специфичности и диагностической чувствительности определения нитритов в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ), а также оценки этого показателя в качестве предиктора развития БА, пациенты исследуемой группы были стратифицированы согласно исходному уровню нитритов в КВВ. Определение диагностической чувствительности и диагностической специфичности шкал нитритов в КВВ, как биологического маркера БА, в когорте обследованных детей проводилось на основании сравнения результатов с данными, полученными в результате анкетирования [31].

Для расчета коэффициентов прогностического значения уровня нитритов в КВВ как биологического маркера БА, используя методы параметрической статистики, дети были стратифицированы в зависимости от наличия симптомов БА (диагноз БА; симптомы БА за последние 12 месяцев; имевшие одновременно как диагноз БА, так и симптомы за последние 12 месяцев; дети, имевшие более двух признаков, касающихся поражения органов дыхания, указанных в анкете) и по исходному уровню нитритов в КВВ [240, 332, 459]. Применив к полученным

данным методы непараметрической статистики, провели расчет коэффициентов прогностического значения уровня нитритов в КВВ.

Тест, характеризующийся высокой специфичностью, как правило, не относит здоровых к категории больных. Он нужен для подтверждения заболевания, наличие которого предположено на основе других данных. В нашем исследовании максимальная специфичность (диагноз БА; симптомы БА за последние 12 месяцев; имевшие одновременно диагноз БА и симптомы за последние 12 месяцев; имевшие более 2х признаков поражения органов дыхания, указанных в анкете) достигает 100% в интервале 10-19ммоль/л, а максимальная чувствительность достигнута в интервале 1,6-3,2ммоль/л, что свидетельствует о том, что данный биологический маркер не является скрининговым, но может использоваться в качестве критерия тяжести и мониторинга эффективности терапии БА (Рисунок 38).

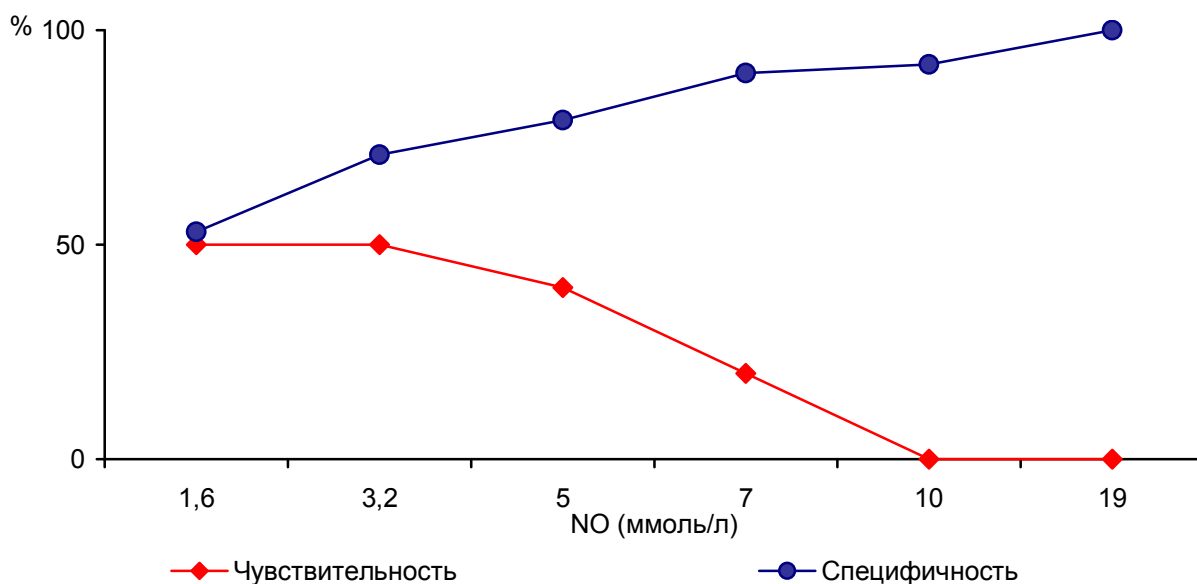


Рисунок 38. Чувствительность и специфичность exNO в дыхательном конденсате у школьников, имеющих симптомы бронхиальной астмы

Резюме

Выявлена достоверная отрицательная зависимость показателей уровня exNO от возраста: у первоклассников его содержание в дыхательном конденсате было в два раза выше, чем у восьмиклассников, и это характерно как для популяции в целом, так и для здоровых девочек и для мальчиков в отдельности.

У детей, имевших аллергические заболевания, достоверная связь с возрастом не была обнаружена, за исключением респондентов с аллергическим ринитом. Максимальные значения exNO выявлены у мальчиков – первоклассников, имевших проявления AP, и у восьмиклассников с симптомами АД.

Выявлена достоверная ассоциация показателя exNO с полом: у здоровых мальчиков он был выше по сравнению с девочками (6,8+0,35 ммоль/л и 5,4+0,28 ммоль/л $p=0,02$).

Установлено, что дети, положительно ответившие на вопрос о наличии свистящих хрипов за последние 12 месяцев, имели достоверно более высокие показатели exNO ($p<0,02$). Тенденция к более высоким показателям exNO зафиксирована также у школьников, имевших симптом «ограничение речи во время приступа», который характеризовал более тяжелое течение.

Установлено, что биологический маркер – exNO - не является скрининговым, но может быть использован в качестве критерия тяжести и мониторинга эффективности терапии БА

Выписка из истории болезни от 05.11.2010 года

Больная А. 13 лет, больна бронхиальной астмой в течение 5 лет. Первый эпизод бронхообструкции у девочки зафиксирован в 2005 году в возрасте 8 лет на фоне ОРЗ. В том же году установлен диагноз астмы. Первоначально степень тяжести астмы была оценена как легкая. Пациентка получала терапию кромоглициевой кислотой - Интал, GSK, 20 мг в сутки. На фоне проводимой терапии, в течение 2 лет симптомы БА сохранялись. У девочки, на фоне ОРЗ и/или физической нагрузки, периодически возникала одышка, удушье,

дистанционные хрипы. В 2007 году (при следующей плановой госпитализации) бронхиальная астма была расценена как среднетяжелая, а в качестве базисного препарата был назначен беклометазона дипропионат - Бекотид, 400 мкг в сутки. В связи с тяжелым материальным положением, невозможностью купить препарат, базисную терапию девочка только в периоды обострения. На фоне неадекватной терапии симптомы заболевания (одышка, удушье, дистанционные хрипы) возникали до 2 – 3 раз в неделю, для купирования которых использовали аминофиллин - Эуфиллин, 50 мг. По данным медицинской карты амбулаторного больного (форма 112) среднетяжелые обострения БА возникали 3 - 4 раза в год. В течение 2008 года девочка трижды была госпитализирована в специализированное отделение ОГУЗ «ОДБ» в связи с обострением БА.

Последняя госпитализация по поводу среднетяжёлого обострения - в декабре 2010 года. При поступлении в стационар: состояние средней степени тяжести, самочувствие страдает в меньшей степени, сознание ясное. Кожные покровы обычной окраски, чистые, умеренной влажности. Тургор и эластичность сохранены. Отмечается легкий периорбитальный цианоз. Слизистые полости рта, конъюнктивы чистые, блестящие, умеренно влажные. Частота дыхательных движений до 30 раз в минуту. При дыхании слышны дистанционные хрипы, отмечалось участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры. Перкуторно над легкими звук был коробочный, одинаковый на симметричных участках. При аускультации выслушивались сухие высокие хрипы над всей областью лёгочной поверхности. После кашля тональность и интенсивность хрипов не изменялась. Тоны сердца были слегка приглушены, имелась тенденция к тахикардии (частота сердечных сокращений 100 раз в минуту). ПСВ при поступлении 100 л/мин (50% от должного), после ингаляции вентолина через спейсер (200 мкг) прирост ПСВ составил 20%.

Живот обычной формы, мягкий, безболезненный. Печень не выступала из под края реберной дуги, край ровный, при пальпации безболезненный. Селезенка не пальпировалась. Кишечник пальпировался в виде эластичного тяжа, не урчал.

Область почек неизменена, пальпация была безболезненна. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Физиологические оправления в норме.

Анамнез жизни

Девочка от третьей беременности, протекавшей с угрозой прерывания в первом триместре, по поводу чего мать была госпитализирована в стационар. Роды в сроке гестации 40 недель, путем кесаревого сечения. При рождении оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. К груди приложена через 12 часов. Период новорожденности протекал без особенностей. Из роддома выписана на 8 сутки (в связи с состоянием здоровья матери). До 6 месяцев девочка наблюдалась у врача невролога по поводу перинатальной энцефалопатии, получала лечебный массаж и физиотерапевтические процедуры. С рождения находилась на искусственном вскармливании адаптированными молочными смесями. На фоне расширения питания – введения прикормов - появились симптомы атопического диатеза (покраснение и шелушение щек), которые купировались в возрасте 2 лет 6 месяцев.

Атопический статус

Кожное аллергологическое тестирование, проведенное неоднократно в 2005, 2006, 2009 гг., показало наличие сенсibilизация к бытовым (клещ домашней пыли) и эпидермальным (шерсть кошки) аллергенам. Уровень общего IgE в сыворотке крови (от 11.09.2006 г.) составил 800 МЕ/мл.

Объективно (на момент включения в исследование 06.11.2010)

Общее состояние удовлетворительное, самочувствие не страдает, положение активное, сознание ясное. Кожные покровы слегка смуглые, умеренно влажные. Слизистые полости рта, конъюнктивы - влажные, чистые. Носовое дыхание свободное. Периферические лимфоузлы пальпируются единичные подчелюстные, переднее- и заднешейные, безболезненные, неспаянные с

окружающими тканями и между собой. Костно-мышечная система без видимых деформаций, движения в суставах в полном объеме.

Грудная клетка цилиндрическая, ЧД - 20 в минуту, выдох несколько удлинен. Пальпация грудной клетки безболезненна. Перкуторный звук с коробочным оттенком, одинаковый над симметричными участками легких. При аускультации - дыхание жесткое, выдох удлинен, единичные сухие высокие хрипы по всем полям легких.

При осмотре области сердца видимых патологических изменений нет. Число сердечных сокращений 80 в минуту, соответствует пульсу. Тоны сердца громкие, ритмичные, систолический шум функционального характера в т.Боткина. Артериальное давление 110/70 мм. рт. ст., одинаковое на обеих руках.

При пальпации живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Пузырные симптомы отрицательные. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Дизурических явлений нет.

Пикфлоуметрия

На момент осмотра ПСВ 200 л/мин, обратимость после ингаляции вентолина -200 мкг через спейсер - составила 12%; суточная лабильность бронхов в течение последней недели более 15%.

Спирография

ОФВ1 – 65,5%, ПСВ – 72% от должных значений. Тест с метахолином положительный – РС20 - 0,0625 мг/мл.

ОАК - эозинофилы 7%.

IgE общий – 1020 МЕ/мл

IgE специфический - клещ домашней пыли – 12,3 МЕ/мл

шерсть кошки - 0,95 МЕ/мл

Нитриты дыхательного конденсата (от 15.09.2004г.) 22,30 ммоль/л

Диагноз:

Основной: Бронхиальная астма, персистирующая, средней степени тяжести, обострение средней степени.

Поливалентная сенсibilизация. Вентиляционная недостаточность II степени по обструктивному типу.

Пациентке назначено лечение:

Салметерол+Флутиказон «Серетид» 125/25 мкг х 2 раза в сутки (через спейсер);

Сальбутамол «Вентолин» в дозе 100 мкг (через спейсер в режиме «по требованию»).

Через 12 недель после назначения базисной противовоспалительной терапии:

Жалобы: на момент осмотра отсутствуют. В течение последнего месяца симптомы появлялись после физической нагрузки, для купирования которых однократно использовали бронхолитики короткого действия. Назначенное лечение получает в полном объёме.

Объективно: состояние удовлетворительное, самочувствие не страдает. Кожные покровы без патологических высыпаний, умеренной влажности. Слизистые чистые, умеренно влажные. Аускультативно: дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца громкие, ясные, ритмичные, систолический функциональный шум. Живот мягкий, безболезненный, физиологические опавления в норме.

Пикфлоуметрия: ПСВ на момент осмотра 200 л/мин, лабильность бронхов в течение последней недели не превышает 10%.

Спирометрия: ОФВ1 90,3%, ФЖЁЛ 93,10% от должных величин, РС20 в метахолиновом тесте 4,0 мг/мл.

Нитриты дыхательного конденсата 10,20 ммоль/л

Через 24 недели от начала использования базисной терапии:

Жалобы: на момент осмотра нет. У девочки зафиксирован однократный эпизод тяжести в грудной клетке после быстрой езды на велосипеде. Симптомы были купированы ингаляцией сальбутамола. Обострений за время наблюдения не зафиксировано. Потребность в бронхолитиках короткого действия в течение последнего месяца отсутствует. Лечение получает в полном объёме.

Объективно: состояние удовлетворительное, самочувствие не страдает. Кожные покровы чистые, умеренной влажности. Слизистые чистые. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца громкие, ритмичные, систолический функциональный шум сохраняется. Живот мягкий, безболезненный, физиологические опрвления в норме.

Пикфлоуметрия: ПСВ на момент осмотра 220 л/мин, лабильность бронхов в течение последней недели не превышает 5%.

Спирометрия: ОФВ1 100,2%, ФЖЁЛ 101,6% от должных величин, РС20 в метахолиновом тесте 16,0 мг/мл (что является вариантом нормы).

Нитриты дыхательного конденсата 4,13 ммоль/л

Таким образом, приведённый клинический пример подтвердил, что биологический маркер – exNO - может быть использован в качестве критерия тяжести и мониторинга эффективности лечения БА

Глава 6 Сравнительный анализ факторов риска формирования аллергических болезней при реализации гигиенической гипотезы

Сложность этиопатогенеза аллергических заболеваний, включающего, как минимум, взаимодействие трех основных компонентов (иммунологического, воспалительного, нейрогенного), а также влияние факторов внешней среды (аллергены, возраст, климатические особенности и т.д.), позволяют отнести их к мультифакториальной патологии. В настоящее время идентифицировано более восьмидесяти генов-кандидатов атопии [15, 89, 421], список которых постоянно пополняется.

Выделяют несколько групп генов-кандидатов, которые могут быть важны в развитии атопии и связанных с ней заболеваний: 1) гены факторов антигенного распознавания и гуморального иммунного ответа (*IL4, IL5, IL13, HLA-DR, TCRA* и т. д.); 2) гены метаболизма медиаторов воспаления и сопутствующих факторов (*LTC4S, PAFAH, NOS3* и т. д.); 3) гены рецепторов цитокинов и медиаторов воспаления (*IL4RA, HTR2A, ABRB2, FCER1B* и т. д.); 4) гены факторов транскрипции (*STAT6, JAK1, JAK3, NFYB* и т. д.); 5) другие гены (*GSTM1, GSTT1, CYP2E1, NAT2, SLC11A1* и т. д.).

Цитокинам принадлежит ключевая роль в регуляции воспаления, поскольку они обеспечивают полярность иммунного ответа (Th1/Th2), участвуют в процессах торможения апоптоза иммунокомпетентных клеток, образования новых эозинофилов. Провоспалительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-5) обуславливают дифференцировку CD4 Т-лимфоцитов в Th2 клетки, подавляя развитие хелперов первого порядка, обеспечивают пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, эозинофилов, способствуют продукции IgE, стимулируют хемотаксис эффекторных клеток в очаг воспаления. Повышенный уровень интерлейкинов регистрируют при астме, атопическом дерматите и других аллергических заболеваниях. Важным является факт позитивной корреляции уровня ИЛ-4 и ИЛ-5 с активностью воспаления в дыхательных путях, степенью

неспецифической реактивности бронхов и изменений функции лёгких, тяжестью болезни [128, 507].

С целью оценки вклада генетических и негенетических факторов (городского и сельского образа жизни) в развитие атопических болезней проведен анализ уровня ИЛ-4 и исследованы полиморфизмы гена *IL4* (*C-589T*, *G/C 3'UTR*) и его рецептора *IL4RA* (*Q551R* и *150V*). Полученные результаты сопоставлены между собой, клиническими и лабораторными данными.

6.1 Характеристика популяции

Согласно протоколу (Рисунок 7), сформированы следующие группы: 1 - дети, имевшие симптомы аллергических болезней (астма, дерматит, аллергический ринит), - городские жители; 2 - дети, имевшие симптомы аллергических болезней, - сельские жители; 3 - условно здоровые пациенты (группа контроля) - городские жители (группа 3А) и сельские жители (группа 3Б). В этих группах дополнительно определен уровень ИЛ-4 и полиморфизмы генов *IL4(C-589T*, *G/C 3'UTR)*, *IL4RA (Q551R* и *150V)*. Общее количество детей, включённых в данный этап, - 211 человек (104 мальчика и 107 девочек).

Средний возраст пациентов составил $10,38 \pm 0,11$ лет, при этом различий по данному параметру между городскими и сельскими детьми не установлено. Распределение пациентов по полу внутри исследуемых групп было сопоставимым ($p > 0,05$) (Таблица 82). Отсутствие статистических различий по таким параметрам, как пол и возраст, свидетельствовало об однородности сформированных групп, что позволило проводить сравнительный анализ данных пациентов.

Характеристика популяции детей, включенных в исследование

Группа пациентов	Город n=96	Село n=115
Девочки	50 (52,1%)	57(49,6%)
Средний возраст	10,30±0,89	10,48±0,56
БА ¹	22	26
АД ¹	18	24
АР ¹	34	36
Группа контроля	22	29
IgE	32,8%	40,6%
КАП	22,4%	18,7%
IgEs	26,6%	28,5%
ИЛ-4	30,6%	33,8%
Ср. уровень IgE общего (МЕ /мл)	179,8±21,6	221,56±32,2

Примечание: IgE - доля детей, имевших уровень IgE>100 МЕ /мл; КАП - доля детей, имевших папулу >1мм к одному и более исследуемых аллергенов; IgEs - доля детей, имевших уровень IgEs>0,35 МЕ /мл к одному и более исследуемых аллергенов; ИЛ-4 - доля детей, имевших уровень ИЛ-4>3 пг/мл;¹ - количество детей с симптомами заболевания.

Группа 1(жители города)***Бронхиальная астма***

На момент включения в исследование все пациенты, страдавшие астмой, имели неконтролируемое течение болезни. Уровень контроля по данным АСТ - теста составил 18,56±0,19 балла. Основные причины отсутствия контроля БА были обусловлены недостаточным объёмом фармакотерапии (237±2,36 мкг по бекламетазону дипропионату, n=17), нерегулярным применением противовоспалительных средств пациентами или полным отсутствием какого - либо базисного лечения астмы (n=13). Различий по уровню контроля (балл АСТ - теста) у пациентов, получавших противоастматическое лечение и не использовавших регулярной базисной терапии, не установлено. Лёгкая персистирующая астма в исследуемой группе зарегистрирована у 41% (n=9)

пациентов, среднетяжёлая - у 54,55% (n=12), тяжёлая - у 4,55% (n=1) больных, включённых в исследование. Большинство пациентов, страдавших лёгкой БА, не использовали базисного лечения, а больные среднетяжёлой и тяжёлой астмой получали низкий, несоответствующий степени тяжести объём фармакотерапии.

Средняя частота дневных симптомов у детей, страдавших БА, составила $1,86 \pm 0,28$ раза в неделю, при этом частота ночных симптомов не превышала одного эпизода в течение последних 7 дней. Количество эпизодов применения β_2 -агонистов короткого действия в среднем было менее двух эпизодов в этом же временном интервале. У большинства детей, вошедших в данную группу, отмечалось незначительное ограничение физической активности и нарушение сна. Обострения астмы были редкими (не более двух в год), характеризовались сезонностью. Показатели пикфлоуметрии в 55% случаев соответствовали «зеленой зоне» (ПСВ более 80% от должных величин).

Атопический дерматит

Включены 18 пациентов с атопическим дерматитом в возрасте от 6 лет 1 месяца до 14 лет (средний возраст - $9,83 \pm 0,48$ лет), из них детей, больных легким АД, - 55,56% (n=10), 33,34% (n=6) - среднетяжелым и 11,12% (n=2) - тяжелым АД. Среди пациентов преобладали мальчики - 55,56% (n=10). К моменту включения в исследование средняя длительность заболевания составила $8,59 \pm 0,7$ лет.

Средний балл индекса SCORAD среди больных АД составил $39,09 \pm 2,76$ баллов. Клиническое обследование выявило преобладание лихеноидной и эритематозно-сквамозной форм АД. Присоединение вторичной пиогенной инфекции кожи, подтвержденной бактериологическим исследованием, отмечалось у одного пациента.

Высокий уровень IgE в сыворотке крови зарегистрирован у всех пациентов. Значимых различий уровня IgE у детей в зависимости от степени тяжести, пола, возраста и валентности сенсibilизации не выявлено, но отмечено достоверно большее значение этого показателя у пациентов с АД по сравнению с детьми группы контроля ($p < 0,05$).

Как правило, до включения в исследование пациенты не получали адекватного степени тяжести базисного лечения, терапия характеризовалась как симптоматическая и эпизодическая. Анализ использования СКС показал, что достоверно большее количество курсов системных стероидов ($1,73 \pm 0,14$ курсов в год) зарегистрировано у больных с тяжелым АД ($p=0,05$).

Аллергический ринит

В данную группу включены 34 пациента с аллергическим ринитом, средний возраст составил $10,83 \pm 0,58$ лет, мальчики - 52,95% ($n=18$). К моменту включения в исследование средняя длительность заболевания составила $3,39 \pm 0,41$ лет. Форма и степень тяжести болезни оценивались в соответствии с рекомендациями Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA), 2008 [104]. Выделяли интермиттирующий (симптомы <4 дней в неделю или <4 недель) и персистирующий (симптомы >4 дней в неделю или >4 недель) характер течения; легкую и умеренную/тяжелую тяжесть болезни.

Наличие легкого интермиттирующего ринита зарегистрировано у 8,83% ($n=3$) пациентов, легкого персистирующего – у 64,71% ($n=22$), среднетяжелого/тяжелого – у 26,74% ($n=9$).

При анализе особенностей течения АР выявлено, что у большинства детей (55%) симптомы ринита возникали периодически, 15% пациентов отмечали наличие постоянного АР, 30% исследованных указывали на сезонный характер возникновения симптомов ринита.

Первые проявления аллергического ринита у пациентов данной группы зарегистрированы в возрасте $6,43 \pm 0,70$ года. От времени появления первых симптомов до регистрации диагноза АР в среднем проходило более двух лет.

Большинство пациентов данной группы (60%) связывали дебют РКС с началом поллинозиса, у 6,7% провоцирующим моментом было пребывание в запыленном помещении.

На момент включения средний уровень общего IgE у больных АР составил $337,25 \pm 121,9$ МЕ/мл. Анализ результатов кожного алерготестирования показал,

что в группе детей с АР наиболее часто наблюдалась сенсibilизация к аллергенам смеси трав, пыльце березы, полыни и КДП.

Группа 2 (жители села)

Бронхиальная астма

Пациенты, страдавшие астмой – сельские жители - также имели неконтролируемое течение БА. Уровень контроля болезни по данным АСТ - теста составил $19,37 \pm 0,21$ балла, что не имело значимых статистических отличий от аналогичного параметра при сравнении с группой детей, жителей города. Отсутствие контроля астмы в данном случае можно объяснить недостаточным объёмом фармакотерапии ($196 \pm 3,34$ мкг по бекламетазону дипропионату, $n=28$), нерегулярным лечением или отсутствием базисного препарата ($n=5$). Уровень контроля (балл АСТ - теста) у пациентов, в зависимости от наличия или отсутствия терапии, статистически не различался. Распределение пациентов, включённых в исследование, по степени тяжести было сопоставимым с группой 1: лёгкая персистирующая астма - 46,16% ($n=12$), среднетяжёлая - 42,31% ($n=11$), тяжёлая астма - 12,43% ($n=3$). Большинство пациентов, страдавших лёгкой БА, не получали базисное лечение, при этом больные среднетяжёлой и тяжёлой астмой (в большинстве случаев получающие противовоспалительную терапию) использовали несоответствующий степени тяжести объём лечения.

Все пациенты, учитывая неконтролируемое течение, имели клинические проявления, характерные для БА. Так, например, средняя частота дневных симптомов у детей, включённых в данную группу, составила $1,47 \pm 0,31$ раза в неделю, при этом частота ночных симптомов не превышала одного эпизода в течение последних 7 дней. Количество эпизодов применения β_2 -агонистов короткого действия в среднем составило $1,82 \pm 0,21$ раза в этом же временном интервале. У большинства детей, вошедших в данную группу, отмечалось умеренное ограничение физической активности. Обострения астмы были редкими (не более двух в год), характеризовались сезонностью. Показатели

пикфлоуметрии в 62% случаев соответствовали «зеленой зоне» (ПСВ более 80% от должных величин).

Атопический дерматит

В данную группу вошли 24 пациента с атопическим дерматитом в возрасте от 6 лет 1 месяца до 14 лет (средний возраст - $10,03 \pm 0,57$ лет), из них 58,34% (n=14) детей, больных легким АД, 33,34% (n=8) - среднетяжелым и 6,46% (n=2) - тяжелым АД. Среди пациентов преобладали мальчики - 54,17% (n=13). К моменту включения в исследование средняя длительность заболевания составила $8,02 \pm 0,34$ лет. Распределение пациентов, включённых в исследование, по степени тяжести было сопоставимым с группой городских детей. Средний балл индекса SCORAD среди больных АД составил $39,09 \pm 2,76$ баллов. Клиническое обследование выявило лихеноидную форму у 58,34% (n=14) детей, эритематозно-сквамозную у 41,66% (n=10).

Большинство пациентов, страдавших лёгким АД, получали симптоматическое лечение, больные среднетяжёлым и тяжёлым АД в большинстве случаев использовали несоответствующий степени тяжести объём лечения. У всех пациентов, помимо клинических проявлений, характерных для АД, зафиксирован высокий уровень общего IgE в сыворотке крови. Значимых различий уровня IgE в зависимости от степени тяжести, пола, возраста и валентности сенсibilизации не выявлено.

Манифестация АД зарегистрирована на фоне нарушений в питании (несвоевременное введение прикормов, употребление продуктов с высокой сенсibilизирующей активностью, перевод на искусственное вскармливание).

Аллергический ринит

В данную группу включены 36 пациентов с аллергическим ринитом, средний возраст составил $9,87 \pm 0,65$ лет, мальчики - 58,34% (n=21). К моменту включения в исследование средняя длительность заболевания составила $3,03 \pm 0,68$ года.

Первые проявления аллергического ринита у пациентов данной группы зарегистрированы в возрасте $5,82 \pm 0,54$ лет. От времени появления первых симптомов до регистрации диагноза АР в среднем проходило более двух лет.

При анализе особенностей течения АР установлено, что более трети обследованных (36,7%) отмечали сезонный характер возникновения АР, на периодически появляющиеся симптомы ринита указали 46,6% исследованных, и 16,7% пациентов отмечали наличие постоянных симптомов ринита.

Анализ частоты обострений АР показал, что при тяжелом течении болезни количество эпизодов, сопровождающихся выраженной заложенностью носа, ринореей, зудом было не менее 5 раз в год. Среднегодовая частота госпитализаций также преобладала у пациентов с тяжелым АР в сравнении с подгруппой детей, страдающих легкими проявлениями болезни ($1,5 \pm 0,50$ и $0,83 \pm 0,17$ в год соответственно).

В структуре сенсibilизации у детей преобладала сенсibilизация к аллергенам смеси трав, пыльце березы и КДП.

Ни один из пациентов до включения в исследование не получал адекватную степени тяжести базисную терапию (недооценка степени тяжести, отсутствие квалифицированной аллергологической помощи в отдаленных районах области, финансовые трудности, стероидофобия и др.). Однако пациентам с тяжелым АР для купирования симптомов РКС назначались короткие курсы СКС.

В исследование не включали пациентов, имевших признаки инфекционного или вирусного воспаления (отделяемое из носа гнойного характера, повышение температуры, симптомы интоксикации).

Наследственный анамнез и сопутствующая патология

Наследственный атопический анамнез зарегистрирован у 91,74% детей, страдавших аллергическими болезнями (для анализа использованы данные всех детей города и сельской местности - $n=160$), при этом 25,69% пациентов имели отягощённость только по БА, 12,84% по АР, 7,34% - по АД. Более чем у половины детей (53,21%) зарегистрирована сочетанная атопия в анамнезе. При этом наследственность по линии матери выявлена у 37,61% пациентов, 22,94%

детей имели отягощенность по линии отца, и 39,45% обследованных указывали на наличие атопии в анамнезе у обоих родителей.

Среди пациентов, страдавших АБ и имевших отягощенность по аллергическим заболеваниям со стороны матери, очевидным было преобладание мальчиков - 68,29%. У детей, имевших отягощенность по обеим родственным линиям (по линии матери и по линии отца), зарегистрирован более ранний дебют АБ - $3,9 \pm 0,62$ года в сравнении с детьми, имевшими атопию только по материнской линии ($4,8 \pm 0,58$ лет) или только у отца и его прямых родственников ($5,1 \pm 0,87$ лет). Более поздняя манифестация АБ ($6,9 \pm 0,83$ лет) зарегистрирована в случае отсутствия указания на атопию в анамнезе ($p < 0,05$ по сравнению с пациентами с отягощённым аллергоанамнезом по обеим родительским линиям). Статистически значимых различий в зависимости от варианта отягощённости аллергологического анамнеза при сравнении групп пациентов города и сельской местности, не установлено.

Анализ частоты ОРЗ (по данным анамнеза) показал, что на первом году жизни вирусные респираторные инфекции более 4 раз в год перенесли 44,95% детей, включённых в исследование, при этом первые эпизоды бронхообструкции, связанные с данным фактором, были зарегистрированы у 51,38% больных БА.

Анализ сопутствующей патологии показал, что 10,63% ($n=17$) пациентов имели пролапс митрального клапана, 18,75% ($n=30$) - хронический гастродуоденит, 8,3% ($n=13$) - избыточную массу тела, 24,38% ($n=39$) - хроническую патологию ЛОР - органов, 13,75% ($n=22$) – вегетососудистую дистонию, 2,49% ($n=4$) - инфекцию мочевыводящих путей; гельминтоз или паразитарную инвазию (простейшие) - 13,75% ($n=22$).

Вся сопутствующая патология (на момент включения) расценена как клинически не значимая и, по мнению исследователя, не была способна повлиять на результаты проводимого исследования.

Группа контроля

Контрольную группу составили 51 практически здоровых детей аналогичного возраста, проживающих в г. Томске и Томской области.

Распределение участников по гендерному признаку внутри группы было сопоставимым (мальчики 46,00%; девочки - 54,00%) . В данную группу включены дети, не страдавшие БА, другими атопическими заболеваниями (ринит, дерматит, экзема), не имевшие в анамнезе эпизодов ангионевротического отёка, признаков атопического диатеза (в раннем возрасте). Критериями включения в группу контроля служило также отсутствие острых и обострения хронических заболеваний в течение трех месяцев, предшествующих процедуре обследования.

6.2 Анализ уровня ИЛ-4 у детей с аллергическими болезнями в городе и сельской местности

Первоначально проведено сравнение среднего уровня ИЛ-4 у детей различного пола и возраста, результаты представлены в таблице 83. Показано, что уровень ИЛ-4 у больных АЗ не был связан с полом и возрастом ($p > 0,05$), что позволило проводить дальнейшую математическую обработку результатов без учета данных критериев.

Таблица 83

Содержание ИЛ-4 у детей различного возраста и пола, включенных в исследование

Характеристики популяции		ИЛ-4 (пг/мл)	p
Возраст	7-8 лет (n=99)	4,67±1,24	p> 0,05
	13-14 лет (n=112)	5,12±1,46	
Пол	Мальчики (n=104)	5,42±1,82	p> 0,05
	Девочки (n=107)	4,91±1,54	

Примечание: результат сравнения соответствующих выборок с помощью критерия Колмогорова-Смирнова

Анализ уровня ИЛ-4 в сыворотке крови пациентов показал, что у больных данный параметр достоверно выше значений группы контроля, однако, при этом в городе и в сельской местности ($p < 0,05$) показатели не различались - Рисунок 39. Не различались показатели и у детей с различными формами аллергических

болезней ($p < 0,05$). Более высокий (в сравнении с контролем) уровень ИЛ-4, вероятно, связан с формированием Th2 профиля иммунного ответа. Эти данные согласуются с результатами многих исследований, опубликованных как в России, так и за рубежом [120, 189, 191].

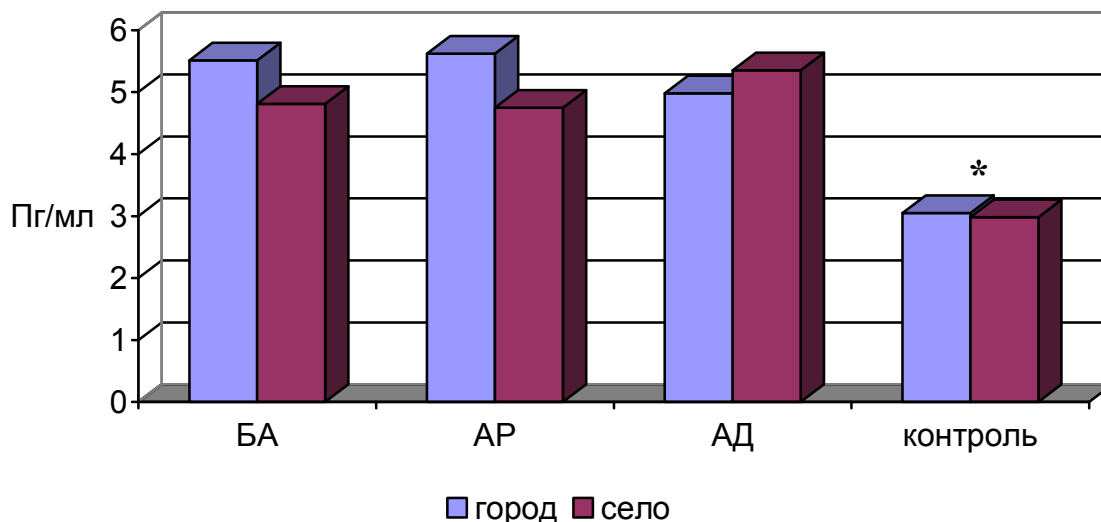


Рисунок 39. Уровень ИЛ-4 в сыворотке крови у больных БА, АР, АД в сравнении с контролем

Примечание: * - при сравнении БА, АД, АР с группой контроля $p=0,019$; $p=0,027$; $p=0,021$ в городе. * - при сравнении БА, АД, АР с группой контроля $p=0,031$; $p=0,025$; $p=0,029$ в селе. При сравнении БА в городе с группой БА в селе $p=0,13$; при сравнении АР в городе с АР в селе $p=0,24$; при сравнении АД в городе с АД в селе $p=0,18$. БА-бронхиальная астма; АР-аллергический ринит; АД-атопический дерматит

Не было выявлено статистически значимых корреляций между степенью тяжести АЗ и концентрацией ИЛ-4 в сыворотке крови как у детей в городе, так и в сельской местности.

Известно, что ИЛ-4 стимулирует IgE ответ. Продукция ИЛ-4 ассоциировалась с уровнем IgE общего ($p=0,023$). При исследовании взаимосвязи уровня ИЛ-4 со степенью выраженности сенсibilизации, оцененной по уровню IgEs для каждого из изучаемых аллергенов в отдельности, получены результаты, представленные в таблице (Таблица 84). Выявлена достоверная корреляция показателей ИЛ-4 и IgEs к аллергенам домашней пыли и шерсти кошки. Для аллергенов березы и полыни подобной взаимосвязи не установлено, что вероятно, связано с меньшей

распространенностью данных аллергенов, сезонным их характером и более низким уровнем IgEs у обследованных пациентов.

Таблица 84

Корреляция содержания ИЛ-4 с уровнем IgE специфического и общего у детей, имевших аллергические заболевания, в городе и сельской местности

IgEs (МЕ/мл)	ИЛ-4 (Пг/мл)					
	Группа 1(n=96)		Группа 2(n=115)		Группа 3 (n=51)	
	R	p	R	p	R	p
IgEs смесь клещей домашней пыли	0,34	0,00	0,32	0,00	0,11	0,51
IgEs кошка	0,41	0,00	0,36	0,00	0,18	0,21
IgEs береза	0,26	0,23	0,24	0,12	0,16	0,23
IgEs полынь	0,21	0,07	0,23	0,16	0,18	0,21
IgEобщий	0,34	0,00	0,40	0,00	0,16	0,32

Примечание: Группа 1 - дети, имевшие аллергические заболевания, жители города; Группа 2 - дети, имевшие аллергические заболевания, жители сельской местности; Группа 3 - дети, не имеющие аллергических заболеваний. R - коэффициент корреляции Спирмена, p-достоверность коэффициента корреляции.

Подобные результаты вполне соответствуют природе данного цитокина, синтез которого контролируется генетически, но стимулируется внешними факторами.

6.3 Ассоциация полиморфизмов гена IL4(C589T, G/C 3'UTR) и его рецептора IL4RA (Q551R и 150V) с аллергическими болезнями и их патогенетическими признаками у детей города и сельской местности

В связи со значительной ролью ИЛ-4 в патогенезе АЗ и доказанным его генетическим контролем, проведена оценка ассоциации полиморфизма гена IL-4 (C589T, G/C 3'UTR) и его рецептора IL4RA(Q551R и 150V), кодирующих

продукцию ИЛ-4, с биологическими маркерами атопии: положительными кожными аллергопробами, повышенным уровнем IgE общего и IgEs, концентрацией ИЛ-4. Полиморфизмы гена *IL-4* (*C-589T*, *G/C 3'UTR*) расположены в регуляторных областях, где, не влияя на структуру белка, они могут существенно изменять уровень экспрессии гена и, тем самым, служить основой формирования патологического фенотипа. Полиморфизмы гена рецептора *IL4RA* (*Q551R* и *150V*) расположены в кодирующих областях и способны влиять на структуру белка.

Для изучения вклада полиморфизмов гена *IL4(C589T, G/C 3'UTR)* и его рецептора *IL4RA(Q551R и 150V)* в формирование атопии и АЗ оценивали распределение генотипов в выборках детей с различными аллергическими болезнями, проживающих в городе и сельской местности.

Установлено, что частота полиморфных вариантов генов *IL4* и его рецептора не различалась у городских и сельских жителей (Таблица 85).

Не зарегистрировано различий в распространенности изучаемых полиморфизмов у детей с различными нозологическими формами аллергических болезней и в сравнении с группой контроля ($p > 0,05$), что позволило нам дальнейший анализ проводить без учета места жительства и формы заболевания.

Исходя из цели настоящего исследования, были рассмотрены ассоциации между полиморфными вариантами генов *IL-4(C589T, G/C 3'UTR)*, *IL4RA(Q551R и 150V)*, уровнем и распространенностью IgEs, ИЛ-4, КИТ.

Результаты однофакторного дисперсионного анализа не показали значимых различий между средними значениями показателей IgEs и ИЛ-4 и полиморфизмами *IL4(C589T, G/C 3'UTR)* и *IL4RA(Q551R и 150V)*. Допуская наличие сложных корреляционных взаимоотношений между биологическими маркерами АБ и полиморфизмом *IL4(C589T, G/C 3'UTR)* и *IL4RA(Q551R и 150V)*, показатели IgEs и ИЛ-4 были предварительно прологарифмированы для нормализации распределений, после чего вновь проведено сравнение средних величин в группах с разными сочетаниями полиморфизмов с помощью многофакторного дисперсионного анализа. Однако подобный анализ также не

выявил статистически значимой связи исследуемых полиморфизмов с уровнем биологических маркеров атопии.

Таблица 85

Распределение генотипов и аллелей полиморфных вариантов *C589T*, *G/C 3'UTR* гена *IL4* и *Q551R*, *I50V* гена *IL4RA* у детей города и сельской местности

Ген, полиморфизм	Генотипы	Город,% n=97	Село,% n=108	P
<i>IL4</i> <i>C589T</i>	<i>CC</i>	49,0	59,4	p ₁ 0,541
	<i>CT</i>	40,4	31,3	
	<i>TT</i>	10,6	9,3	
Мутантный аллель	<i>C</i>	0,69	0,75	p ₂ 0,416
«Дикий» аллель	<i>T</i>	0,31	0,25	
<i>IL4</i> <i>G/C 3'UTR</i>	<i>GG</i>	46,8	46,9	p ₁ 0,905
	<i>GC</i>	44,7	42,2	
	<i>CC</i>	8,5	10,9	
Мутантный аллель	<i>G</i>	0,69	0,68	p ₂ 0,967
«Дикий» аллель	<i>C</i>	0,31	0,32	
<i>IL4RA</i> <i>Q551R</i>	<i>QQ</i>	68,1	71,9	p ₁ 0,348
	<i>QR</i>	31,9	25,0	
	<i>RR</i>	0,0	3,1	
Мутантный аллель	<i>R</i>	0,16	0,156	p ₂ 0,903
«Дикий» аллель	<i>Q</i>	0,84	0,844	
<i>IL4RA</i> <i>I50V</i>	<i>II</i>	19,14	17,9	p ₁ 0,418
	<i>IV</i>	63,8	59,0	
	<i>W</i>	17,06	16,1	
Мутантный аллель	<i>V</i>	0,49	0,68	p ₂ 0,221
«Дикий» аллель	<i>I</i>	0,51	0,45	

Примечание: p₁ - при сравнении частот генотипов, p₂- при сравнении частот аллелей

В случае анализа взаимосвязи распространенности признака (повышенный уровень ИЛ-4 или IgEs) и генетической изменчивости *IL-4* (*C589T*, *G/C 3'UTR*) и *IL-4RA*(*Q551R* и *150V*), установлены положительные корреляции (Таблица 86, 87).

Таблица 86

Распространенность сочетаний генотипов по полиморфизмам *I50V Q551R(IL-4RA)* у детей с нормальным и повышенным уровнем ИЛ-4

Сочетание генотипов	<i>IIQQ</i>	<i>II(QR+RR)</i>	<i>IVQQ</i>	<i>IV(QR+RR)</i>	<i>VVQQ</i>	<i>VV(QR+RR)</i>
ИЛ-4«+» n=85	0,292	0,099	0,394	0,119	0,048	0,048
ИЛ-4«-» пг/мл n=41	0,180	0,132	0,285	0,191	0,122	0,091
р	0,013					

Примечание: ИЛ-4«+»-доля детей, имевших уровень ИЛ-4>3,0 пг/мл; ИЛ-4«-» -доля детей, имевших уровень ИЛ-4<3,0 пг/мл.

Таблица 87

Распространенность сочетаний генотипов по полиморфизмам *I50V Q551R(IL-4RA)* у детей с различным уровнем IgEs

Сочетание генотипов	<i>IIQQ</i>	<i>II(QR+RR)</i>	<i>IVQQ</i>	<i>IV(QR+RR)</i>	<i>VVQQ</i>	<i>VV(QR+RR)</i>
*IgEs≥0,35 n=76	0,398	0,121	0,200	0,131	0	0,140
**IgEs≤0,35 n=44	0,091	0,235	0,349	0,217	0,089	0
р	0,03					

Примечание: *- IgEs≥0,35 МЕ/мл для одного и более исследуемых аллергенов.** IgEs≤0,35 МЕ/мл – для всех исследуемых аллергенов.

Корреляций между генетической изменчивостью генов *IL-4* (*C589T*, *G/C 3'UTR*) и *IL-4RA*(*Q551R* и *150V*) и распространенностью позитивных КПТ не обнаружено.

Установлено, что сочетание IV-QQ и II-QQ полиморфных вариантов гена *IL4RA(Q551R* и *150V)* статистически значимо ассоциировано с распространенностью ИЛ-4 ($p < 0,05$), распространенность IgEs связана с доминирующим сочетанием *II-QQ* ($p < 0,05$), тогда как для распространенности КАП подобной взаимосвязи не обнаружено ($p > 0,05$).

Резюме

Модель формирования и развития аллергических болезней включает, как минимум, два этапа: индукцию (начало) или фазу сенсibilизации и фазу формирования симптомов или прогрессирование. Факторы, способствующие развитию первого этапа, который, по сути, представляет "происхождение аллергических болезней", отличаются от факторов, которые позже способствуют появлению и развитию симптомов. В моделях на животных эти две фазы легко отличить. Генетические особенности обуславливают гиперпродукцию ИЛ-4, который имеет важное значение в начальной фазе. Среди факторов, влияющих в младенчестве, основными являются ранняя сенсibilизация аллергенами и респираторно-синцитиальный вирус (RSV). Совокупность особенностей внешней среды и генетической предрасположенности способствуют развитию иммунного воспаления слизистой бронхов, что приводит к увеличению бронхиальной реактивности. Склонность детей продуцировать аллергенспецифические и вируспецифические антитела класса Е еще более способствует данному процессу и нарушению функции дыхательных путей [272]. Реализация эффекта атопии на уровне формирования симптомов, реактивности кожи и слизистых в значительной степени определяется влиянием внешней среды (городской-сельский образ жизни).

Уровень ИЛ-4 в исследовании был достоверно выше у больных по сравнению со здоровыми ($p < 0,01$). Не установлено его связи с выраженностью атопии по результатам КАП, корреляции со степенью тяжести и формой АЗ ($p > 0,05$), различий в зависимости от образа жизни ребенка (городской-сельский).

Однако выявлена достоверная взаимосвязь ИЛ-4 с IgE общим и IgEs для отдельных (наиболее распространенных) аллергенов.

Подобный результат подтверждает, что контроль биологических маркеров АЗ, таких, как высокий уровень специфического IgE и ИЛ-4 сыворотки крови, в большей степени связан с генетическими особенностями организма, а именно наличием полиморфных вариантов *IV-QQ* и *II-QQ* генов *IL4RA* (*Q551R*, *I50V*), чем с факторами внешней среды (городской и сельский образ жизни).

Глава 7 Обсуждение

Распространенность аллергических болезней - важная медико-социальная проблема, значение которой постоянно возрастает. Наиболее точная и полная картина, отражающая современную эпидемиологию аллергических заболеваний у детей, представлена результатами крупнейшего международного проекта Международное исследование астмы и аллергии у детей «ISAAC», согласно которому распространенность симптомов варьирует в различных странах от 4,1% до 39,1%. Максимальные показатели зафиксированы в Великобритании, Северной Америке, Австралии, Новой Зеландии, Ирландии; несколько ниже – в странах Балтии и Центральной Европы, минимальные – в странах Восточной Европы. Россия не вошла в исполнительный комитет ISAAC, однако вопросник был переведен и валидизирован в Новосибирске и с его помощью исследования проведены в Москве, Новосибирске, Иркутске.

Остается неизвестной распространенность основных аллергических заболеваний в других регионах России, вклад сельского образа жизни в формирование аллергических болезней и атопии, распространенность основных биологических маркеров аллергических заболеваний и возможность их использования в качестве скрининговых.

В этой связи, исследование естественного течения аллергических болезней в Томске и Томской области, изучение механизмов формирования сенсibilизации, оценка региональных факторов, вовлеченных в формирование подверженности АЗ, включая распространенность гельминтных инвазий и сенсibilизации к аэроаллергенам, обеспечат платформу для реализации мероприятий по первичной и вторичной профилактики аллергических болезней.

Томская область – субъект Российской Федерации, входит в состав Сибирского федерального округа. Протяженность области с севера на юг – около 600 км, с запада на восток – 780 км. Большая часть территории труднодоступна, так как представляет собой тайгу и болота. Главная река – Обь (Рисунок 41). Население области -1045,5 тысяч человек, из них 70,2% - городское. Основная

часть населения – русские (90,8%). Плотность населения 3,3 чел./м. Климат района резко континентальный с продолжительной зимой и коротким, сравнительно жарким летом. Средняя температура - 0,6С.

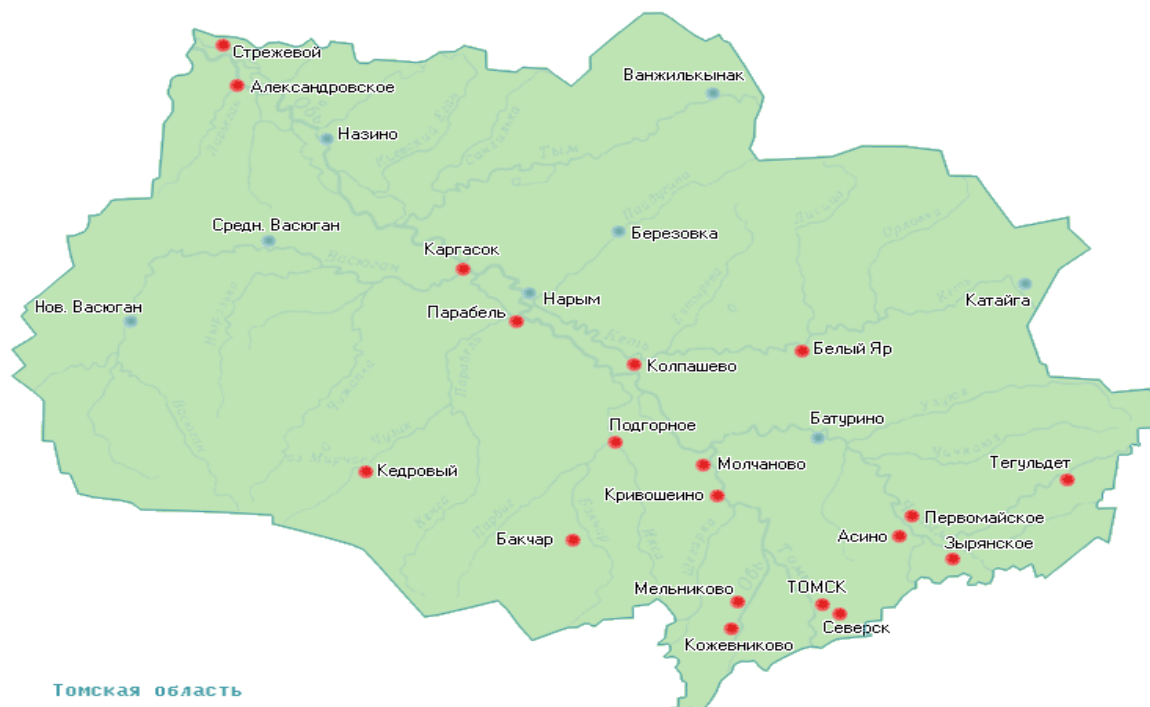


Рисунок 40. Карта Томской области

Исследование поведено в городе Томске и селах Томской области: Александровское, Каргасок, Парабель, Бакчар, Тегульдэт, Колпашево, Молчанов, Зырянское, Мельниково, Кожевниково, Кривошеино, Подгорное.

Распространенность аллергических болезней у детей, проживающих в г.Томске и сельских районах Томской области

Исследование осуществлялось на базах ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава, Областного детского центра клинической иммунологии и аллергологии (ОГУЗ «Областная детская больница», г. Томск), общеобразовательных средних школ г. Томска и Томской области, а также муниципальных учреждений здравоохранения районов Томской области. Схема исследования включала скрининговый и клинический этапы. Одномоментное скрининговое исследование распространенности аллергических болезней у детей проведено с использованием

стандартного вопросника ISAAC. В исследовании приняли участие дети 30 школ города (6287 школьников) и 21 школы сельской местности (2024 школьника) в возрасте 7-8 и 13-14 лет.

Планируя изучение распространенности симптомов АЗ в городе и в сельской местности Томской области, мы предполагали получить подтверждение гигиенической гипотезы, в соответствии с которой дети, проживающие в городе, имеют большую распространенность аллергических болезней в сравнении с их сельскими сверстниками

Наибольшее количество исследований, указывающих на протективный эффект сельского образа жизни, было получено в европейских странах [224, 225, 232, 254, 469]. Предполагается, что тесная связь с сельским хозяйством защищает детей от развития астмы и атопии [573].

Однако, последние данные не свидетельствуют в пользу безоговорочной поддержки гигиенической гипотезы: латиноамериканские и другие бедные страны с высоким уровнем инфицирования, имеют высокую распространенность астмы. Вероятно, что реализация гигиенической гипотезы в данном случае относится только к детям младшего возраста, а внешнесредовые воздействия на протяжении дальнейшей жизни оказывают модифицирующее влияние на распространенность симптомов. Вполне возможно, что в целом версия гигиенической гипотезы остается в силе, но этиологические механизмы, участвующие в процессе ее реализации в настоящее время, неясны [163].

Противоаллергический эффект связывают с действием эндотоксина внутриутробно и на ранних этапах жизни [228, 254, 260], контактом с крупным рогатым скотом, употреблением в пищу сырого молока [219, 225, 254, 337]. Однако подобного влияния сельского образа жизни не было зарегистрировано у детей в США [135, 141], Бразилии, Турции.

Вероятно, сельский образ жизни не является универсальным протективным фактором в различных странах. Существует ряд публикаций, указывающих как на протективный эффект сельского образа жизни, так и на то, что это - фактор риска формирования АБ [159, 569].

Обследовав 8311 детей, мы также не получили результатов, подтверждающих протективный эффект сельского образа жизни в отношении распространенности симптомов аллергических болезней. Не установлено статистических различий распространённости симптомов аллергических болезней между популяциями школьников, проживающими в городе и сельских районах Томской области.

Атопический дерматит

АД основной предиктор астмы и аллергического ринита. Наиболее высокий риск поражения органов дыхания отмечается у детей с ранним началом АД и его тяжелым течением. Так, БА развивается у 70% больных тяжелым АД, у 20-30% легким АД и только у 8% в общей популяции детей [522].

Особенностью течения АД у детей сельских районов можно считать более позднюю манифестацию заболевания: появление первых симптомов в возрасте старше 5 лет, что отмечено у 0,38% городских и 1,13% сельских школьников (OR=0,35, CI 0,18-0,68, p=0,01). Установлено, что городской образ жизни является фактором риска более тяжелого течения АД – так, школьники города реже имели полную ремиссию заболевания в сравнении с сельскими сверстниками (OR=0,45, CI 0,29-0,56, p=0,01). Более раннее начало и более тяжелое течение АД, характерное для городских жителей, является предрасполагающим фактором к развитию поражения органов дыхания в старшем возрасте. У сельских детей, несмотря на одинаковую с городскими школьниками распространенность симптомов, преобладали легкие проявления болезни и их редкие обострения. Возрастная инволюция процесса, преобладание его у девочек установлены в аналогичных исследованиях и являются типичными для развития и течения аллергического марша у детей [503, 563].

Аллергический ринит

Установлена относительно высокая распространенность симптомов ринита, которая составила 28,87%. На первый взгляд, это могло быть обусловлено

климатическими особенностями (продолжительность холодного периода превышает 110 дней в году, и средняя годовая температура составляет $-0,6^{\circ}\text{C}$). Однако высокая распространенность симптомов ринита также зафиксирована в странах с теплым климатом [257, 444].

У первоклассников города и сельской местности распространенность симптомов АР была сопоставимой, тогда как к подростковому возрасту формировались достоверные различия – максимальное количество симптомов демонстрировали сельские подростки, в большей степени девушки.

Полученные нами результаты отражают общую тенденцию распространенности АР в мире - к пубертатному возрасту значительно возрастает доля детей, имеющих симптомы АР и АРК, причем в большей степени это характерно для девушек.

Бронхиальная астма

Распространенность симптомов БА превалировала у сельских школьников в сравнении с их городскими сверстниками. Однако они чаще отмечали симптомы, характеризовавшие легкое течение болезни, тогда как тяжелые проявления астмы (обострения чаще 12 раз в год и выраженные ночные симптомы, нарушающие сон) преобладали у городских детей.

Дальнейший анализ результатов показал особенности распространенности симптомов аллергических болезней у детей разного пола и возраста. В младшем школьном возрасте распространенность симптомов БА, АР и АД не имела гендерных различий, тогда как к пубертатному периоду доминировал женский фактор - симптомы преобладали у девушек. Ученых всего мира интересуют особенности формирования аллергических болезней у представителей различного пола. Большая часть этих исследований посвящена изучению распространенности астмы [273, 422, 491].

Так, в исследовании N.Vink et al. 2010, MA Carey et al 2007, KG Tantisira et al. 2008 показано, что в раннем возрасте распространенность астмы у мальчиков выше в сравнении с девочками, у детей в возрасте от 9 до 11 лет разницы не

наблюдалось, тогда как в 14-16 лет симптомы преобладали у девочек. Предположение, что гормональные изменения в период полового созревания способствуют увеличению распространенности астмы у девушек, не было подтверждено в исследованиях [98, 273, 341].

Если изменение распространенности астмы не связано с изменением уровня половых гормонов, возникает вопрос о других механизмах, регулирующих данный процесс. В настоящее время актуальными являются две гипотезы – особенности строения бронхиального дерева у детей различного пола и возраста, и ожирение, которое является фактором риска развития астмы у девочек, но не у мальчиков [168, 273].

Несмотря на то, что исследование, проведенное нами, имело ряд ограничений, связанных с особенностями выборки детей, а именно возрастом, - старшая возрастная группа была представлена школьниками 13-14 лет - период, в котором только начинают формироваться особенности женской и мужской астмы, оно выявило аналогичные тенденции в распространенности аллергических болезней у детей различного пола.

Уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе в популяционном исследовании распространенности аллергических болезней у детей школьного возраста

В литературе представлены результаты единичных исследований, в которых сделаны попытки проанализировать содержание $e\text{xNO}$ в выдыхаемом воздухе в сплошной популяции детей, оценить его связь с полом, возрастом, наличием аллергических заболеваний и возможностью использования в качестве скринингового маркера БА [177, 377]. Подобных работ в России нами найдено не было.

Имеющиеся на сегодняшний день публикации, рассматривающие содержание NO в выдыхаемом воздухе у детей, весьма противоречивы. Так, в некоторых исследованиях атопия, экзема, аллергический ринит были связаны с повышением $e\text{xNO}$, в то время как для астмы подобной корреляции обнаружено не было [145]. Противоречивы сведения о влиянии на уровень $e\text{xNO}$

противоастматических препаратов, в частности ингаляционных кортикостероидов (ИГКС); сомнительна связь с такими параметрами как пол, рост и возраст, хотя в отдельных работах отмечена ассоциация exNO с полом. Так, более высокий уровень exNO у мужчин может быть связан с их более высоким ростом или относительно большими легочными объемами по сравнению с женщинами. Однако это утверждение на сегодняшний день не доказано [249]. Эффект текущего курения также не является новым; снижение exNO у курильщиков ранее уже было описано [526].

Полученные нами результаты свидетельствуют, что exNO у здоровых детей зависит от возраста – более высокое содержание выявлено у школьников первых классов; и пола – exNO выше у мальчиков. Аналогичное исследование, проведенное в Швеции в большой группе школьников 13-14 лет (969 включенных в исследование детей), продемонстрировало схожие результаты – уровень exNO был выше у мальчиков (5,2 ммоль/л; 4,7-5,7) по сравнению с девочками (4,4 ммоль/л; 4,0-4,8) [244]. Сопоставимые результаты были получены и в нашем исследовании: 5,25±0,45 ммоль/л у мальчиков и 4,48±0,39 ммоль/л у девочек этой же возрастной группы.

Экзема также может быть независимым фактором, определяющим повышение exNO. В литературе имеются разноречивые данные о взаимосвязи экземы и exNO у детей [205, 244, 378, 459]. Повышение exNO у детей с врачомным диагнозом экземы, но без сопутствующей астмы, были неоднократно описаны [205, 378]. Вместе с тем, другие авторы не нашли повышение exNO среди детей с такой же патологией [377]. Выявленные позитивные ассоциации между exNO и экземой в общей когорте детей в возрасте от 13 до 14 лет не были подтверждены в многомерной модели [244]. В нашем исследовании также зафиксировано значительное повышение exNO у больных АД, которое, однако, было характерным только для мальчиков старшего возраста.

Ассоциация аллергического ринита и повышенного exNO выявлена только у детей-первоклассников и была достоверной у мальчиков. Подобная взаимосвязь

неоднократно зафиксирована у имеющих атопию, но не страдающих астмой, детей и взрослых [240, 332, 377, 459, 400].

Нами не обнаружено повышение NO в выдыхаемом воздухе у детей, имеющих БА согласно нашей стратификации. Однако, в том случае, когда в качестве стратифицирующего фактора были взяты исключительно критерии вопросника, нами получено достоверное повышение exNO в КВВ у детей, имевших АПС за последние 12 месяцев.

Отсутствие взаимосвязи БА и уровня exNO описано и другими авторами как в различных популяциях детей, так и в большой группе молодых взрослых [145, 249, 377, 526]. Большинство исследований, посвященных взаимосвязи астмы и уровня NO, не учитывали вклад таких сопутствующих атопических заболеваний, как экзема и аллергический ринит. Повышенные уровни NO у пациентов с атопической астмой могли иметь вторичный характер по отношению к данным заболеваниям. Так, у молодых взрослых была установлена связь exNO с астмой, которая определяется как бронхиальная гиперреактивность и наличие симптомов [247]. Обнаружено также, что exNO был связан с атопией, реактивностью дыхательных путей и эозинофилией крови у детей с БА, но не с врачом диагнозом астмы [7, 240]. В связи с этим, одни авторы предполагают, что повышение exNO отражает не аллергическое воспаление дыхательных путей, а степень атопии [332]. Другие указывают на то, что высокий уровень NO является маркером эозинофильного воспаления, независимо от наличия атопии [196]. Взаимосвязь механизма развития астмы и аллергического ринита, так называемого «единые дыхательные пути – одна болезнь», поддерживает эту гипотезу.

Чтобы оценить результаты нашего исследования, следует упомянуть о некоторых его особенностях. Во-первых, значительное число участников были протестированы вне обострения и вне сезона поллинозиса растений. Это, возможно, повлияло на результаты, поскольку повышение exNO, по-видимому, происходит у сенсibilизированных лиц после контакта с аллергеном [7]. Используя в качестве критерия астмы факт наличия симптомов в последние 12

месяцев и диагноза когда-либо, мы не могли верифицировать и контролировать увеличение или уменьшение $e\text{hNO}$, так как не изучали воздействие аллергенов и связанное с ними изменение уровня NO при относительной ремиссии астмы, в то время, когда наши измерения были выполнены. Во-вторых, противовоспалительные препараты, такие как ИГКС, способствуют снижению повышенных уровней NO у пациентов с астмой [6, 351]. Мы не можем исключать влияния ИГКС на $e\text{hNO}$ и в нашем исследовании. В-третьих, некоторые участники имели чрезвычайно высокий уровень NO , что могло бы повлиять на результаты.

Одним из направлений развития профилактической медицины является раннее выявление и организация программ скрининга. Особенностью этого типа осмотров является низкая распространенность заболеваний в обследуемой группе. В этих условиях даже наиболее эффективные методы диагностики не могут с высокой степенью вероятности свидетельствовать о наличии заболевания, поэтому скрининг можно рассматривать только как первоначальный тест. К нему, прежде всего, предъявляют требования высокой чувствительности, дешевизны, безвредности, приемлемости для обследуемых. Отрицательный результат такого теста высоко прогностичен, так как при этом пропускается мало случаев заболевания. Положительный же обнаруживается практически у всех больных и части здоровых, прогностичность его не велика, но значительно выше априорной вероятности [31].

Использование теста с высокой специфичностью приводит к возрастанию вероятности заболевания у лиц с положительным результатом, отрицательный результат не сопровождается существенным снижением вероятности болезни. Тест, характеризующийся высокой специфичностью, как правило, не относит здоровых к категории больных, т.е. редко бывает ложноположительным. Он необходим для подтверждения заболевания, наличие которого предположено на основе других данных, и его мониторинга.

Анализ чувствительности и специфичности не позволяет отнести содержание NO в конденсате выдыхаемого воздуха к скрининговым методам, но

позволяет использовать его в качестве критерия мониторинга лечения аллергических болезней у детей.

Основным преимуществом нашего исследования явилась возможность изучить значения NO в большой группе школьников параллельно с использованием вопросника ISAAC.

Таким образом, приведенные нами данные свидетельствуют, что уровень exNO у здоровых детей зависит от возраста и пола, повышается у детей с дерматитом и аллергическим ринитом и не может быть использован в качестве скрининговой методики для выявления больных с бронхиальной астмой.

Распространенность сенсibilизации и ее роль в формировании аллергических болезней на территории Томской области

По результатам скринингового этапа в каждом из регионов (г. Томск, сельские районы) были сформированы выборки детей, имевших симптомы БА, АР, АД (n=733), а также группа детей без таковых заболеваний (n=583), для участия в клиническом одномоментном исследовании «случай-контроль». В ходе данного этапа исследования проведено интервьюирование родителей / опекунов, клиническое обследование пациентов, оценка уровня сенсibilизации (общий и специфический IgE, кожное алерготестирование). Изучена возможность использования NO в конденсате выдыхаемого воздухе в качестве скрининговой методики, его чувствительность и специфичность.

Роль сенсibilизации в развитии аллергических болезней остается недостаточно изученной, несмотря на огромное число исследований, посвященных данному вопросу. Актуальным является выделение атопических и неатопических симптомов аллергических болезней. В частности, выделены отдельные фенотипы ринита и БА, которые рассматривают как неатопические [409].

Тем не менее, определение АР как нозологической формы включает непременным условием развитие IgE - опосредованного воспаления слизистой оболочки носа при воздействии аллергенов [157].

Бронхиальная астма у детей – заболевание, в основе которого лежит хроническое аллергическое воспаление бронхов. У детей иммунологический механизм развития заболевания является ведущим и определяющим. Вопрос же о неиммунологических формах бронхиальной астмы у детей является предметом научных дискуссий. По мнению большинства исследователей, неспецифические факторы, провоцирующие БА, у детей вторичны и их воздействию предшествует сенсibilизация организма и развитие аллергического воспаления бронхов [45].

С позиции данных определений диагноз аллергический ринит или атопическая БА может быть поставлен только тем детям, у которых при наличии клинических симптомов установлена сенсibilизация методами кожных аллергопроб и/или путем определения IgE-специфических антител в сыворотке крови [467].

Атопическая сенсibilизация, определенная как наличие положительного IgEs и/или КПТ, является одним из главных факторов риска развития астмы и ринита во всем мире [387].

В связи с этим проанализирован вклад атопии в формирование аллергических болезней в городе и в сельской местности Томской области.

Исследование распространенности сенсibilизации методом аллерготестирования

Исследование распространенности сенсibilизации на репрезентативной выборке детей (3144 школьника) в городе и сельской местности в сочетании с проведением анкетирования проведено впервые в России.

Сенсibilизация в популяции городских школьников была достоверно более распространенной (22,4% и 18,7% город и село соответственно, $p < 0,05$), при этом установлена ее связь с полом и возрастом. В популяции обследованных детей положительные КАП чаще встречались у мальчиков; в младшем школьном возрасте их распространенность была сопоставимой у детей различного пола, к подростковому возрасту сенсibilизация у девушек снижалась, а у юношей оставалась на прежнем уровне. Тем не менее, большая распространенность симптомов установлена у девушек. Возможно, что подобная диссоциация

распространенности симптомов и сенсibilизации указывает не только на различный вклад атопии в формирование аллергических болезней у детей разного пола, но и на существование других причин, приводящих к развитию симптомов в различные периоды детского возраста.

Если рассматривать метод КПТ как единственный и наиболее чувствительный для идентификации сенсibilизации, то в городе доля детей, имевших симптомы атопического характера, была достоверно выше в сравнении с селом (Рисунок 41).

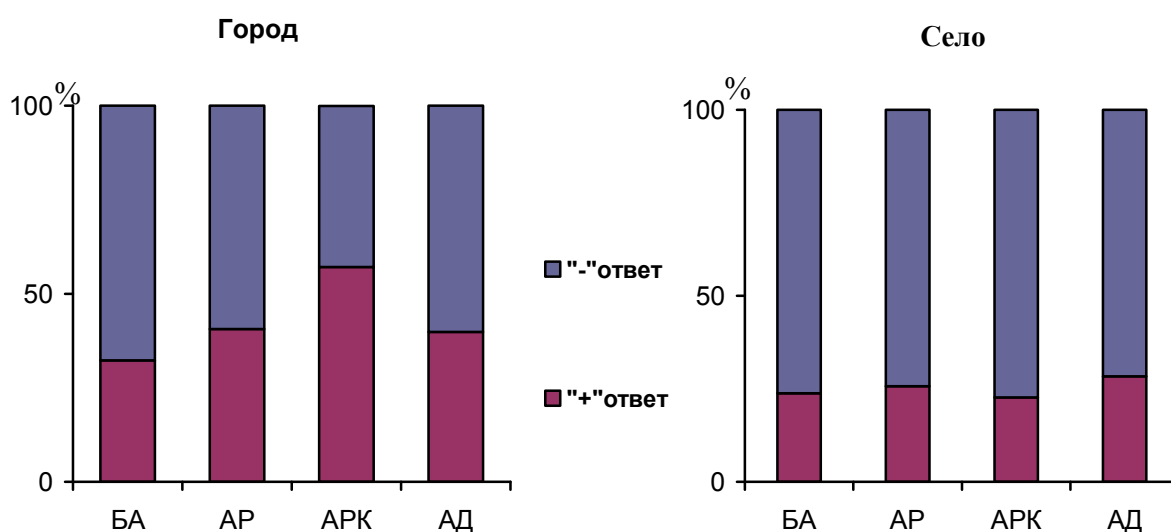


Рисунок 41. Доля детей, имевших симптомы атопического характера по результатам КПТ в городе и в сельской местности

Примечание: БА-бронхиальная астма; АР-аллергический ринит; АРК-аллергический Риноконъюнктивит; АД- атопический дерматит

В структуре аллергенов лидировали клещи домашней пыли, шерсть кошки, пыльца березы и полыни. При этом, сенсibilизация к клещам домашней пыли и полыни была одинаково распространена как в городе, так и в сельской местности, шерсть кошки и пыльца березы достоверно чаще вызывали аллергию у жителей города.

Относительно высокой оказалась распространенность сенсibilизации к таракану. Существует мнение, что сенсibilизация к таракану преобладает у городских жителей. В исследовании установлено, что распространенность положительных КАП к таракану не различалась у городских и сельских

школьников. Именно сенсibilизация к клещам домашней пыли и таракану является важнейшим фактором, определяющим тяжесть симптомов респираторной аллергии, что связано с критическими и клинически значимыми исходами: увеличением числа госпитализаций, свистящего дыхания и внеплановых визитов к врачу [165]. Эти факты крайне важны, поскольку воздействие этих экологических антигенов в значительной степени ограничивает достижение контроля при аллергических болезнях. Однако, распространенность сенсibilизации к тараканам, установленная в нашем исследовании, не столь значительна, как в других популяциях, где она достигает 36,8% [548].

Таким образом, в городе и в сельской местности сформировался различный спектр сенсibilизации с преобладанием эпидермальных аллергенов. Этот факт является свидетельством того, что воздействие внешней среды обуславливает специфику формирования сенсibilизации к различным аллергенам, которая, в свою очередь, оказывает влияние на особенность клинического течения аллергических заболеваний.

Исследования Ober C. et al. (2006), проведенные в семьях и на близнецах, позволили предположить, что атопия имеет выраженный генетический компонент, однако явных ассоциаций с генетическими вариантами пока не найдено [179, 396].

Von Mutius et al. (2007) связывает значительное увеличение атопии в период с 1960 года с наличием экологических компонентов в ее формировании [570].

Кроме того, существуют выраженные географические различия в распространенности аллергии. Относительно низкая распространенность атопии была зарегистрирована среди детей, ранее проживавших в социалистических странах Европы [146, 439].

Хрестоматийным является исследование Weiland S.K. et al. (1999), в котором он установил факт значительного увеличения распространенности аллергии, определенной путем кожного алерготестирования, у детей восточной части Германии через 5 лет после ее воссоединения [440].

Однако в том случае, когда в качестве маркера атопии использовали определение IgEs, увеличение ее распространенности подтверждено не было [555].

В исследовании Riikjaärv M.A. et al. (2001), каких-либо изменений в распространенности симптомов и КАП у детей с АД, наблюдаемых в течение 4х лет в Эстонии, найдено не было [495].

Увеличение распространенности атопии пытаются объяснить изменением стиля жизни в западных странах, в том числе и общим снижением экспозиции к микробам [299]. Показана обратная зависимость между фекально-орально передающимися инфекциями и аллергическими заболеваниями [255, 306].

С другой стороны, некоторые респираторные инфекции, в частности респираторно-синцитиальный вирус, приводят к повышению чувствительности дыхательных путей и развитию аллергии [466]. В качестве объяснения более низкой распространенности аллергических болезней у детей фермеров часто высказывают предположение о воздействии эндотоксина - маркера повышенной бактериальной нагрузки в окружающей среде - на организм ребенка [251].

Однако, показано и обратное воздействие эндотоксина на частоту положительных КАП у шведских, но не эстонских детей. Высокий уровень эндотоксина или другие бактериальные продукты, стимулирующие развитие иммунного ответа по Th1 типу, опосредованно защищают организм от развития атопических заболеваний [226].

Исследование распространенности сенсibilизации, оцененной методом определения IgE специфического

Впервые в России получены приоритетные данные по распространенности IgE и IgEs в популяции школьников (n=1380). Средний уровень IgE (основной маркер атопической конституции) составил $204,35 \pm 13,53$ МЕ/мл, что несколько выше традиционной нормы, приводимой как в инструкции производителя, так и в литературе, при этом у сельских детей он был достоверно выше в сравнении с городскими ($p=0,00$).

Повышение уровня общего IgE свидетельствует не только об атопии, но и сопровождает другие болезни – ревматоидный артрит, легочный гемосидероз, цирроз печени, панкреатит, а также паразитарные инфекции. Однако, за

исключением описторхоза, который является эндемичной патологией, имеющей высокую распространенность среди сельской популяции, остальные заболевания относительно редко встречаются у детей.

Традиционно считается, что содержание IgE выше у мальчиков, и это может быть одним из факторов, обуславливающих их большую подверженность аллергическими заболеваниями. Однако, в нашем исследовании разницы между содержанием IgE у мальчиков и девочек как во всей популяции, так и в популяции детей, не имевших симптомов аллергических болезней, получено не было. Корреляция общего уровня IgE с прик-тестами составила $r=0,32$, что указывает на статистически достоверную ($p=0,000$), хотя и относительно слабую связь данных параметров.

Возрастная динамика IgE, заключающаяся в его более высоком уровне у школьников младшего возраста, может быть связана с развитием хронической стадии болезни и переключением IgE зависимого аллергического воспаления на воспалительные реакции, опосредованные аллерген-специфическими лимфоцитами.

В отличие от низкой распространенности положительных КАП в Томской области, распространенность IgEs была сопоставимой в городе и сельской местности вне зависимости от наличия или отсутствия симптомов аллергических болезней (Таблица 88).

У городских школьников установлена достоверная корреляция между КАП и IgEs - практически все обследованные дети, имевшие повышенный уровень IgEs, одновременно имели и положительные КАП. В сельской местности подобной корреляции не выявлено: только у половины детей, имевших повышенный уровень IgEs, зарегистрированы положительные КАП.

Распространенность положительного IgEs в сельской местности находилась в пределах от 30% до 40%, а доля детей, имевших одновременно диагностический уровень IgEs и положительные КАП, составила от 18% до 20% (при всех формах аллергических заболеваний). Можно предположить, что у детей в сельской местности идет подавление реактивности кожи, что сказывается на результатах

прик-тестирования, однако этот процесс не затрагивает синтез специфического IgE.

Исследования, проведенные в западных странах, показали хорошую корреляцию между положительными результатами КАП и наличием циркулирующих IgE антител. Кожные прик-тесты считаются более чувствительными, а циркулирующие IgEs более специфичными [202, 511, 539].

Несколько иные результаты получены в исследованиях, сравнивающих распространенность атопии в западно- и восточноевропейских странах. Так, при сопоставлении шведской и эстонской популяций детей, положительные аллергопробы были более распространены у шведских детей, тогда как IgEs-антитела преобладали у эстонских. Подобные результаты были получены в популяции эстонских школьников и в популяции взрослых в России, но не в Финляндии [102, 540]. Высказано предположение, что отсутствие корреляции между двумя методами выявления сенсibilизации у детей в Эстонии связано со снижением экспрессии реактивности кожи [198]. Однако это исследование было проведено на сравнительно небольшой выборке детей раннего возраста, имевших симптомы атопического дерматита [146].

Таблица 88

Распространенность маркеров сенсibilизации и их характеристика у детей города и сельской местности

Показатели	Характеристика показателей	Город			Село			p*
		N	n	%	N	n	%	
КАП	D папулы аллергена \geq 3мм	572	86	15,0	723	78	10,8	0,002
	D папулы аллергена \geq D папулы гистамина	572	65	11,4	723	64	8,8	0,134
	Количество позитивных тестов							
	D папулы аллергена \geq 3мм 0	572	486	85,0	723	645	89,2	0,071 ^{&}
	1		53	9,3		50	6,9	
	\geq 2		33	5,8		28	3,9	
	D папулы аллергена \geq D папулы гистамина 0	572	507	88,6	723	659	91,1	0,211 ^{&}
	1		46	8,0		43	5,9	
	\geq 2		19	3,3		21	2,9	
	Диаметр папулы гистамина ¹	140	4,74	4,63-4,85	147	4,76	4,65-4,89	0,911 [#]
	Диаметр папулы гистамина ²	572	4,58	4,52-4,64	723	4,49	4,44-4,53	0,032 [#]
Специфический IgE								
	IgEs \geq 0,35	567	123	21,7	715	155	21,7	0,995
	IgEs \geq 0,70	567	96	16,9	715	118	16,5	0,838
	Количество позитивных тестов							
	IgEs \geq 0,35 0	567	444	78,3	715	560	78,3	0,955 ^{&}
	1		68	12,0		87	12,2	
	\geq 2		55	9,7		68	9,5	
	IgEs \geq 0,70 0	567	471	83,1	715	597	83,5	0,315 ^{&}
	1		46	8,1		75	10,5	
	\geq 2		50	8,8		43	6,0	
Общий IgE		567	54,5	51,1-58,1	718	68,5	64,0-73,2	<0,001 [#]

Примечание:*- достоверность с использованием χ^2 ,[#]- тест Вилкоксона, [&]- тест Мантеля-Хензеля для тренда. Диаметр папулы гистамина¹-только для детей, имевших положительные аллергопробы. Диаметр папулы гистамина²-у всех детей, которым проведено аллерготестирование

В Габоне установлено, что низкая распространенность положительных КАП связана с мочевым шистоматозом [194]. Авторы предположили, что противовоспалительный цитокин IL-10, который индуцируется при хроническом шистоматозе, может подавлять atopические реакции. Аналогичная ситуация описана в Венесуэле среди детей низкого социально-экономического класса [103].

В тропических странах с высоким уровнем паразитарной заболеваемости регистрируется высокая распространенность IgEs и низкая распространенность КАП в отличие от промышленно развитых стран с рыночной экономикой, где имеется хорошее согласование циркулирующих антител и результатов КАП [181, 198, 343].

Таким образом, во многих исследованиях установлена обратная связь между аллергией и паразитарными инфекциями, что, вероятно, обусловлено стимуляцией противопаразитарного иммунного ответа [194, 594].

Помимо сельского образа жизни, фактором, способствующим снижению распространенности КАП в Томской области, может быть эндемичный очаг гельминтоза *Opisthorhis felineus* в бассейнах рек Томь и Обь. Наибольшая распространенность описторхозной инвазии (до 44%) характерна для северных районов Томской области [26, 59].

Существует предположение, что не только паразитарные инфекции, но микробное окружение может способствовать процессу подавления КАП [201, 226, 334].

Дети, проживающие в сельской местности, имеют более частые контакты с различными микроорганизмами в сравнении с их городскими сверстниками. Исследования, проведенные в популяциях детей в Эстонии и взрослых в Карелии, показали, что только паразитарные инфекции не могут объяснить отрицательные КАП у детей с циркулирующими IgEs [345, 383, 495].

В качестве протективного фактора атопии также рассматривают инфекционные заболевания, перенесенные в раннем детстве [213, 509].

Сельские дети, как правило, чаще болеют острыми респираторными заболеваниями в сравнении с городскими. В связи с этим, они же, соответственно,

чаще получали антибактериальную терапию, что могло привести к изменению микрофлоры кишечника, которая различается у детей с атопией и без нее [101, 384].

Изменение микрофлоры кишечника, в свою очередь, может дополнительно стимулировать Th2 ответ и развитие атопии [403].

Наряду с воздействием протективных в отношении атопии «гигиенических» факторов, объяснением меньшей распространенности сенсibilизации может быть “down - регуляция” реактивности кожи у детей в сельской местности. Ответ кожи на воздействие аллергенов зависит от ряда неспецифических факторов. Эти факторы включают в себя концентрацию тучных клеток в коже, их способность высвобождать гистамин и, самое главное, реакцию на гистамин тканей и сосудов [309, 572].

Реактивность кожи к гистамину, как правило, определяется в качестве положительного контроля при проведении КАП, но результаты редко анализируют как таковые. Тем не менее, этот показатель также попадает под влияние изменения факторов окружающей среды, как назальная и бронхиальная гиперреактивность [12, 171, 477].

Таким образом, распространенность КАП может быть связана не только с ростом сенсibilизации как таковой, но и с изменением чувствительности кожи к гистамину.

Чувствительность кожи к гистамину у детей города и сельской местности

С целью проверки гипотезы изменения чувствительности кожи к гистамину мы сопоставили средний диаметр (D) папул гистамина в городской и сельской когортах школьников. Для повышения мощности статистического исследования дополнительно было проведено сплошное одномоментное исследование распространенности положительных КАП в двух выборках школьников: городской (г.Томск) и сельской (Томская область).

В городе обследование проведено в 2-х школах, выбранных случайным способом. В сельской местности - в 5 школах, в связи с низкой численностью населения и достижением мощности выборки, сопоставимой с городской. С

целью предотвращения возникновения систематических ошибок, связанных с вмешивающимися факторами при анализе причинно-следственных связей, сформированы достаточные по объему группы (>1000 школьников в каждой), сопоставимые по всем признакам (пол, возраст, этнос и т.д.). Использовали одинаковые методы выявления воздействия изучаемого фактора, не подверженные систематическим ошибкам. Дополнительно были включены результаты аллергологического тестирования 1869 школьников, из которых 1249 жителей сельской местности. Индекс атопии рассчитан как количество индивидуальных положительных КАП и классифицирован, как низкий (1-2 позитивных результата) и высокий (3 и более положительных результата).

Кумулятивный размер папулы рассчитан, как сумма диаметров всех папул у данного пациента. Кумулятивный размер папулы $>8,5$ мм считали индикатором выраженной атопической реакции.

Установлено, что размер папулы гистамина у школьников города достоверно выше, чем у сельских (Таблица 80). Достоверность была достигнута только в случае включения в статистическую обработку результатов КАП всех детей, которым было проведено аллергологическое тестирование. В том случае, когда анализировали размер папулы гистамина только у тех школьников, которые имели хотя бы один положительный результат аллертестирования, мощность выборки была недостаточной для получения достоверных различий. Особенность реактивности кожи, несомненно, оказывает влияние на результаты аллертестирования и указывает на существование причин, приводящих к снижению экспрессии кожи у сельских жителей. Дети с высоким индексом атопии также преобладали в популяции городских школьников - 2,72% (34/1249) и 1,15% (7/612), $p < 0,05$. О более высокой степени сенсibilизации в городе свидетельствует и достоверно большее количество детей, имевших кумулятивный размер папулы $\geq 8,5$ мм (Таблица 89).

Характеристика КАП в городской и сельской популяциях детей

Популяция	Городская			сельская			P*
	N	n	%	N	n	%	
Характеристика							
Девочки	1249	682	54,6	1041	504	48,4	0,003
Класс (mean±StD)	1249	5,5	±3,0	612	5,5	±3,2	0,829#
КАП							
Один и более положительных тест	1249	169	15,69	1041	88	6,37	<0,001
Количество КАП+:							
0	1249	1024	81,99	612	574	93,97	<0,001 [^]
1		126	10,07		23	3,76	
≥2		99	7,93		15	2,45	
Кумулятивный диаметр папулы аллергена ≥4,5мм	1249	154	12,3	1041	76	7,03	<0,001
Кумулятивный диаметр папулы аллергена ≥8,5мм	1249	85	6,81	1041	34	3,27	0,0001
Диаметр папулы гистамина (ср. геометр/ для 95% перс.)	254	6,05	5,97- 6,13	128	5,29	5,21- 5,37	<0,001#

Примечание: в таблице приведены результаты аллергопроб только для диаметра папулы ≥3мм. КАП – кожный прик-тест, КАП+ - положительный кожный прик-тест, р для: *- хи-квадрат; # - тест Вилкоксона; ^ - тест Мантела-Хензеля для тренда

Похожие результаты были получены в других популяциях, которые также различались по распространенности кожных аллергопроб. Так, группа шведских исследователей установила, что при использовании гистамина в концентрации 10mg/ml средний размер папулы у детей в Эстонии составил 4,8мм (при, по крайней мере, одном положительном результате прик-теста), 5,5мм у детей в Польше и 6,2мм у детей в Швеции [147, 542]. В проспективном исследовании в Эстонии, проведенном с интервалом в 5 лет, размер папулы гистамина увеличился с 4,7 мм до 5,97 мм [495].

Результаты КАП, помимо реакции антиген-антитело, отражают влияние других факторов: пол – распространенность положительных аллергопроб выше у

мальчиков [527], концентрацию общего IgE [231] и неизвестные или неспецифические факторы [304].

Эти и другие не IgE зависимые механизмы могут привести к снижению реактивности кожи к гистамину через различные механизмы, среди которых - уменьшение количества или снижение чувствительности H1 рецепторов, снижение H1 индуцированных медиаторов [211], снижение чувствительности сенсорных нервных окончаний, в том числе и через вещество P, которое обуславливает дозозависимую папулу в коже человека [488, 513].

Какими бы ни были механизмы, увеличивающие или уменьшающие кожную реактивность, они имеют прикладное значение для оценки КАП. Для клинических целей оценка реактивности кожи (а, соответственно, и других органов) не менее важна. Меньшая реактивность кожи у детей сельской местности частично позволяет объяснить диссоциацию распространенности КАП и IgEs.

Тенденции в течении аллергических заболеваний отражают не только эффекты IgE-опосредованных реакций, но и биологические эффекты, вызываемые медиаторами при развитии реакции антиген-антитело. Клинические симптомы и тяжесть аллергической астмы, ринита или экземы зависят не только от продукции и концентрации IgE, но и от биологического эффекта медиаторов, высвобождаемых при IgE опосредованном ответе, поскольку органы-мишени (в том числе кожа, нос и легкие) очень чувствительны к гистамину и другим биологическим медиаторам.

В нашем исследовании более тяжелое течение респираторных симптомов выявлено у детей в городе. В урбанизированной популяции достоверно преобладали школьники, имевшие диаметр папулы аллергена ≥ 3 мм и отчетливую тенденцию к полисенсibilизации (Таблица 89). Большая реактивность кожи в сочетании с полисенсibilизацией, несомненно, важные факторы, способствующие тяжелому течению аллергических болезней. Так, известно, что степень бронхиального ответа у детей старшего возраста и взрослых коррелирует с размером папулы КАП или уровнем IgEs [291, 498, 536]. В исследовании Дугласа и соавторов (1985) было показано, что шансы развития бронхоспазма увеличиваются

в 2,5 раза с каждым увеличением размера папулы на 1мм в том случае, если исходным считали диаметр 3 мм. Также выявлено, что пороговое значение средних размеров папулы составляет 4,5мм, а уровень IgEs > 5,1 KU/л. Именно эта группа детей представляла группу риска по развитию аллергических заболеваний. Оба показателя позволяли прогнозировать величину раннего и позднего ответа бронхиального дерева [441]. Так, аллергензависимые уровни IgE были значительно связаны с интенсивностью раннего ответа, а поздний ответ был связан с размером папулы при проведении КАП [313]. Связь между размером папулы и бронхиальной реактивностью была описана в разных исследованиях у взрослых [502, 423, 498] и детей старшего возраста [170, 296, 579].

Количественные соотношения между размером папулы и бронхиальной реактивностью установлены в эпидемиологическом исследовании астмы у детей Sears и соавт., выявлена четкая взаимосвязь между размером папулы и риском развития астмы [149].

Заманчиво было бы предположить, что размер папулы или уровень IgEs являются отчетливыми предикторами развития астмы. Однако установлено, что в младшем возрасте размеры папулы гистамина влияют на изменение PC20 ОФВ1 только у 20% детей [160, 291, 536].

Различия в распространенности маркеров сенсibilизации в городе и сельской местности могут быть обусловлены следующими причинами: снижением реактивности кожи и повышением общего IgE у детей сельской местности. Следствием снижения реактивности кожи у них, возможно более легкое течение аллергических болезней, а повышение уровня общего IgE, связанное с высокой распространенностью описторхоза, может косвенно влиять на уровень IgE специфического. В том случае, когда математическая обработка результатов осуществлялась не только с учетом возраста, пола, но и уровня IgE общего, было получено, что и для IgE специфического сельский образ жизни является протективным фактором (Таблица 90). Выявленные в процессе исследования особенности распространенности симптомов АЗ и маркеров сенсibilизации свидетельствуют о различных механизмах формирования аллергических болезней

у детей в городе и сельской местности. Сельский образ жизни в Томской области является протективным в отношении распространенности и интенсивности положительных результатов КАП, но не сказывается на распространенности IgEs и симптомов (Таблица 90). Высокой распространенности симптомов поражения органов дыхания у детей сельской местности способствуют такие факторы, как вирусные и другие инфекции, высокая влажность в помещении и наличие плесени, присутствие в воздухе химических раздражителей (печное отопление) [164, 211, 393].

Несомненно, накладывают отпечаток и различия в интерпретации симптомов и диагноза - одышка и астма. Это может, по крайней мере частично, объяснить некоторую диссоциацию симптомов и сывороточных маркеров атопии в сельской местности. В том случае, если распространенность инфекций дыхательных путей является высокой, то такой симптом как хрипы можно считать тривиальным, не соответствующим диагнозу бронхиальной астмы. Кроме того, наличие и качество медицинской помощи может играть важную роль при верификации диагноза.

Региональные экологические особенности, а именно высокая распространенность описторхоза у жителей Томской области, также вносят определенный вклад в механизм формирования аллергических заболеваний.

В связи со значительной ролью ИЛ-4 в патогенезе АБ и доказанным его генетическим контролем, проведена оценка ассоциации полиморфизма гена *IL-4* (*C589T*, *G/C 3'UTR*) и его рецептора *IL4RA* (*Q551R* и *I50V*), кодирующих продукцию ИЛ-4, с биологическими маркерами атопии: положительными кожными аллергопробами, повышенным уровнем IgE общего и IgEs, концентрацией ИЛ-4. Установлено, что частота полиморфных вариантов генов ИЛ-4 и его рецептора не различалась у городских и сельских жителей. Не выявлено статистически значимой связи исследуемых полиморфизмов и с уровнем биологических маркеров атопии. Положительные корреляции установлены только для распространенности признака (повышенный уровень ИЛ-4 или IgEs) и генетической изменчивости *IL-4* (*C589T*, *G/C 3'UTR*) и *IL-*

4RA(Q551R и 150V), что свидетельствует о генетическом контроле формирования атопии и отсутствии зависимости от внешнесредовых факторов.

Таблица 90

Протективный, в отношении сенсibilизации, эффект сельского образа жизни

Показатели	Характеристика показателя	aOR*	95%-CI	p
КАП				
	D папулы аллергена ≥ 3 мм	0,67	0,48-0,94	0,020
	D папулы аллергена $\geq D$ папулы гистамина	0,75	0,52-1,09	0,128
IgEs		aOR*	95%-CI	p
	Один из IgEs $\geq 0,35$	0,93	0,71-1,22	0,608
	Один из IgEs $\geq 0,70$	0,92	0,68-1,25	0,597
IgEs		aOR [#]	95%-CI	p
	Один из IgEs $\geq 0,35$	0,68	0,50-0,93	0,015
	Один из IgEs $\geq 0,70$	0,65	0,46-0,92	0,015

Примечание: * OR между городской и сельской популяций с учетом пола и возраста; [#] - OR между городской и сельской популяций с учетом пола, возраста и log-уровня общего IgE; D – диаметр; IgEs – IgE специфический ; КАП – кожные аллергопробы

Таким образом, при сопоставлении данных, полученных в рамках настоящей работы, с результатами аналогичных исследований, представленных в литературе, становится понятным, что оригинальная «гигиеническая гипотеза», основанная исключительно на вкладе инфекции, не дает всестороннего и однозначного объяснения наблюдаемых особенностей распространенности аллергических заболеваний в различных популяциях и является «гипотезой», но не «аксиомой».

Результаты исследований, проведенных в мире, позволяют предположить, что распространенность симптомов аллергических болезней и формирование атопии являются результатом сложного генносредового взаимодействия и управляются разными факторами. Показано, что распространенность атопии (IgEs $>0,35$ МЕ/мл) в большей степени связана с генетическими, чем с

внешнесредовыми особенностями. Воздействие внешней среды разнообразно, варьирует во времени и пространстве, так что задача выявления ведущей причины в развитии аллергии выглядит крайне проблематичной. Противоречивым оказалось и влияние сельского образа жизни: в отдельных регионах установлен его протективный эффект, тогда как в других - предрасполагающий. Протективный эффект сельского образа жизни связан с подавлением экспрессивности биологических маркеров атопии и, вероятно, опосредован как большей антигенной нагрузкой (частыми инфекционными заболеваниями, контактом с животными, супрессивным сигналом гельминтных антигенов), так и особенностями внутриклеточных антигенов, что приводит к down - регуляции воспаления и уменьшению тяжести клинических проявлений АЗ (Рисунок 42). Подобное влияние внутриклеточных антигенов установлено в исследовании, проведенном в Финляндии и Карелии (Россия). Показаны различия в распространенности БА в популяциях детей по обе стороны границы, несмотря на общность этнического происхождения и одинаковую геоклиматическую среду. Атопическая астма чаще регистрировалась в популяции финских детей, тогда как у русских детей чаще фиксировали неатопические хрипы. Эту разницу исследователи связали с особенностью пыли в русских домах, в составе которой был обнаружен высокий уровень мурамовой кислоты, маркера грамположительных бактерий, которые, по предположению авторов, способны подавлять развитие атопии.

Высокая распространенность симптомов поражения органов дыхания характерна для всей обследованной популяции детей, а предрасполагающий эффект сельского образа жизни показан в отношении распространенности симптомов ринита.

Подобный дисбаланс распространенности симптомов и экспрессии маркеров атопии может быть обусловлен высокой распространенностью респираторно-вирусных инфекций как в популяции детей в целом, так и у детей сельской местности в особенности.

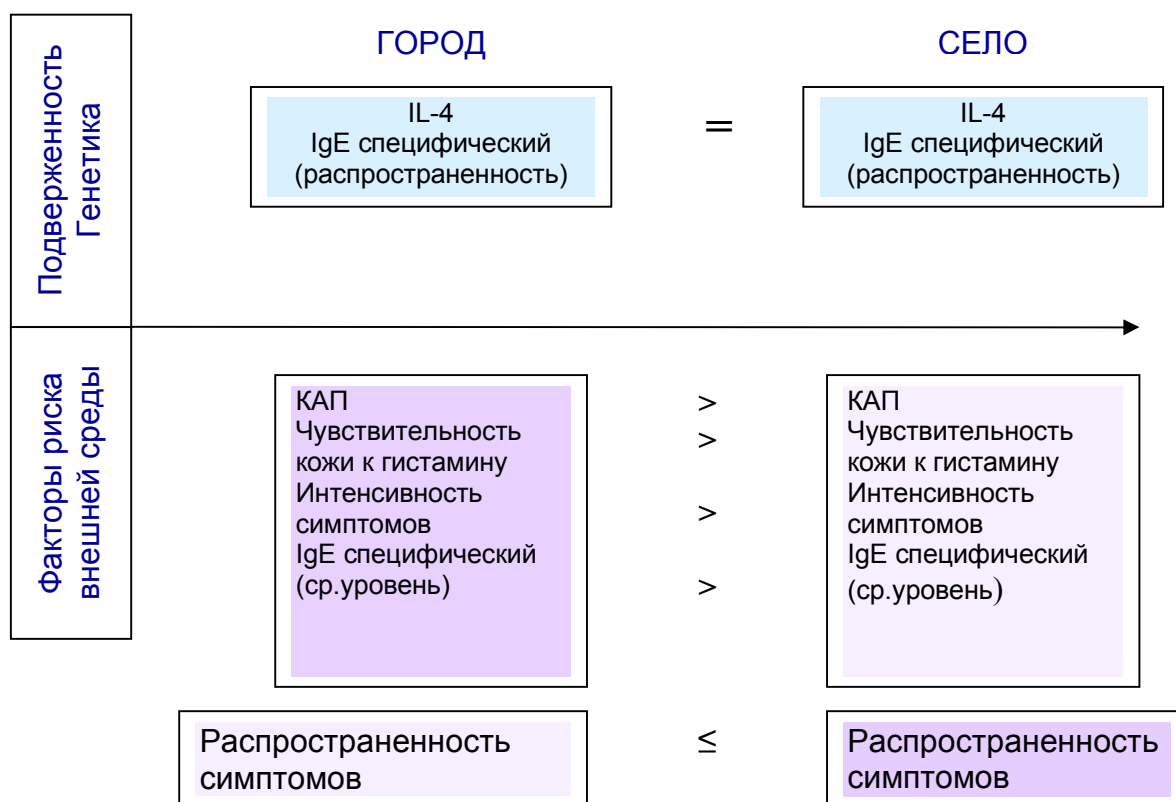


Рисунок 42. Механизм формирования атопии и симптомов аллергических болезней в популяциях городских и сельских жителей

Примечание: КАП – распространенность положительных результатов кожных аллергопроб к 1 и более исследованных аллергенов

Согласно данным Департамента здравоохранения ТО, заболеваемость ОРВИ у детей сельской местности в 1,5 раза превышает аналогичный показатель у детей в городе. Кроме того, климатические особенности ТО предрасполагают к длительному пребыванию в закрытых помещениях, где продукты жизнедеятельности клещей домашней пыли и тараканов являются основными причиннозначимыми аллергенами. Это предположение поддерживается и теми фактами, что максимальное количество симптомов у детей зарегистрировано в осенне-весенний период. Известно, что даже при наличии сенсibilизации симптомы БА и АР долго не развиваются у детей и подростков при условии длительного пребывания на свежем воздухе и высокой физической активности.

Необходимо также принимать во внимание и то, что острые респираторно-вирусные инфекции имеют симптомы, которые очень сложно, а иногда и

невозможно дифференцировать с аллергическими симптомами, тем более при использовании вопросника. Этот факт дает нам возможность предполагать, что высокая распространенность поражения органов дыхания у сельских детей не всегда имеет атопическую этиологию.

Знание механизмов формирования симптомов АЗ у детей, проживающих в различных социально-экономических и экологических условиях, позволяет создать основу для дальнейших теоретических исследований, осуществлять первичную и вторичную профилактику, дифференцированно подходить к оценке маркеров атопии и лечению пациентов. Использование знаний данных особенностей позволит внести значительный вклад в развитие стратегии планирования медицинской помощи, мониторинга и профилактики аллергических болезней на территории г. Томска и Томской области.

ВЫВОДЫ

1. Распространенность текущих симптомов аллергических болезней органов дыхания у детей г. Томска и Томской области (по данным исследования ISAAC) составляет 9,87% и 14,33% ($p < 0,05$) для БА; 27,86% и 31,03% ($p < 0,05$) для АР; 8,77% и 11,47% ($p < 0,05$) для АРК; 5,13% и 5,53% ($p > 0,05$) для АД, что свидетельствует об отсутствии протективного эффекта сельского образа жизни в отношении распространенности симптомов аллергических болезней в Томской области. Возрастная эволюция симптомов характерна как для популяции детей города, так и для сельской популяции. Мальчики и девочки первоклассники имели одинаковую распространенность симптомов поражения органов дыхания, однако к пубертатному возрасту, симптомы БА и АР достоверно преобладали у девочек. Распространенность симптомов АД у девочек превышала таковую у мальчиков обеих возрастных групп. Большая интенсивность симптомов БА и АД установлена у школьников младшего возраста – жителей города в сравнении с их сельскими сверстниками.

2. Положительные результаты КАП имели 20,4% всех обследованных детей, достоверно чаще жители города в сравнении с сельскими школьниками (22,4% vs 18,7%, $p < 0,05$). Латентная сенсibilизация установлена в 13,29% и 16,67% ($p < 0,05$) в селе и в городе, соответственно. Вне зависимости от нозологической формы аллергического заболевания аллерген клещей домашней пыли обусловил более половины всех случаев гиперчувствительности у сельских детей. В городе преобладала сенсibilизация к шерсти кошки, клещам домашней пыли и пыльце березы. Распространенность положительных КАП связана с полом и возрастом: у первоклассников распространенность положительных результатов КАП у девочек и мальчиков не различалась, к подростковому возрасту - значительно уменьшалась у девушек, тогда как у юношей сохранялась на прежнем уровне и достигала достоверной разницы с девушками. Дети с высоким индексом атопии преобладали в популяции городских школьников - 2,72% (34/1249) и 1,15% (7/612), $p < 0,05$. Установлено, что размер папулы гистамина у школьников города достоверно выше, чем у сельских (4,58мм vs 4,47мм, $p < 0,05$).

3. Установлены популяционные особенности распространенности IgE общего: средний уровень IgE достоверно выше у сельских школьников в сравнении с городскими - $221,56 \pm 16,21$ МЕ/мл и $179,74 \pm 23,29$ МЕ/мл, $p=0,03$. Для IgE характерна возрастная динамика – уровень его у младших школьников достоверно выше в сравнении с подростками ($p=0,01$). Распространенность IgE хорошо коррелировала с симптомами ($r=0,38$) и распространенностью положительных аллергопроб ($r=0,32$).

4. Распространенность повышенного уровня IgEs у детей без симптомов аллергических заболеваний в городе и сельской местности не различалась (13,9% vs 14,45%, $p=0,86$). У школьников с симптомами аллергического поражения дыхательных путей, слизистых, кожи распространенность IgEs $>0,35$ МЕ/мл составила 28,6% в городе и 31,4% в сельской местности ($p=0,34$).

5. Школьники мужского пола имели достоверно большую распространенность IgEs, КАП, exNO, тенденцию к более высокому уровню IgE, что свидетельствует о генетической предрасположенности к атопии, которая сохраняется до пубертатного возраста.

6. Выявлена достоверная отрицательная зависимость показателей уровня exNO от возраста: у первоклассников его содержание в дыхательном конденсате было в два раза выше, чем у восьмиклассников, и это характерно как для популяции в целом, так и для здоровых девочек и для мальчиков в отдельности. Уровень exNO ассоциирован с полом: у здоровых мальчиков он был выше по сравнению с девочками ($6,8 \pm 0,35$ ммоль/л и $5,4 \pm 0,28$ ммоль/л, $p=0,02$). Установлено, что дети, положительно ответившие на вопрос о наличии свистящих хрипов за последние 12 месяцев, имели достоверно более высокие показатели exNO ($p<0,02$). Тенденция к более высоким показателям exNO зафиксирована у школьников, имевших симптом «ограничение речи во время приступа», что является характеристикой более тяжелого течения БА. Установлено, что биологический маркер – exNO - не является скрининговым, но может быть использован в качестве критерия тяжести и мониторинга эффективности терапии БА.

7. Установлено, что уровень биологических маркеров атопии, таких как высокий уровень специфического IgE и ИЛ-4 сыворотки крови, контролируется генетически. Выявлена достоверная взаимосвязь ИЛ-4 с IgE общим и IgEs для отдельных (наиболее распространенных) аллергенов. Сочетание IV-QQ и II-QQ полиморфных вариантов гена IL4RA(Q551R и 150V) статистически значимо ассоциировано с распространенностью ИЛ-4 ($p < 0,05$), распространенность IgEs - с полиморфизмом II-QQ ($p < 0,05$), тогда как для распространенности КАП подобной взаимосвязи не обнаружено ($p > 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Полученные данные об особенностях эпидемиологической характеристики бронхиальной астмы, аллергического ринита, атопического дерматита в детской популяции г.Томска и Томской области могут быть использованы при планировании эпидемиологических исследований в аналогичных территориях (эндемичность по гельминтной инвазии), а также при разработке региональных стандартов по диагностике и лечению.
2. Установленные особенности распространенности биологических маркеров атопии (положительных КАП и IgEs) в городе и сельской местности - низкая интенсивность реакции при кожном аллергологическом тестировании, диссоциация показателей КАП и IgEs у жителей сельской местности - должны быть учтены в реальной клинической практике при диагностике аллергических болезней. Для лучшего выявления причиннозначимых аллергенов детям сельской местности рекомендуется параллельное проведение КАП и определение IgEs, тогда как в городе возможна диагностика КАП и/или IgEs.
3. Относительно высокий уровень IgE общего (в сравнении с рекомендациями производителя) у школьников, не имеющих симптомов аллергических болезней, позволяет считать нижней границей нормы в городе -150 МЕ/мл, в сельской местности - 200 МЕ/мл.

4. Установленные особенности exNO у детей различного возраста и пола будут полезны в реальной клинической практике для интерпретации результатов исследований у детей.
5. Особенности распространенности биологических маркеров атопии у детей различного пола и возраста - предрасположенность к развитию атопии у мальчиков и большая распространенность симптомов у девочек-подростков - позволят индивидуализировать программы профилактики аллергических болезней и выявлять риски, способствующие их развитию.
6. Данные о генетическом контроле распространенности IgEs, IL-4 и внешнесредовом влиянии на распространенность КАП, специфическую и неспецифическую реактивность кожи, интенсивность симптомов могут быть использованы при разработке программ вторичной профилактики аллергических болезней у детей, ведущих разный образ жизни.

Список литературы

1. Аллергический ринит: современные подходы к терапии / Ю.Г. Левина, Л.С. Намазова-Баранова, Р.М. Торшхоева и др. // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – Т. 9. № 6. – С. 45-51.
2. Балашева, И.И. Особенности течения и терапии описторхоза у детей / И.И. Балашева, З.Г. Миронова. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 1990. – 152 с.
3. Баранов, А.А. Клинические рекомендации для педиатров «Аллергология и иммунология» / А.А. Баранов, Р.М. Хаитов – М., 2011. – 256 с.
4. Бердникова, Л.В. Качество жизни и тревожно-депрессивные расстройства у больных бронхиальной астмой и артериальной гипертензией / Л.В. Бердникова // Врач-аспирант. – 2011. – Т.47. №4.2. – С. 315-320.
5. Биличенко, Т.Н. Эпидемиология бронхиальной астмы / Т.Н. Биличенко // Бронхиальная астма: В 2 т. / Т.Н. Биличенко. Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Агар., 1997. – Т. 1, Гл. 14. – С. 400-423.
6. Биологические маркеры аллергического воспаления, как дополнительные критерии контроля бронхиальной астмы / Л.М. Огородова, Д.В. Козырицкая, И.А. Деев и др. // Педиатрическая фармакология. – 2006. – Т. 3. № 5. – С. 9-13.
7. Биологические маркеры атопического воспаления при аллергических заболеваниях как предикторы развития бронхиальной астмы в будущем / Д.В. Козырицкая, Л.М. Огородова, И.А. Деев, А.В. Екимовских // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2007. – № 4. – С. 1.
8. Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа / Ред. Н.А. Геппе, Ю.Л. Мизерницкий, Л.С. Намазова. – М., 2004. – 46 с.
9. Бронштейн, А.М. Гельминтозы органов пищеварения: кишечные нематодозы, трематодозы печени и ларвальные цестодозы (эхинококкозы) / А.М. Бронштейн, Н.А. Малышев // Рус. мед. журн. – 2004. –Т. 12, № 4. – С. 21-23.

10. Взаимосвязь полиморфных вариантов генов интерлейкинов и их рецепторов с atopической бронхиальной астмой / В.П. Пузырев, М.Б. Фрейдин, Л.М. Огородова и др. // Мед. генетика. - 2002. - Т. 1, № 2. - С. 86-92.
11. Влияние бронхиальной астмы, аллергического ринита и atopического дерматита на качество жизни детей / А.А. Джумагазиев, Л.С. Намазова-Баранова, Д.А. Безрукова, О.А. Шелкова // Педиатрическая фармакология. – 2009. – Т. 6. № 2. – С. 40-42.
12. Влияние инвазии *Opistorchis felineus* на иммунный ответ при бронхиальной астме / Л.М. Огородова, М.Б. Фрейдин, А.Э. Сазонов и соавт // Бюллетень сибирской медицины. - 2010. - Т. 9. № 3. - С. 85-90.
13. Гавалов, С.М. Клинико-эпидемиологические параллели и вопросы гиподиагностики бронхиальной астмы у детей / С.М. Гавалов, Е.Г. Кондюрина, Т.Н. Елкина //Аллергология. – 1998. – № 2. – С. 8-13.
14. Гаглошвили, Я.К. Клинико-патогенетические особенности формирования легочной гипертензии и сердечно-сосудистых осложнений у больных с бронхиальной астмой : дис. ... кан. мед. наук : 14.00.05 / Гаглошвили Яков Казбегович. – Москва, 2009. – 129 с.
15. Генетика atopии: современное состояние / М.Б. Фрейдин, Е.Ю. Брагина, Л.М. Огородова, В.П. Пузырев // Вестник ВОГиС. – 2006. - Том 10, № 3. – С. 492-503.
16. Геппе, Н.А. Бронхиальная астма и респираторная вирусная инфекция [Электронный ресурс] / Н.А. Геппе / В мире лекарств. – 1999. – №1. – Режим доступа: <http://medi.ru/doc/7290109.htm>.
17. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / Под редакцией Чучалина А.Г. – М.: Издательство «Атмосфера», 2002. – 160 с.
18. Деев, И.А. Эпидемиология аллергических болезней у детей города Томска по данным программы ISAAC «International Study of Asthma and Allergy

- in Childhood» / И.А. Деев, Е.М. Камалтынова, В.Ю. Тихонов // Вестник СГМУ. – 2000. – № 2. – С. 22–25.
19. Деев, И.А. Эпидемиология аллергических заболеваний у детей г. Томска по данным программы «ISAAC» / И.А. Деев, В.Ю. Тихонов // Вестник СГМУ. – Томск, 2000. – №2. – С. – 38-40.
20. Джишқариани, И.Р. Распространенность бронхиальной астмы и атонических заболеваний в Грузии / И.Р. Джишқариани, М.А. Шанидзе, Д.Ш. Мачарадзе // Аллергология и иммунология. – 2007. – Т. 8. № 1. – С. 71-71.
21. Динамика распространенности бронхиальной астмы у детей в г. Новосибирске / Е.Г. Кондюрина, Т.Н. Елкина, А.В. Лиханов, Т.В. Карцева // Пульмонология. – 2003. – №6. – С. 51-56.
22. ДНК-диагностика микст-инвазий *Opisthorchis felinus* и *Metorchis bilis* с помощью метода ПЦР / Н.А. Колчанов, Л.М. Огородова, О.С. Федорова и др. // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2010. – № 2. – С. 10-13.
23. Евдокимова, Т.А. Влияние описторхозной инвазии на клиническое течение и иммунный ответ при атопической бронхиальной астме у детей / Т.А. Евдокимова, Л.М. Огородова // Педиатрия. – 2005. - 6. – Р. 2-17.
24. Зайцева, О.В. Бронхиальная астма и респираторные инфекции у детей / О.В. Зайцева // Пульмонология. – 2007. – Т.5, №4. – С.106-111.
25. Значение генетических предикторов для первичной профилактики бронхиальной астмы у детей с атопическим дерматитом / Л.М. Огородова, О.С. Федорова, Е.Ю. Брагина, М.Б. Фрейдин // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2005. – № 6. – С. 4-6.
26. Изучение распространенности аллергической патологии и описторхозной инвазии и их взаимосвязи у населения Томской области / Л. М. Огородова, М. Б. Фрейдин, А. Э. Сазонов и соавт. // Бюллетень сибирской медицины. - № 4. – 2006. – С. 48-52.

27. Информационно-аналитические материалы по Пермской области для подготовки ежегодного доклада «О положении детей в Российской Федерации» (2001 год) [Электронный ресурс], 2002. – Режим доступа: http://www.prpc.ru/library/ref_19/03.shtml.
28. Казначеев, В.А. Роль полиморфизма генов цитокинов и их рецепторов в развитии атопической бронхиальной астмы / В.А. Казначеев, Ю.В. Гервазиев // Астма. - 2004. - Т. 5, № 1. - С.73-84.
29. Камалтынова, Е.М. Распространённость бронхиальной астмы у детей г. Томска («ISAAC») / Е.М. Камалтынова, Е.А. Белоногова, И.А. Деев // Сборник трудов по материалам работы международного конгресса молодых учёных и специалистов «Науки о человеке». – Томск, 2006. – С. 35-38.
30. Камалтынова, Е.М. Сравнительная эпидемиологическая характеристика бронхиальной астмы по данным программы «Международное исследование астмы и аллергии у детей» (International study of asthma and allergy in childhood) / Е.М. Камалтынова, И.А. Деев, Е.Г. Белоногова // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – Т. 8. № 4. – С. 92-97.
31. Карась, С.И. Информационные основы принятия решений в медицине: Учебное пособие.- Томск: Печатная мануфактура, 2003.-146с.
32. Клинические рекомендации для педиатров. Аллергология и иммунология / Под общ. ред. акад. А. А. Баранова и Р. М. Хаитова. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: Союз педиатров России, 2010. – 248 с.
33. Клыкова, Т.В. Распространенность и клинико-аллергологические особенности тяжелой бронхиальной астмы у детей и подростков г. Казани / Т.В. Клыкова, Ф.М. Терещенко // Практическая медицина. – 2009. – № 35. – С. 52-54.
34. Козлова, О.С. Бронхиальная астма в сочетании с аллергическим ринитом: клинико функциональные и иммунологические особенности / О.С. Козлова, А.В. Жестков, В.В. Кулагина // Пульмонология. – 2011. – № 1. – С. 70-73.

35. Кондюрина, Е.Г. Факторы риска и патогенетические особенности течения бронхиальной астмы у детей в макро- и микроэкологических условиях города Новосибирска : автореферат дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.16, 14.00.09 / Кондюрина Елена Геннадьевна. – Новосибирск, 1999. – 38 с.
36. Контроль за качеством жизни больных тяжелой бронхиальной астмой / Т.В. Сметаненко, О.С. Кобякова, Л.М. Огородова, И.А. Деев // Клиническая медицина. – 2006. – Т. 84. № 1. – С. 28-31.
37. Коровина, Н.А. Состояние соединительной ткани сердца у детей при бронхиальной астме / Н.А. Коровина, А.А. Тарасова, Н.А. Кадымов // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2008. – Т. 87. № 4. – С. 33-37.
38. Лютина, Е.И. Значение программы ISAAC для оценки распространенности симптомов астмы и аллергии у детей / Е.И. Лютина, Т.Н. Курилова, Ф.К. Манеров // Аллергология. – 2004. – № 1. – С. 23-26.
39. Лютина, Е.И. К вопросу о распространённости бронхиальной астмы / Е.И. Лютина // Педиатрия. – 2003. – №6. – С. 6-10.
40. Лютина, Е.И. К вопросу об эпидемиологии аллергических заболеваний / Е.И. Лютина, Ф.К. Манеров // Аллергология. – 2004. – № 4. – С. 55-57.
41. Медико-демографические показатели здоровья населения Архангельской области за 20-летний период (1982-2001 гг.) [Электронный ресурс], 2002. – Режим доступа: <http://www.arkheco.ru/health/?217>.
42. Метод генетической диагностики описторхоза / Л.М. Огородова, И.В. Петрова, А.Э. Сазонов и др. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2009. – № 7. – С. 37-39.
43. Молокова, А.В. Клинико-патогенетические аспекты гиперреактивности бронхиального дерева у детей с атопическим дерматитом в сочетании с бронхиальной астмой : автореферат дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.09 / Молокова Анжелика Валерьевна. – Новосибирск, 2004. – 29 с.

44. Наследуемость уровня общего интерлейкина-5 и полиморфизм С-703Т гена у больных бронхиальной астмой / М.Б. Фрейдин, О.С. Кобякова, Л.М. Огородова и др. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 2000. — Т. 129, № 1.-С.50-52.
45. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» - Четвертое издание. – М.: Оригинал-макет, 2012. – 184 с.
46. О состоянии здоровья детей Томской области (2002 - 2006) Доклад главного-специалиста – педиатра Департамента здравоохранения Администрации Томской области [Электронный ресурс], 2006. – Режим доступа: <http://www.dzato.tomsknet.ru>.
47. Огородова, Л.М. / Описторхоз и бронхиальная астма: друзья или враги? / Л. М. Огородова, Т.А. Евдокимова // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2002. – № 4. – С. 38-39.
48. Огородова, Л.М. Ожирение и бронхиальная астма: новый взгляд (обзор) / Л.М. Огородова, Е.С. Куликов, Е.Л. Тимошина // Терапевтический архив. – 2007. – Т. 79. № 10. – С. 32-35.
49. Озерская, И.В. Мукоцилиарная система респираторного тракта при бронхиальной астме и аллергическом рините / И.В. Озерская, Н.А. Геппе, У.С. Малявина // Лечащий врач. – 2011. – № 9. – С. 17-21.
50. Определение нитритов в конденсате выдыхаемого воздуха у детей с бронхиальной астмой / Л.М. Огородова, Е.А. Старовойтова, С.Н. Иванов, Д.В. Козырицкая // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2006. – Вып. 22 (прил.) – С. 50.
51. Основные характеристики и тенденции состояния здоровья детей (2004 г.): Доклад о состоянии здоровья детей в Российской Федерации, 2005. – С. 125.
52. Отчёт о состоянии здоровья детского населения г. Москва [Электронный ресурс], 2006. – Режим доступа: <http://www.mosgorzdrav.ru/>.

53. Петрова, Т.И. Распространенность бронхиальной астмы у школьников г. Чебоксары / Т.И. Петрова, В.Б. Гервазиева, С.Л. Кожевникова // Аллергология. – 2004. – № 4. – С. 35-38.
54. Полякова, О.А. Распространенность, факторы риска и клинико-лабораторные показатели при бронхиальной астме у детей г. Сыктывкара: дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Полякова Ольга Анатольевна. – Пермь, 2008. – 19 с.
55. Почивалов, А.В. Трудности и ошибки диагностики бронхиальной астмы у детей / А.В. Почивалов // Сборник – резюме 14 Национального конгресса по болезням органов дыхания. – М., 2004. – С. 327.
56. Распространенность аллергических заболеваний у детей по данным литературы и ISAAC. / Д.Ш. Мачарадзе, М.А. Шанидзе, И.Р. Джишқариани и др. // Астма. – 2005. – № 6. – С. 11-17.
57. Распространенность астмаподобных симптомов и диагностированной астмы в популяции подростков / Л.С. Намазова-Баранова, Л.М. Огородова, А.Ю. Томилова и др. // Педиатрическая фармакология. 2009. – Т. 6. № 3. – С. 59-65.
58. Распространенность бронхиальной астмы среди детей Восточной Сибири по материалам программ «ISAAC». / Б.А. Черняк и др. // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 11-й: сб. рез. М. – 2001. – С. 354.
59. Распространенность гельминтной инвазии *Opisthorchis felineus* у детей в Томске и Томской области / Л.М. Огородова, И.А. Деев, О.С. Фёдорова и др. // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т. 10. № 3. – С. 43-47.
60. Распространенность и клинико-аллергическая характеристика бронхиальной астмы в Восточной Сибири / А.Г. Чучалин, Б.А. Черняк, С.Н. Буйнова и др. // Пульмонология. – 1999. – Т. 9, № 1. – С. 42–49.
61. Распространенность симптомов аллергических заболеваний у детей Агинского Бурятского автономного округа (по данным I фазы ISAAC) / Б.Ц. Батожаргалова, Т.В. Сабурова, Ц.Б. Цыренов, Г.И. Бишарова /

- Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. // 2006. – № 6. – С. 12-15.
62. Распространенность симптомов бронхиальной астмы по критериям ISAAC / И.В. Попова, В.А. Беляков, В.Н. Жуков, О.В. Пономарева // Аллергология. – 2004. – № 4. – С. 31-34.
63. Распространенность симптомов бронхиальной астмы (результаты программы ISAAC) / Л.В. Лусс, Т.У. Арипова, Н.И. Ильина и др. // Астма. – 2000 – Т.1., №1. – С.52 -59.
64. Распространенность симптомов бронхиальной астмы у детей, проживающих в Агинском Бурятском автономном округе / Б.Ц. Батожаргалова, Т.В. Сабурова, Г.И. Бишарова, Ц.Б. Цыренов // Аллергология и иммунология. – 2006. – Т. 7. № 3. – С. 323.
65. Роль полиморфизма генов NO_синтаз в развитии бронхиальной астмы у детей / Л.М. Огородова, И.В. Петрова, И.И. Иванчук и др. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2007. – № 4. – С. 2.
66. Романцова, Е.Б. Распространенность бронхиальной астмы у детей и подростков города Благовещенска / Е.Б. Романцова // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2004. – № 17. – С. 12-15.
67. Связь распространенности аллергических заболеваний с некоторыми факторами окружающей среды / Д.М. Мачарадзе, В.Д. Джишкариани, В.Д. Беридзе, С.В. Беридзе // Астма. – 2006. – № 7. – С. 35–41.
68. Смирнова, И.Ю. Влияние полиморфизма гена индуцибельной по-синтазы на достижение контроля бронхиальной астмы у детей на фоне терапии ингаляционными кортикостероидами / И.Ю. Смирнова, И.В. Петрова, И.А. Деев // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – Т. 8. № 4. – С. 82-85.
69. Смирнова, И.Ю. Роль оксида азота в развитии заболеваний кожи / И.Ю. Смирнова, Л.М. Огородова, И.А. Деев // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – Т. 8. № 4. – С. 90-94.

70. Современная стратегия терапии атопического дерматита: программа действий педиатра / Руководитель проекта А.А. Баранов // Москва 2004, 96с.
71. Современные показатели распространенности бронхиальной астмы среди детей / М.Е. Дрожжев, Н.С. Лев, М.В. Костюченко и др. // Пульмонология. – 2002. – №1. – С. 42-46.
72. Тимошина, Е.Л. Качество жизни: актуальность проблемы и характеристика качества жизни детей с бронхиальной астмой / Е.Л. Тимошина, С.Б. Дугарова // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – Т. 8. № 4. – С. 105-111.
73. Тяжелая бронхиальная астма у детей: результаты многоцентрового национального исследования «НАБАТ» / Л.М. Огородова, Ф.И. Петровский, Д.С. Коростовцев и др. // Аллергология. – 2004. – № 2. – С. 1-9.
74. Тяжелая и терапевтически резистентная астма у детей / Ф.И. Петровский, Л.М. Огородова, Ю.А. Петровская, И.А. Деев // Аллергология. – 2004. – № 2. – С. 48-55.
75. Федорова, О.С. Клинико-генетическое обоснование эффективности первичной профилактики бронхиальной астмы в группе детей, больных атопическим дерматитом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Федорова Ольга Сергеевна. – Томск, 2005. – 21 с.
76. Хаптваева, Г. Э. Респираторная инфекция и бронхиальная астма / Г.Э. Хаптваева, А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2008. – Т.1, №5. – С.75-79.
77. Характеристика эпидемиологических и молекулярных взаимоотношений аллергических и гельминтных болезней в эндемическом очаге описторхоза / Л.М. Огородова, О.С. Фёдорова, М.Б. Фрейдин и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – Т. 7. № 4. – С. 37-43.
78. Цибулькина, В.Н. Бронхиальная астма и ожирение: совпадение или закономерность? / В.Н. Цибулькина, Н.А. Цибулькин // Практическая медицина. – 2011. – Т. 54. № 6. – С. 36-41.

79. Черняк, Б.А. Аллергические риниты в восточной Сибири: распространенность, этиологическая характеристика и взаимосвязь с бронхиальной астмой в разных возрастных группах / Б.А. Черняк, С.В. Тяренкова, С.Н. Буйнова // Аллергология. – 2002. – № 2. – С. 1-9.
80. Эпидемиологические и клинические особенности атопического дерматита у детей, проживающих в регионе, эндемичном по описторхозу / Л.М. Огородова, Е.М. Камалтынова, И.А. Деев и др. // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – Т. 9. № 3. – С. 50-53.
81. Эпидемиология аллергического ринита у детей г. Томска и сельской местности Томской области / Л.М. Огородова, Е.М. Камалтынова, И.А. Деев и др. // Вестник оториноларингологии. – 2010. – № 3. – С. 19-23.
82. Эпидемиология бронхиальной астмы в детском возрасте / Е.И. Лютина, Ф.К. Манеров, Т.Н. Курилова и др. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2005. – № 4. – С. 111-114.
83. A birth cohort study of subjects at risk of atopy: twenty-two-year follow-up of wheeze and atopic status / H.L. Rhodes, P. Thomas, R. Sporik et al. et al. // Am J Respir Crit Care Med. – 2002. – 165. – P. 176-80.
84. A comparison of different allergometric tests, skin prick test, Pharmacia UniCAP and ADVIA Centaur, for diagnosis of allergic diseases in children / G. Ricci, M. Capelli, R. Miniero et al. // Allergy. – 2003. – 58(1). – P. 38-45.
85. Age at first antibiotic treatment and atopy later in life / J. Heinrich, B. Holscher, B. Jacob et al. // Am J Respir Crit Care Med. – 2000. – 161(suppl):A. – P.917.
86. Allergen-induced cytokine production in atopic disease and its relationship to disease severity / C. Leonard, V. Tormey, C. Burke et al. // Am J Respir Cell Mol Biol. – 1997. – 17. – P.368-375.
87. Allergic and nonallergic asthmatics have distinct patterns of T-cell activation and cytokine production in peripheral blood and bronchoalveolar lavage / C. Walker, E. Bode, L. Boer et al. // Am Rev Respir Dis. – 1992. – 146. – P.109-115.

88. A longitudinal study of allergy and intestinal helminth infections in semi urban and rural areas of Flores, Indonesia (ImmunoSPIN Study) / F. Hamid, A.E. Wiria, L.J. Wammes et al. // BMC Infect Dis. – 2011. – Vol. 11, N 1. – P. 83.
89. A multi-centre study of candidate genes for wheeze and allergy. J. Genuneit, J.L. Cantelmo, G. Weinmayr Clin Exp Allergy. – 2009. – 39(12). – P. 1875-1888.
90. A population-based study of primary human herpesvirus 6 infection / D.M. Zerr, A.S. Meier, S.S. Selke et al. // N Engl J Med. – 2005. – 352. – P. 768-776.
91. A prospective study of the association between home gas appliance use during infancy and subsequent dust mite sensitization and lung function in childhood / A.L. Ponsonby, T. Dwyer, A. Kemp et al. // Clin Exp Allergy. – 2001. – 31. – P. 1544-52.
92. Aalberse, R.C. Specific IgE and IgG responses in atopic versus non-atopic subjects / R.C. Aalberse // Am J Respir Crit Care Med. – 2000. – 162. – S124-S127.
93. Accuracy of specific IgE in the prediction of asthma: development of a scoring formula for general practice / P.E. Eysink, G. ter Riet, R.C. Aalberse et al. // J Gen Pract. – 2005. – 55(511). – P. 125-31.
94. Acetaminophen use and risk of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in adolescents: ISAAC Phase Three / R.W. Beasley, T.O. Clayton, J. Crane et al. // Am J Respir Crit Care Med. 2011. – 183(2). – P. 171-318.
95. Afams, R.J. Inadequate use of asthma medication in the United States: Results of the Afams, R.J. Asthma in America national population survey / R.J. Afams, A. Fuhbrigga, T. Guilbert // J. Allergy Clin. Immunol. – 2002. – Vol. 110. – P.58-64.
96. Agreement between written and video questions for comparing asthma symptoms in ISAAC / J. Crane, J. Mallol, R. Beasley et al. // Eur Respir J. – 2003. – 21(3). – P. 455-61.

97. Airway nitric oxide in asthmatic children and patients with cystic fibrosis / J. Dotsch, S. Demirakca, H.G. Terbrack et al. // *Eur Respir J.* – 1996. – 9. – P. 2537-40.
98. Airway responsiveness in mild to moderate childhood asthma: sex influences on the natural history / K.G. Tantisira, R. Colvin, J. Tonascia et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2008. – 178. – P.325-31.
99. Allergen-induced cytokine secretion in atopic and non-atopic asthmatic children / M.F. Böttcher, J. Bjurström, X.M. Mai et al. // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2003. – 14(5). – P. 345-50.
100. Allergen-specific immunoglobulin E antibodies in wheezing infants: the risk for asthma in later childhood / A. Kotaniemi-Syrjänen , T.M. Reijonen , J. Romppanen et al. // *Pediatrics.* – 2003. – 111(3). – P. e255-61.
101. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life / B. Björkstén, E. Sepp, K. Julge et al. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2001. – 108. – P.516–20.
102. Allergic diseases, skin prick test responses, and IgE levels in North Karelia, Finland, and the Republic of Karelia, Russia / E. Vartiainen, T. Petays, T. Haahtela et al. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2002. – 109. - P.643–8.
103. Allergic reactivity and socio-economic level in a tropical environment / N.R. Lynch, R.I. Lopez, M.C. Di Prisco-Fuenmayor et al. // *Clin Allergy.* – 1987. – 17. – P.199–207.
104. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen) / J. Bousquet, N. Khaltaev, A.A. Cruz et al. // *Allergy.* – 2008. – 63(Suppl. 86). – P. 8–160.
105. Allergic rhinitis as a predictor for wheezing onset in school-aged children / M.K. Roehat, S. Illi, M.J. Ege et al. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2010. – 126. – P. 1170-5.

106. Allergic sensitization to cat in childhood as major predictor of incident respiratory allergy in young adults / T. Schäfer, G. Wölke, J. Ring et al. // *Allergy*. – 2007. – 62(11). – P. 1282-7.
107. Allergy testing in childhood: using allergen-specific IgE tests / S.H. Sicherer, R.A. Wood; American Academy of Pediatrics Section On Allergy And Immunology // *Pediatrics*. – 2012. – 129(1). – P.193-7.
108. Almqvist, C. Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GA2LEN review / C. Almqvist, M. Worm, B. Leynaert; working group of GA2LEN WP 2.5 Gender // *Allergy*. – 2008. – Vol. 63, N 1. – P. 47-57.
109. Álvarez Puebla M.J. Physiology and physiopathology of the distal airways in asthma // M.J. Álvarez Puebla, F. García Río // *Arch Bronconeumol*. – 2011. – 47 Suppl 2. – P.10-6.
110. Alving, K. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics / K. Alving, E. Weitzberg, J.M. Lundberg // *Eur Respir J*. – 1993. – 6. – P. 1368-70.
111. An asthma-associated genetic variant of STAT6 predicts low burden of ascaris worm infestation / G. Peisong, X-Q. Mao, T. Enomoto et al. // *Genes Immun*. – 2005. – 5. – P. 58-62.
112. Analysis of polymorphisms in T(H)2-associated genes in Russian patients with atopic bronchialasthma / E.V. Dmitrieva-Zdorova, O.E. Voronko, E.A. Latysheva et al. // *J Investig Allergol Clin Immunol*. – 2012. - 22(2). – P. 126-32.
113. An interleukin 4 (IL-4) - independent pathway for CD4+ T cell IL-4 production is revealed in IL-4 receptor-deficient mice / N. Noben-Trauth, L.D. Shultz, R Brombacher et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci*. - 1997. - Vol. 94. - P. 10838-10843.
114. An Interleukin-4-induced transcription factor: 11-4 Stat / J. Hou, U. Schindler, W.J. Henzel et al. // *Science*. - 1994. - Vol. 265, № 5179. - P. 1701-1706.
115. Antibiotic sales and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood

- (ISAAC) / S. Foliaki, S. Kildegaard Nielsen, B. Björkstén et al. // *Int J Epidemiol* 2004. – 33(3). – P. 558-63.
116. Antibiotic use in early childhood and the development of asthma / K. Wickens, N. Pearce, J. Crane et al. // *Clin Exp Allergy*. – 1999. – 29. – P.766-771.
117. Antibiotic use in infancy and risk of symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in 6 to 7 year old children: ISAAC Phase Three / S. Foliaki, N. Pearce, B. Björkstén et al. // *J Allergy Clin Immunol*. – 2009. – 124(5). – P. 982-9.
118. Apelberg, B.J. Systematic review: exposure to pets and risk of asthma and asthma-like symptoms / B.J. Apelberg, Y. Aoki, J.J. Jaakkola // *J Allergy Clin Immunol*. – 2001. – 107. – P. 455-60.
119. A repeat polymorphism in the interleukin-4 gene is highly associated with specific clinical phenotypes of asthma / L. Chouchane, I. Sfar, R. Bousaffara et al. // *Int. Arch. Allergy Immunol.* - 1999. - Vol. 120, № 1. - P. 50-55.
120. Are asthma and allergies in children and adolescents increasing? Results from ISAAC phase I and phase III surveys in Münster, Germany / W. Maziak, T. Behrens, T.M. Brasky et al. // *Allergy*. – 2003/ – 58(7). – P.572-579. *Commend in Allergy*. – 2003. – 58(7). – P.570-571
121. Arruda, L.K. Immunologic responses to common antigens in helminthic infections and allergic disease / L.K. Arruda, A.B. Santos // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. – 2005. – 5. – P. 399-402.
122. Arshad, S.H. Primary prevention of asthma and allergy / S.H. Arshad // *J Allergy Clin Immunol*. – 2005. – 116. – P. 3-14.
123. Arshad, S.H. Primary prevention of asthma and atopy during childhood by allergen avoidance in infancy: a randomised controlled study / S.H. Arshad, B. Bateman, S.M. Matthews // *Thorax*. – 2003. – 58. – P. 489-493.
124. Assessment of allergen sensitization in a general population-based survey (European Community Respiratory Health Survey I) / P.J. Bousquet , C. Castelli , J.P. Daures et al. // *Ann Epidemiol*. – 2010. – 20(11). – P. 797-803.

125. Assessment of the Th1/Th2 paradigm in whole blood in atopy and asthma. (Increased IFN-producing CD8⁺ T cells in asthma) / A.O. Magnan, C.A. Camilla, M.M. Badier et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2000. – 161. – P.1790-1796.
126. Association between a sequence variant in the IL4 gene promoter and FEV (1) in asthma / E.G. Burchard, E.K. Silverman, U. Rosenwasser et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 1999. -P. 919-922.
127. Association between sibship size and allergic diseases in the Glasgow Alumni Study / S. Kinra, S.G. Davey, M. Jeffreys et al. // *Thorax.* – 2006. – 61. – P. 48-53.
128. Association between the interleukin-4, interleukin-13 polymorphisms and asthma: a meta-analysis / Z.D. Wang, D. Lian, J.L. Shen et al. // *Mol Biol Rep.* 2012 Oct 17. [Epub ahead of print].
129. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens / B. Burrows, F.D. Martinez, M. Halonen et al. // *N Engl J Med.* – 1989. – 3.20(5). – P. 2.71-7.
130. Association of atopy, asthma, allergic rhinoconjunctivitis, atopic dermatitis and intestinal helminth infections in Cuban children / M. Wördemann, R.J. Diaz, L.M. Heredia et al. // *Trop Med Int Health.* – 2008. – 13(2). – P. 180-6.
131. Association of birth weight with asthma-related outcomes at age 2 years / E.M. Taveras, C.A. Jr Camargo, S.L. Rifas-Shiman et al. // *Pediatr Pulmonol.* 2006. GK 41(7). – P. 643-8.
132. Association of *Blattella germanica* sensitization with atopic diseases in pediatric allergic patients / S. La Grutta, F. Cibella, G. Passalacqua et al. // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2011. – 22(5). – P. 521-7.
133. Asthma and Allergy in Latin Americal: Early infection with *Trichuris trichiura* and allergen skin test reactivity in later childhood / L.C. Rodrigues, P.J. Newcombe, S.S. Cunha et al. // *Clin Exp Allergy.* – 2008. – 38. – P. 1769-77.

134. Association and gene-gene interactions of eight common single-nucleotide polymorphisms with pediatric asthma in middle china / X. Wu, Y. Li, Q. Chen et al. // *J Asthma*. 2010 Apr; 47(3):238-44.
135. Asthma and farm exposures in a cohort of rural Iowa children / J.A. Merchant, A.L. Naleway, E.R. Svendsen et al. // *Environ Health Perspect.* – 2005. – 113. – P. 350-356.
136. Asthma and Rhinitis in South America: How Different They are From Other Parts of the World / H.J. Chong Neto, N.A. Rosário, D. Solé et al. // *Allergy Asthma Immunol Res.* – 2012. – 4(2). – P. 62-7.
137. Asthma in Ireland. The Asthma Society of Ireland: Dublin, Ireland [Electronic resource]. – 2011. – Mode of access: <http://asthmasociety.ie/asthma-information/asthma-in-ireland>.
138. Asthma in the inner city: the perspective of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases / A. Togias, M.J. Fenton, P.J. Gergen et al. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2010. – 125(3). – P. 540-4.
139. Asthma Insights and Reality in Eastern Europe – AIRCEE [Electronic resource]. – 2004. – Mode of access: <http://www.asthmaineurope.co.uk>.
140. Asthma mortality in southern Brazil: is there a changing trend? / G. Chatkin, J.M. Chatkin, C.C. Fritscher et al. // *J Asthma.* – 2007. – 44(2). – P. 133-6.
141. Asthma prevalence and morbidity among rural Iowa schoolchildren / E. Chrischilles, R. Ahrens, A. Kuehl et al. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2004. – 113. – P. 66-71.
142. Asthma prevalence, family size, and birth order / S. Goldberg, E. Israeli, S. Schwartz et al. // *Chest.* – 2007. – 131. – P. 1747-52.
143. Asthma severity and inflammation markers in children / N.M. Wilson, A. James, C. Uasuf et al. // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2001. – 12(3). – P. 125-32.
144. Atopic dermatitis and birth factors: historical follow up by record linkage / A.B. Olesen, A.R. Ellingsen, H. Olesen et al. // *BMJ* 1997. – 7086. – P. 1003-8.

145. Atopic disease and exhaled nitric oxide in an unselected population of young adults / C. van Asch, W. Balemans, M. Rovers et al. // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2008. – 100. – P. 59-65.
146. Atopic sensitization and atopic dermatitis in Estonian and Swedish infants/ T. Voor, K. Julge, M.F. Bottcher et al. // *Clin Exp Allergy.* – 2005. – 35. – P. 153-159.
147. Atopic sensitization and respiratory symptoms among Polish and Swedish school children / L. Bra[^]ba^ˆck, A. Breborowicz, S. Dreborg et al. // *Clin Exp Allergy.* – 1994. – 24. – P.826–35.
148. Atopic sensitization and the international variation of asthma symptom prevalence in children / G. Weinmayr, S.K. Weiland, B. Björkstén et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2007. – 176(6). – P. 565-74.
149. Atopy in childhood. I. Gender and allergen related risks for development of hay fever and asthma / M.R. Sears, B. Burrows, E.M. Flannery et al. // *Clin Exp Allergy.* – 1993. – 23. – P.941–948.
150. Atopy in children of families with an anthroposophic lifestyle / J.S. Alm, J. Swartz, G. Lija et al. // *Lancet.* – 1999. – 353. – P.1485-1488.
151. Barrett, N.A. Innate cells and T helper 2 cell immunity in airway inflammation / N.A. Barrett, K.F. Austen // *Immunity.* – 2009. – 31. – P. 425-437.
152. Beasley, R. International patterns of the prevalence of pediatric asthma the ISAAC program / R. Beasley, P. Ellwood, I. Asher // *Pediatr Clin North Am.* – 2003. – 50(3). – P. 539-53.
153. Bee venom immunotherapy results in decrease of IL-4 and IL-5 and increase of IFN-gamma secretion in specific allergen-stimulated T cell cultures / M. Jutel, W.J. Pichler, D. Skrbic et al. // *J Immunol.* – 1995. – 154. – P.4187-4194.
154. Birth order and sibship size as independent risk factors for asthma, allergy, and eczema. Bernsen RM, de Jongste JC, van der Wouden JC. *Pediatr Allergy Immunol.* – 2003. – 14. – P. 464-9.

155. Bjermer, L. History and future perspectives of treating asthma as a systemic and small airways disease / L. Bjermer // *Respir. Med.* – 2001. – 95(9). – P.703–719.
156. Bjermer, L. Time for a paradigm shift in asthma treatment: from relieving bronchospasm to controlling systemic inflammation / L. Bjermer // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2007. – 120(6). – P. 1269–1275.
157. Bousquet, J. Allergic rhinitis and its impact on asthma / J. Bousquet, P. Van Cauwenberge, N. Khaltaev // *J. Allergy Clin Immunol.* – Vol. 10.8. – 2001. - P. 147–3.34.
158. Braback, L. Perinatal risk factors for atopic disease in conscripts / L. Braback, A. Hedberg // *Clin Exp Allergy.* – 1998. – 28. – P. 936-42.
159. Braun-Fahrländer, C.H. Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmer's children and their peers living in the same rural community / C.H. Braun-Fahrländer, M. Gassner, L. Grize // *Clin Exp Allergy* - Vol. 29.- 1999.- P. 28-34.
160. Bronchial allergen challenge with isolated major allergens of *Dermatophagoides pteronyssinus*: the role of patient characteristics in the early asthmatic response / M.J. van der Veen, C.E. Lopuhaa, R.C. Aalberse, Jansen HM, van der Zee JS. et al. // *J Allergy Clin Immunol.* – 1998. – 102. – P.24–31.
161. Bronchial asthma prevalence in children and youth with overweight / L. Ostrowska-Nawarycz, W. Wronski, J. Blaszczyk et al. // *Pol. Merkurusz. Lek.* – 2006. – Vol. 20. – P. 505-508.
162. Bronnimann, S. A prospective study of the natural history of asthma. Remission and relapse rates. 1986 / S. Bronnimann, B. Burrows // *Chest.* – 2009. – 136(5 Suppl). – P. e30.
163. Brooks, C. The hygiene hypothesis in allergy and asthma: an update / C. Brooks, N. Pearce, J. Douwes // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* - 2012 Oct 25. [Epub ahead of print].

164. Building characteristics, indoor air quality and recurrent wheezing in very young children (BAMSE) / G. Emenius, M. Svartengren, J. Korsgaard et al. // *Indoor Air*. – 2004. – 14. P.34–42.
165. Busse, W. W. The National Institutes of Allergy and Infectious Diseases networks on asthma in inner-city children: An approach to improved care / W. W. Busse // *J Allergy Clin Immunol*. – 2010. – 125. – P. 529-37.
166. Calcium sensors as new therapeutic targets for airway hyperresponsiveness and asthma / R. Ten Broeke, G. Folkerts, T. Leusink-Muis et al. // *Faseb J*. – 2001. – 15. – P. 1831-1833.
167. Carvalho, E.M. Worms and allergy / E. M. Carvalho, I. S. Bastos, M. I. Araújo // *Parasite Immunology* – 2006. – 28. – P. 525-534.
168. Castro-Rodriguez, J.A. [Relationship between obesity and asthma] / J.A. Castro-Rodriguez // *Arch Bronconeumol*. – 2007. – 43. – P.171-5.
169. Cat and dust mite allergen levels, specific IgG and IgG4, and respiratory symptoms in adults / D. Jarvis, J.P. Zock, J. Heinrich et al. // *J Allergy Clin Immunol*. – 2007. – 119(3). – P. 697-704.
170. Cavanaugh, M.J. Clinical value of bronchial provocation testing in childhood asthma / M.J. Cavanaugh, E.A. Bronsky, J.M. Buckley // *J Allergy Clin Immunol*. – 1977. – 59. – P.41–47.
171. Changes over 13 years in skin reactivity to histamine in cohorts of children aged 9–13 years / R. Ronchetti, M.P. Villa, G. Ciofetta et al. // *Allergy*. – 2001. – 56. – P.436–41.
172. Changes over time in the relationship between symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema: A global perspective from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) / M.I. Asher, A.W. Stewart, G. Wong et al. // *Allergol Immunopathol (Madr)*. – 2012. – 40(5). – P. 267-74.
173. Characteristics of children with positive tuberculin skin test / A.B. Hocaoglu, D.O. Erge, O. Anal et al. // *Tuberk Toraks*. – 2011. – 59(2). – P. 158-63.

174. Childhood asthma and indoor allergens in Native Americans in New York / S. Surdu, L.D. Montoya, A. Tarbell, D.O. Carpenter // *Environ Health*. – 2006. – 21. – 5. – P. 22.
175. Chronic Helminth Infections Protect Against Allergic Diseases by Active Regulatory Processes / H.H. Smits, B. Everts, F.C. Hartgers, M. Yazdanbakhsh // *Curr Allergy Asthma Rep*. – 2010. – 10. – P. 3-12
176. Chung, K.F. Inflammatory biomarkers in severe asthma / K.F. Chung // *Curr Opin Pulm Med*. – 2012. – 18(1). – P. 35-41.
177. Clinical and atopic parameters and airway inflammatory markers in childhood asthma: a factor analysis / T.F. Leung, G.W. Wong, F.W. Ko et al. // *Thorax*. – 2005. – 60. – P. 822-826.
178. Clinical-epidemiological study of toxocariasis in a pediatric population / S.D. Figueiredo, J.A. Taddei, J.J. Menezes et al. // *J Pediatr (Rio J)*. – 2005. – 81(2). P.126-32.
179. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes / P. Haldar, I.D. Pavord, D.E. Shaw et al. // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2008. – 178. – P.218–224.
180. Cohort study of sibling effect, infectious diseases, and risk of atopic dermatitis during first 18 months of life / C.S. Benn, M. Melbye, J. Wohlfahrt et al. // *BMJ*. – P. 2004. – 328. – P. 1223.
181. Comparison between serial skin-prick tests and specific serum immunoglobulin E to mite allergens / G. Schuetze, K. Storm van's Gravesande, S. Sparholt et al. // *Pediatr Allergy Immunol*. - 1999. – 10. – P.138–42.
182. Consistently very poorly controlled asthma, as defined by the impairment domain of the Expert Panel Report 3 guidelines, increases risk for future severe asthma exacerbations in The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study / T. Haselkorn, J.E. Fish, R.S. Zeiger et al. // *J Allergy Clin Immunol*. – 2009. – 124. – P. 895-902.

183. Cookson, W. The alliance of genes and environment in asthma and allergy / W. Cookson // *Nature*. - 1999. - Vol. 402, № 6760, Suppl. - P. 5-11.
184. Cooper, P.J. Human allergy and intestinal helminth infections: a review of the literature and discussion of a conceptual model to investigate the possible causal association / P.J. Cooper, M. Barreto, L.C. Rodrigues // *Br Med Bull*. – 2006. – 79-80. – P. 203–218.
185. Cooper, P.J. Intestinal worms and human allergy / P.J. Cooper // *Parasite immunol*. –2004. – 26. – P. 455-67.
186. Cooper, P.J. *Toxocara canis* infection: an important and neglected risk factor for asthma? P.J. Cooper // *Clin Exp Allergy*. – 2008. – 38. – P. 551-553.
187. Correlation analysis of two serum-specific immunoglobulin E test systems and skin-prick test in allergic rhinitis patients from northeast China / X.D. Jiang, G.Y. Li, Z. Dong, D.D. Zhu // *Am J Rhinol Allergy*. – 2011. – 25(2). – P.116-9.
188. Cross-reactive IgE antibody responses to tropomyosins from *Ascaris lumbricoides* and cockroach / A.B. Santos, G.M. Rocha, C. Oliver et al. // *J Allergy Clin Immunol*. – 2008. – 121(4). – P. 1040-1046.
189. Cytokines: coordinators of immune and inflammatory responses / K.I. Arai, F. Lee, A. Miyajima et al. // *Ann. Rev. Biochem*. - 1990. - Vol. 59. - P. 783-802.
190. Daily exhaled nitric oxide measurements and asthma exacerbations in children / R.J. van der Valk, E. Baraldi, G. Stern et al. // *Allergy*. – 2012. – 67(2). – P. 265-71.
191. Day care attendance, respiratory tract illnesses, wheezing, asthma, and total serum IgE level in early childhood / J.C. Celedón, A.A. Litonjua, Ryan L. et al. // *Arch Pediatr Adolesc Med*. – 2002. – 156. – P. 241-5.
192. Day care centers and respiratory health / P. Nafstad, J.A. Hagen, L. Oie, et al. // *Pediatrics*. – 1999. – 103. – P.753-758.
193. Declining asthma prevalence in Hong Kong Chinese schoolchildren / G.W. Wong, T.F. Leung, F.W. Ko et al. // *Clin Exp Allergy*. – 2004. – 34(10). – P.1550-1555.

194. Decreased atopy in children infected with *Schistosoma haematobium*: a role for parasite-induced interleukin-10 / A.H. van den Biggelaar, R. van Ree, L.C. Rodrigues et al. // *Lancet*. – 2000. – 356. – P. 1723-1727.
195. Delfino, R.J. Personal endotoxin exposure in a panel study of school children with asthma / R.J. Delfino, N. Staimer, T. Tjoa // *Environ Health*. – 2011. – 10. – P. 69.
196. Determinants of increased exhaled nitric oxide in patients with suspected asthma / L.P. Malmberg, H. Turpeinen, P. Ryttilä et al. // *Allergy*. – 2005. – 60. – P. 464-468.
197. Determinants of the relationship between cytokine production in pregnant women and their infants / Y. Djuradi, H. Wibowo, T. Supali et al. // *PLoS One*. – 2009. – 4 – P. e7711.
198. Development of allergy and IgE antibodies during the first five years of life in Estonian children / K. Julge, M. Vasar, B. Bjorksten // *Clinical and Experimental Allergy*. – 2001. – 31. – P. 1854–1861.
199. Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children / S.L. Prescott, C. Macaubas, T. Smallacombe et al. // *Lancet*. – 1999. – 353. – P.196–200.
200. Development of a computerized adaptive test to assess health-related quality of life in adults with asthma / D.M. Turner-Bowker, M.A. Derosa, R.N. Saris-Baglana, J.B. Bjorner // *J Asthma*. – 2012. – 49(2). – P. 190-200.
201. Development of intestinal microflora during the first month of life in Estonian and Swedish infants / E. Sepp, P. Naaber, T. Voor et al. // *Microb Ecol Health Dis*. – 2000. – 12. – P.22–26.
202. Diagnostic performance characteristics of the standard Phadebas RAST, modified RAST, and Pharmacia CAP system versus skin testing / J.M. Kelso, N. Sodhi, V.A. Gosselin, J.W. Yunginger // *Ann Allergy*. – 1991. – 67. – P.511–4.

203. Diagnosing asthma in children: what is the role for methacholine bronchoprovocation testing? / J.J. Liem, A.L. Kozyrskyj, D.W. Cockcroft, – P. AB. Becker // *Pediatr Pulmonol.* – 2008. – 43(5). – P. 481-9.
204. Different profiles of IL-10+IFN-gamma-IL-4-CD4+ T cells in the peripheral blood in atopic and non-atopic asthmatics / K. Matsumoto, H. Inoue, M. Tsuda et al. // *Respiration.* – 2008. – 75(3). – P. 281-7.
205. Dinakar, C. Infants and toddlers without asthma with eczema have elevated exhaled nitric oxide levels / C. Dinakar, M. Craff, D. Laskowski // *J Allergy Clin Immunol.* – 2006. – 117. – P. 212-213.
206. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing / M. Kalliomaki, P. Kirjavainen, E. Eerola et al. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2001. – 107. – P. 129-34.
207. Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? / B. Hesselmar, N. Åberg, B. Åberg et al. // *Clin Exp Allergy.* – 1999. – 29. – P.611–617.
208. Does the use of antibiotics in early childhood increase the risk of asthma and allergic disease? / J.H. Droste, M.H. Wieringa, J.J. Weyler et al. // *Clin Exp Allergy.* – 2000. – 30. – P.1547-1553.
209. Do Sex and Atopy Influence Cough Outcome Measurements in Children? / A.B. Chang, P.G. Gibson, C. Willis, H.L. Petsky // *CHEST.* – 2011. – 140(2). – P. 324-330.
210. Doherty, T. Cytokines and growth factors in airway remodeling in asthma / T. Doherty, D. Broide // *Curr Opin Immunol.* – 2007. – 19(6). – P. 676-80.
211. Douglas, W.W. Histamine and 5-hydroxytryptamine (serotonin) and their antagonists. In: Goodman LS, Gilman A, Rall TW, Murad F, eds. *The pharmacological basis of therapeutics.* New York: Macmillan, 1985. – P.605–38.
212. Drake-Lee, A. Occupational rhinitis: a poorly diagnosed condition / A. Drake-Lee, R. Ruckley, A. Parker // *J Laryngol Otol* 2002;116:580–585.

213. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study / S. Illi, von E. Mutius, S. Lau et al. // *BMJ*. – 2001. – 322. – P.390–5.
214. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study / S. Lau, S. Illi, C. Somerfeld et al. // *Lancet*. – 2000. –356. –P.1392-1397.
215. Early infection with *Trichuris trichiura* and allergen skin test reactivity in later childhood / L.C. Rodrigues, P.J. Newcombe, S.S. Cunha et al. // *Clin Exp Allergy*. – 2008. – 38 – P. 1769-1777.
216. Early life exposure to farm animals and symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema: anISAAC Phase Three Study / B. Brunekreef, E. Von Mutius, G.K. Wong et al. // *Int J Epidemiol*. – 2012. – 41(3). – P. 753-61.
217. Early life risk factors for atopic dermatitis in Ethiopian children / A. Haileamlak, D. Dagoye, H. Williams et al. // *J Allergy Clin Immunol*. – 2005. – 115. – P. 370-376.
218. Economic burden of asthma: a systematic review / K. Bahadori, M.M. Doyle-Waters, C. Marra et al. // *BMC Pulm Med*. – 2009. – 9. – P. 24.
219. Eder, W. The asthma epidemic / W. Eder, M.J. Ege, E. von Mutius // *Engl J Med*. – 2006. – 355. – P.2226-35.
220. Effect of albendazole treatments on the prevalence of atopy in children living in communities endemic for geohelminth parasites: a cluster randomised trial / P.J. Cooper, M.E. Chico, M.G. Vaca et al. // *Lancet*. – 2006. – 367. – P. 1598-1603.
221. Effect of anthelmintic treatment on the allergic reactivity of children in a tropical slum / N.R. Lynch, I. Hagel, M. Perez et al. // *J Allergy Clin Immunol*. – 1993. – 92. – P. 404-411.
222. Effect of cat and dog ownership on sensitization and development of asthma among preteenage children / M.S. Perzanowski, E. Rönmark, TAE Platts-Mills et al. // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2002. – 166. – P.696–702.

223. Effect of parasitosis on allergic sensitization in rats sensitized with ovalbumin: interaction between parasitosis and allergic sensitization / N. Demirturk, E. Kozan, T. Demirdal et al. // *Adv Ther.* – 2007. –24(6). – P. 1305-13.
224. Ehrenstein, O.Et. Reduc.d risk of h.y fever a.d asthma am.ng children of farmers / O.Et. Ehrenstein // *Clin Exp Allergy.* – 2000. – Vol. 30. – P. 93-187.
225. Elliott, L. Ecological associations between asthma prevalence and potential exposure to farming / L. Elliott, K. Yeatts, D. Loomis // *Eur RespirJ.* - 2004. – 24. – P.938-41.
226. Endotoxin level in Estonian and Swedish house dust and atopy in infancy / M.F. Bo'ttcher, B. Bjo'rkste'n, S. Gustafson et al. // *Clin Exp Allergy.* – 2003. – 33. – P.295–300.
227. Environmental epidemiology of pediatric asthma and allergy / G.C. Johnson, D.R. Ownby, E.M. Zoratti et al. // *Epidemiologic Reviews.* – 2002. – Vol.24, №2. – P.154-175.
228. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children / C. Braun-Fahrlander, J. Riedler, U. Herz et al // *N Engl J Med.* – 2002. – 347. – P. 869-77.
229. Environmental risk factors in the first year of life and childhood asthma in the Central South of Chile / A. Boneberger , D. Haider , J. Baer et al. // *J Asthma.* – 2011. – 48(5). – P. 464-9.
230. Epithelial-cell-intrinsic IKK-beta expression regulates intestinal immune homeostasis / C. Zaph, A.E. Troy, B.C. Taylor et al. // *Nature.* – 2007. – 446. – P. 552-556.
231. Eriksson, N.E. Total IgE influences the relationship between skin test and RAST. / N.E. Eriksson // *Ann Allergy.* – 1989. – 63. – P.65–9.
232. Ernst, P. Relative scarcity of asthma and atopy among rural adolescents raised on a farm / P. Ernst, Y. Cormier // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2000. – 161. P. 1563-6.
233. Essential roles of Snitrosothiols in vascular homeostasis and endotoxic shock / L. Liu, Y. Yan, M. Zeng et al. // *Cell.* – 2004. – 116. – P. 617-628.

234. Ethnic variation in asthma diagnosis by age two in children with comparable symptoms. (Abstract) / W. Beckett, K. Belanger, E. Triche et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2002. – 165(suppl). – P. A739.
235. European Academy of Allergology and Clinical Immunology / American Academy of Allergy, Asthma and Immunology / PRACTELL Consensus Group, 2006. – 62 p.
236. European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients Associations. Fighting for Breath-A European patient perspective on severe asthma. European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients Associations (EFA): Brussels, Belgium, 2007; [Electronic resource]. – 2011. – Mode of access: http://www.efanet.org/enews/documents/Fighting_For_Breath1.pdf (accessed on 23 June 2011).
237. Evaluation of serum specific IgE for the diagnosis of allergic rhinitis with multi-allergens / C.Y. Liu, Y. Zhang, D.M. Han, L. Zhang // *Chin Med J (Engl)*. – 2010. – 123(20). – P. 2836-41.
238. Evidence for in uterosensitization to *Ascaris lumbricoides* in newborns of mothers with ascariasis / I. Guadalupe, E. Mitre, S. Benitez et al. // *J Infect Dis.* – 2009. – 199 – P. 1846-1850.
239. Evidence for in uterosensitization to *Ascaris lumbricoides* in newborns of mothers with ascariasis / I. Guadalupe, E. Mitre, S. Benitez et al. // *J Infect Dis.* – 2009. – 199. – P. 1846-1850.
240. Exhaled nitric oxide and asthma: complex interactions between atopy, airway responsiveness, and symptoms in a community population of children / P.J. Franklin, S.W. Turner, Le P.N. Souef, S.M. Stick // *Thorax.* – 2003. – 58. – P. 1048-1052.
241. Exhaled nitric oxide and exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children / M. Scollo, S. Zanconato, R. Ongaro et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2000. – 161. – P. 1047-50.

242. Exhaled Nitric Oxide Differentiates Airway Diseases in the First Two Years of Life / C. Gabriele, E. Nieuwhof, E. Van Der Wiel et al. // *Pediatr Res.* – 2006. – 60. – P. 461–465.
243. Exhaled nitric oxide for monitoring childhood asthma inflammation compared to sputum analysis, serum interleukins and pulmonary function / M.L. Paro-Heitor, M.H. Bussamra, B.M. Saraiva-Romanholo et al. // *Pediatr Pulmonol.* – 2008. – 43(2). – P. 134-41.
244. Exhaled nitric oxide in a population-based study of asthma and allergy in schoolchildren / S.L. Nordvall, C. Janson, P. Kalm-Stephens et al. // *Allergy.* – 2005. – 60. – P.469–475.
245. Exhaled nitric oxide in pediatric asthma / F. Alvarez Caro, A. Pérez Guirado, P. Ruiz Del Árbol Sánchez et al. // *Arch Argent Pediatr.* – 2010. – 108(6). – P. 544-51.
246. Exhaled nitric oxide levels during treatment of pediatric acute asthma exacerbations and association with the need for hospitalization / K.A. Nelson, P. Lee, K. Trinkaus, R.C. Strunk // *Pediatr Emerg Care.* – 2011. – 27(4). – P. 249-55.
247. Exhaled nitric oxide measurements in a population sample of young adults / C.M. Salome, A.M. Roberts, N.J. Brown et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 1999. – 159. – P. 911-916.
248. Exhaled nitric oxide measurements with dynamic flow restriction in children aged 4-8 yrs / M.W. Pijnenburg, E.T. Lissenberg, W. Hofhuis et al. // *Eur Respir J.* – 2002. – 20. – P. 919-24.
249. Exhaled nitric oxide: the effects of age, gender and body size / K.W. Tsang, S.K. Ip, R. Leung et al. // *Lung.* – 2001. – 179. – P. 83-91.
250. Expired nitric oxide and airway reactivity in infants at risk for asthma / R.S. Tepper, C.J. Llapur, M.H. Jones et al. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2008. – 122(4). – P. 760-5.

251. Exposure to endotoxin or other bacterial components might protect against the development of atopy / E. von Mutius, C. Braun-Fahrlander, R. Schierl et al. // *Clin Exp Allergy*. – 2000. – 30. – P. 1230-4.
252. Exposure to a farming environment has allergen-specific protective effects on TH2-dependent isotype switching in response to common inhalants / D.A. Stern, J. Riedler, D. Nowak et al. // *J Allergy Clin Immunol*. – 2007. – 119. – P.351–358.
253. Exposure to cat allergen, maternal history of asthma, and wheezing in first 5 years of life / J.C. Celedon, A.A. Litonjua, L. Ryan et al. // *Lancet*. – 2002. – 360. – P.781–782.
254. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey / J. Riedler, C. Braun-Fahrlander, W. Eder et al. // *Lancet*. - 2001. – 358. – P. 1129-33.
255. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study / P.M. Matricardi, F. Rosmini, Riondino S et al. // *BMJ*. – 2000. – 12. – P. 412–7.
256. Exposure to house-dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood: a prospective study / R. Sporik, S.T. Holgate, T.A. Platts-Mills et al. // *N Engl J Med*. – 1990. – 323. – P. 502-7.
257. Factors associated with allergy rhinitis in children from north Mexico city / BE Del-Río-Navarro JA Luna-Pech, A. Berber, B Zepeda-Ortega, L. Avila-Castañón, JM Del-Río-Chivardi, M. Baeza-Bacab, JJJ Sienna-Monge // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* - Vol. 17. - 2007. – P. 77-84.
258. Farm environment in childhood prevents the development of allergies / M. Kilpelainen, E.O. Terho, H. Helenius et al. // *Clin Exp Allergy*. – 2000. – 30. – P. 201-8.
259. Farm residence and exposures and the risk of allergic diseases in New Zealand children / K. Wickens, J.M. Lane, P. Fitzharris et al. // *Allergy*. – 2002. – 57. – P. 1171-1179.

260. Farm exposure in utero may protect against asthma, hay fever and eczema / J. Douwes, S. Cheng, N. Travier et al. // *Eur Respir J.* - 2008. - 32. - P.603-11.
261. Farooqi I.S. Early childhood infection and atopic disorder / I.S. Farooqi, J.M. Hopkin // *Thorax.* - 1998. - 53. - P.927-932.
262. Feather bedding and childhood asthma associated with house dust mite sensitisation: a randomised controlled trial / N.J. Glasgow, A.L. Ponsonby, A. Kemp et al. // *Arch Dis Child.* - 2011. -96(6). - P. 541-7.
263. Feather bedding and house dust mite sensitization and airway disease in childhood / A.L. Ponsonby, A. Kemp, J. Dwyer et al. // *J Clin Epidemiol.* - 2002. -55. - P. 556-62.
264. Fetal and neonatal IL-13 production during pregnancy and at birth and subsequent development of atopic symptoms / T.J. Williams, C.A. Jones, E.A. Miles et al. // *J Allergy Clin Immunol.* - 2000. - 105. - P.951-959.
265. Finn, P. Children at risk for asthma:home allergen levels, lymphocyte proliferation, and wheeze / P. Finn, J. Boudreau, Y. Wang // *J Allergy Clin Immunol.* - 2000. - 105. - P. 933.
266. Flohr, C. Do helminth parasites protect against atopy and allergic disease? / C. Flohr, R. J. Quinnee.ll, J. Brittonz // *Clinical and Experimental Allergy.* - 2009. - (39). - P. 20-32.
267. Flow-independent nitric oxide parameters in infants with and without recurrent wheeze / S.W. Turner, P.J. Franklin, R.C. Mutch, S.M.Stick // *Eur Respir J.* - 2008. - 32(3). - P. 818-9.
268. Four year incidence of allergy among schoolchildren in a community where allergy to cat and dog dominates sensitization - Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies (OLIN) / E. Rönmark, M. Perzanowski, TAE Platts-Mills et al. // *J All Clin Immunol.* - 2003. - 112. - P.747-754.
269. Frequencies of T cells expressing interleukin-4 and interleukin-5 in atopic asthmatic children: comparison with atopic asthmatic adults / N. Krug, T.

- Jung, U. Napp et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 1998. – 158. – P.754-759.
270. Frequency of infections and risk of asthma, atopy and airway hyperresponsiveness in children / E. von Mutius, S. Illi, T. Hirsch et al. // *Eur Respir J.* – 1999. – 14. – P.4-11.
271. GA2LEN (Global Allergy and Asthma European Network) / J. Bousquet, F. Kauffmann, P. Demoly et al. // *Rev Mal Respir.* – 2009. - 26(6). – P.577–586.
272. Gelfand, E.W. Pediatric asthma: a different disease/ E.W. Gelfand // *Proc Am Thorac Soc.* – 2009. – 6(3). – P. 278-82.
273. Gender differences in asthma development and remission during transition through puberty: The Tracking Adolescents' Individual Lives Survey (TRAILS) study / N. M. Vink, D. S. Postma, J. P. Schouten et al. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2010. – 126. – P. 498-504.
274. Gene-environment interaction for childhood Asthma and exposure to farming in Central Europe / M.J. Ege, D.P. Strachan, W.O. Cookson et al. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2011. – 127. – P. 138-44.
275. Genetic haplotypes of Th-2 immune signaling link allergy to enhanced protection to parasitic worms / M. Moller, M.B. Gravenor, S.E. Roberts et al. // *Hum Mol Gen.* – 2007. – 16. – P. 1828-1836.
276. Geographical variation in the prevalence of positive skin tests to environmental aeroallergens in the European Community Respiratory Health Survey I / P.-J. Bousquet , S. Chinn ,C. Janson et al. // *Allergy.* – 2007. – 62. – P. 301-309.
277. Geographical variations of asthma and asthma symptoms among schoolchildren aged 5 to 8 years and 12 to 15 years in Palestine: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) / N.A. El-Sharif, B. Nemery, F. Barghuthy et al. // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2003. – 90(1). – P. 63-71.
278. Ghosh, S. Nitric oxide metabolism in asthma pathophysiology / S. Ghosh, S.C. Erzurum // *Biochim Biophys Acta.* – 2011. – 1810(11). – P. 1008-16.

279. Girish Sharma /Asthma in Children// [Electronic resource]. – 2006. – Mode of access: <http://www.emedicine.com/ped/topic152.htm>.
280. Global analysis of breast feeding and risk of symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in 6-7 year old children: ISAAC Phase Three / B. Björkstén, N. Aït-Khaled, M. Innes Asher et al. // *Allergol Immunopathol (Madr)*. – 2011. – 39(6). – P. 318-25.
281. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey / T. To, S. Stanojevic, G. Moores et al. // *BMC Public Health*. – 2012. – N 12(1). – P. 204.
282. Global Initiative for asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Electronic resource]. – 2.006. – Mode of access: www.ginasthma.com.
283. Global Initiative for asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Electronic resource]. – 2009. – Mode of access: www.ginasthma.com.
284. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three / N. Aït-Khaled, N. Pearce, H.R. Anderson et al. // *Allergy*. – 2009. – 64. – P. 123-148.
285. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: Phase Three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) / CKW Lai, R Beasley, J Crane et al. // *Thorax*. – 2009. – 64. – P. 476-483.
286. Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 responses and blocking IgG activity / K.T. Nouri-Aria, P.A. Wachholz, J.N. Francis et al. // *J Immunol*. – 2004. – 172. – P. 3252-9.
287. Growth and gene expression are predominantly controlled by distinct regions of the human IL-4 receptor / J.J. Ryan, L.J. McReynolds, A. Keegan et al. // *Immunity*. - 1996. -Vol. 4, № 2. - P . 123-132.

288. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study / J. Penders, C. Thijs, P.A. van den Brandt et al. // *Gut*. – 2007. – 56. – P. 661-7.
289. Habitual snoring in school-aged children: environmental and biological predictors / S. Li, X. Jin, C. Yan et al. // 2010. – 11. – P. 144.
290. Having lived on a farm and protection against allergic diseases in Australia / S.H. Downs, G.B. Marks, T.Z. Mitakakis et al. // *Clin Exp Allergy*. – 2001. – 31. – P. 570-575.
291. Haugaard, L. Predictors of early- and late-phase reactions to bronchial allergen challenge / L. Haugaard, M. Iversen, R. Dahl // *Allergy*. - 1997. - 52. - P. 999–1004.
292. Hay fever and predictive value of prick test and specific IgE antibodies: A prospective study in children / T. Schäfer, B. Hoelscher, H. Adam et al. // *Pediatr Allergy Immunol*. – 2003. – 14. – P. 120-129.
293. Hay fever, hygiene, and household size / R.M. Steinman, S. Turley, I. Mellman, K. Inaba // *BMJ*. – 1989. – Vol. 299. – P. 1259-1260.
294. Helminth infections are associated with protection from cerebral malaria and increased nitrogen derivatives concentrations in Thailand / M. Nacher, P. Singhasivanon, B. Traore et al. // *Am. J. Trop. Med. Hyg*. – 2002. – Vol. 66. – P. 304–309.
295. High titre of anti-*Ascaris* immunoglobulin E associated with bronchial asthma symptoms in 5-year-old rural Bangladeshi children // H. Takeuchi, K. Zaman, J. Takahashi et al. // *Clin Exp Allergy*. – 2008. – 38 – P. 276-282.
296. Hill, D.J. Predicting the results of allergen bronchial challenge by simple clinical methods / D.J. Hill, M.J. Shelton, C.S. Hosking // *Clin Allergy*. – 1982. – 12. – P. 295–301.
297. Histamine sensitivity influences reactivity to allergens / M.S. Stuckey, C.S. Witt, L.H. Schmitt et al. // *J Allergy Clin Immunol*. – 1985. – 75. – P. 373–6.
298. Hoerauf, A. Immunomodulation by filarial nematodes / A. Hoerauf, J. Satoguina, M. Saefel // *Specht S Parasite Immunol*. – 2005. – 27. – P. 417-29.

299. Holt, P.G. Atopic versus infections diseases in childhood: a question of balance? / P.G. Holt, P.D. Sly, B. Björkstén // *Pediatr Allergy Immunol.* – 1997. – 8. P.53–8.
300. Home characteristics as predictors of bacterial and fungal microbial biomarkers in house dust / J.E. Sordillo, U.K. Alwis, E. Hoffman et al. // *Environ Health Perspect.* – 2011 – 119(2). – P. 189-95.
301. House dust endotoxin and wheeze in the first year of life / J.H. Park, D.R. Gold, D.L. Spiegelman et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2001. – 163. – P. 322-8.
302. Huang, S.L. Negative association of *E. vermicularis* infestation with asthma and rhinitis in primary school children in Taipei / S.L. Huang, P.F. Tsai, Y.F. Yeh // *Clinical and Experimental Allergy.* – 2002. – 32. – P. 1029-1032.
303. Human interleukin 4 receptor confers biological responsiveness and defines a novel receptor superfamily / R.L. Idzerda, C.J. March, B. Mosley et al. // *J. Exp. Med.* - 1990. - Vol. 171, № 3. - P . 861-873.
304. Human mast cell heterogeneity: histamine release from mast cells dispersed from skin, lung, adenoids, tonsils, and colon in response to IgE-dependent and non immunologic stimuli / M.A. Lowman, P.H. Rees, R.C. Benyon, M.K.Church // *J Allergy Clin Immunol.* – 1988. – 81. – P. 590–6.
305. IgE cross-reactivity between *Ascaris* and domestic mite allergens: the role of tropomyosin and the nematode polyprotein ABA-1. / N. Acevedo, J. Sánchez, A. Erler et al. // *Allergy.* – 2009. – 64(11) – P. 1635-43.
306. IgG antibodies against micro-organisms and atopic disease in Danish adults: the Copenhagen Allergy Study / A. Linneberg, C. Ostergaard, M. Tvede et al. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2003. – 111. – P.847–53.
307. IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy / M. Jutel, M. Akdis, F. Budak et al. // *Eur J Immunol.* – 2003. – 33(5). – P. 1205-14.

308. Ile50Val variants or IL4Ra upregulates IgE synthesis and associates with atopic asthma / H. Mitsuyasu, K. Izuhara, X.Q. Mao et al. // *Nat. Genet.* - 1998. -Vol. 19.-P. 119-120.
309. Immediate skin reactivity to histamine and to allergens in cohorts of 9-year-old schoolchildren studied 16 years apart / R. Ronchetti, M. P. Villa, J. Pagani et al. // *Clin Exp Allergy.* - 2003. - 33. - P.1232-1237.
310. Immunization and symptoms of atopic disease in children: results from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. ISAAC Phase 1 Study Group / H.R. Anderson, J.D. Poloniecki, D.P. Strachan et al. // *Am J Public Health.* - 2001. - 91. - P.1126-1129.
311. Immunomodulation by filarial nematodes / A. Hoerauf, J. Satoguina, M. Saeftel, S. Specht // *Parasite Immunol.* - 2005. - 27. - P. 417-29.
312. Immunomodulation of the allergic inflammatory response: new developments / M.I. Araujo, R.A. Campos, L.S. Cardoso et al. // *Inflamm Allergy Drug Targets.* - 2010. - Vol. 9, N 2. - P. 73-82.
313. Impact of bimonthly treatment of geohelminth-infected children with albendazole on atopy prevalence: a cluster-randomized trial / P.J. Cooper, M.E. Chico, M. Vaca et al. // *Lancet.* - 2006. - 367. - P. 1598-1603.
314. Impaired T helper 2 response to aeroallergen in helminth-infected patients with asthma / M.I. Araujo, B. Hoppe, M. Jr. Medeiros et al. // *J Infect Dis.* - 2004. - 190. - P. 1797-1803.
315. Improvement of clinical and immunopathologic parameters in asthmatic children treated for concomitant chronic rhinosinusitis / M.A. Tosca, C. Cosentino, E. Pallestrini et al. // *Ann Allergy Asthma Immunol.* - 2003. - 91(1). - P. 71-78.
316. Inhaled glucocorticoid therapy of childhood asthma is associated with reduced peripheral blood T cell activation and "Th2-type" cytokine mRNA expression / V. Gemou-Engesaeth, A. Bush, A.B. Kay et al. // *Pediatrics.* - 1997. - 99. - P.695-703.

317. Interleukin 4, but not interleukin 5 or eosinophils, is required in a murine model of acute airway hyperreactivity / D.B. Coryy, H.G. Folkesson, M.L. Warnock et al. // *J. Exp. Med.* - 1996. - Vol. 183, № 1. - P. 109.
318. In vivo switch to IL-10-secreting T regulatory cells in high dose allergen exposure / F. Meiler, J. Zumkehr, S. Klunker et al. // *J Exp Med.* – 2008. – 205(12). – P. 2887-98.
319. Increase in prevalence of rhinoconjunctivitis but not asthma and atopic eczema in teenagers / C.A. Riedi, N.A. Rosario, L.F. Ribas et al. // *J Investig Allergol Clin Immunol.* – 2005. – 15(3). – P. 183-8.
320. Increased exhaled nitric oxide predicts new-onset rhinitis and persistent rhinitis in adolescents without allergic symptoms / A. Malinovschi, K. Alving, P. Kalm-Stephens et al. // *Clin Exp Allergy.* – 2012. – 42(3). – P. 433-40.
321. Increased nitric oxide in exhaled air of normal human subjects with upper respiratory tract infections / S.A. Kharitonov, D. Yates, P.J. Barnes // *Eur Respir J.* – 1995. – 8. – P. 295-7.
322. Increases nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients / A.S. Kharitonov, D.H. Yates, R.A. Robbins et al. // *Lancet.* – 1994. – 343. – P. 133-135.
323. Independent effects of intestinal parasite infection and domestic allergen exposure on risk of wheeze in Ethiopia: a nested case-control study / S. Scrivener, H. Yemaneberhan, M. Zebenigus et al. // *Lancet.* – 2001. – 358. – P. 1493-1499.
324. Indication of linkage of serum IgE levels to the interleukin-4 gene and exclusion of the contribution of the (-590 C to T) interleukin-4 promoter polymorphism to IgE variation / M.-H. Dizier, A. Sandford, A. Walley et al. // *Genet. Epidemiol.* - 1999. -Vol. 16, № 1. - P. 84-94.
325. Infection by *Ascaris lumbricoides* and bronchial hyperreactivity: an outstanding association in Venezuelan school children from endemic areas / I. Hagel, M. Cabrera, M.A. Hurtado et al. // *Acta Trop.* – 2007. – 103. – P. 231-241.

326. Infections presenting for clinical care in early life and later risk of hay fever in two UK birth cohorts / S.A. Bremner, I.M. Carey, S. DeWilde et al. // *Allergy*. – 2008. – 63. – P. 274-283.
327. iNOS depletion completely diminishes reactive nitrogen-species formation after an allergic response / A. Koarai, M. Ichinose, H. Sugiura et al. // *Eur Respir J*. – 2002. – 20(3). – P. 609-16.
328. Intensity of intestinal infection with multiple worm species related to regulatory cytokine output and immune hyporesponsiveness / J.D. Turner, J.A. Jackson, H. Faulkner et al. // *J Infect Dis*. – 2008. – 197. – P. 1204-1212.
329. Interferon-gamma levels in nasopharyngeal secretions of infants with respiratory syncytial virus and other respiratory viral infections / P. Joshi, A. Shaw, A. Kakakios et al. // *Clin Exp Immunol*. – 2003. – 131. – P. 143-7.
330. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods / M. I. Asher, U. Keil, H. R. Anderson et al. // *Eur Respir J*. – 1995. – 8(3). – P. 483-491.
331. International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three Study Group. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: Phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). / C.K. Lai; R. Beasley, J. Crane et al. // *Thorax*. – 2009. – 64. – P. 476-483.
332. Interrelationships among asthma, atopy, rhinitis and exhaled nitric oxide in a population-based sample of children / L.F. Jouaville, I. Annesi-Maesano, L.T. Nguyen et al. // *Clin Exp Allergy*. – 2003. – 33. – P. 1506-1511.
333. Intestinal helminth infestation is associated with increased bronchial responsiveness in children / E.R. da Silva, P.D. Sly, M.U. de Pereira et al. // *Pediatr Pulmonol*. – 2008. – 43. – P. 662-665.
334. Intestinal microflora of Estonian and Swedish infants / E. Sepp, K. Julge, M. Vasar et al. // *Acta Paediatr*. – 1997. – 86. – P. 956-61.
335. Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding, and antibiotics / M. Fallani,

- D. Young, J. Scott et al. // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2010. – 51. – P. 77-84.
336. Intraregional differences in asthma prevalence and risk factors for asthma among adolescents in Split-Dalmatia County, Croatia / I. Gudelj, I. Mrkić Kobal, H. Munivrana Škvorc et al. // *Med Sci Monit.* – 2012. – 18(4) – P. H43-50.
337. Inverse association of farm milk consumption with asthma and allergy in rural and suburban populations across Europe / Waser M, Michels KB, Bieli C, Floistrup H, Pershagen G, von Mutius E, et al. // *Clin Exp Allergy.* – 2007. – 37. – P.661-70.
338. Is eczema really on the increase worldwide? / H. Williams, A. Stewart, E. von Mutius et al. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2008. – 121(4). – P. 947-54.
339. Is the hygiene hypothesis still a viable explanation for the increased prevalence of asthma? / T.A. Platts-Mills, E. Erwin, P. Heymann, J. Woodfolk // *Allergy.* – 2005. – 60 (Suppl. 79). – P. 25-31.
340. ISAAC Manual (2nd Edition) [Electronic resource]. – 1993. – Mode of access: <http://isaac.auckland.ac.nz>.
341. It's all about sex: gender, lung development and lung disease / M.A. Carey, J.W. Card, J.W. Voltz et al. // *Trends Endocrinol Metab.* – 2007. – 18. – P.308-13.
342. Izuhara, K. Signal transduction via the interleukin-4 receptor and its correlation with atopy / K. Izuhara, T. Shirakawa // *Int. J. Molec. Med.* - 1999. -Vol. 3 , № 1 . - P . 3-10.
343. Jenmalm, M.C. Development of IgG subclass antibodies to ovalbumin, birch and cat during the first eight years of life in atopic and nonatopic children / M.C. Jenmalm, B. Bjořrkste'n // *Pediatr Allergy Immunol.* - 1999. – 10. – P.112–21.
344. Johnson, C.C. Do animals on the farm and in the home reduce the risk of pediatric atopy? / C.C. Johnson, S.H. Alford // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* – 2002. – 2. – P. 133-9.

345. Julge, K. Development of allergy and IgE antibodies during the first five years of life in Estonian children / K. Julge, M. Vasar, B. Björkstén // *Clin Exp Allergy*. – 2001. – 31. – P. 1854-1861.
346. Karmaus, W. Does a higher number of siblings protect against the development of allergy and asthma? / W. Karmaus, C. Botezan // *J Epidemiol Community Health*. – 2002. – 56. – P. 209-17.
347. Karmaus, W. Does the sibling effect have its origin in utero? Investigating birth order, cord blood immunoglobulin E concentration, and allergic sensitization at age 4 years / W. Karmaus, H. Arshad, J. Mattes // *Am J Epidemiol*. – 2001. – 154. – P. 909-15.
348. Kasahara, M. The 2R hypothesis: an update // *Curr. Opin. Immunol*. – 2007. – Vol. 19. – P. 547-552.
349. Kay, A.B. Allergy and allergic diseases: part 1 / A.B. Kay // *N Engl J Med*. – 2001. – 344. – P. 30-6.
350. Kharitonov, S.A. Increased nitric oxide in exhaled air of normal human subjects with upper respiratory tract infections / S.A. Kharitonov, D. Yates, P.J. Barnes // *Eur Respir J*. – 1995. – 8. – P.295-7.
351. Kharitonov, S.A. Inhaled glucocorticoids decrease nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients / S.A. Kharitonov, D.H. Yates, P.J. Barnes // *Am J Respir Crit Care Med*. – 1996. – 153. – P. 454–457.
352. Kimura, M. Ovalbumin-induced IL-4, IL-5 and IFN-gamma production in infants with atopic dermatitis / M. Kimura, M. Obi // *Int Arch Allergy Immunol*. – 2005. – 137(2). – P. 134-40.
353. Kishimoto, T. Cytokine signal transduction / T. Kishimoto, T. Taga, S. Akira // *Cell*. - 1994. - Vol. 76, № 2. - P. 253-262.
354. Koh, M.S. The natural history of asthma from childhood to adulthood / M. S. Koh, L. B. Irving et al. // *Int J Clin Pract*. – 2007. – 61(8). – P. 1371-1374.
355. Kurukulaaratchy, R. J. Defining childhood atopic phenotypes to investigate the association of atopic sensitization with allergic disease / R. J.

- Kurukulaaratchy, S. Matthews, S. H. Arshad // *Allergy*. – 2005. – 60. – P. 1280-1286.
356. Lamer, B. Why is dying of asthma and why? / B. Lamer // *J. Pediatr.* – 1988. – V.115. – N5. – P. 838-840.
357. Latzin, P. Exhaled nitric oxide in healthy children: variability and a lack of correlation with atopy / P. Latzin, J. Beck, M. Griesse // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2002. – 13. – P.37-46.
358. Leadbitter P, Pearce N, Cheng S, et al. Relationship between fetal growth and the development of asthma and atopy in childhood. *Thorax* 1999;54:905-10.
359. Leonardi-Bee, J. Asthma and current intestinal parasite infection: systematic review and meta-analysis / J. Leonardi-Bee, D. Pritchard, J. Britton // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2006. – 174. – P. 514-523.
360. Levels of household mold associated with respiratory symptoms in the first year of life in a cohort at risk for asthma / J.F. Gent, P. Ren, K. Belanger et al. // *Environ Health Perspect.* – 2002. – 110. – A781-786.
361. Levy J. The effects of antibiotic use on gastrointestinal function / J. Levy // *Am J Gastroenterol.* – 2000. – 95(suppl):S. – P.8–10.
362. Linkage and association study of the IL4 receptor (IL4R) gene on chromosome 16 in asthma and allergic phenotype / T.D. Howard, D.G. Wiesz, D.S. Postma et al. // *Am. J. Hum. Genet.* - 1998. - Vol. 63, Suppl. - A293.
363. Longitudinal study on the relationship between cat allergen and endotoxin exposure, sensitization, cat specific IgG and development of asthma in childhood: report of the German Multicentre Allergy Study (MAS 90) / S. Lau, S. Illi, T. Platts-Mills et al. // *Allergy*. – 2005. – 60. – P. 766-73.
364. Longterm treatment of intestinal helminths increases mite skin-test reactivity in Gabonese schoolchildren / A.H. van den Biggelaar, L.C. Rodrigues, R. van Ree et al. // *J Infect Dis.* – 2004. – 189. – P. 892-900.

365. Low birth weight and the racial disparity in asthma prevalence / C.L. Joseph, D. Ownby, E.L. Peterson et al. // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2002. – 88. – P. 507-12.
366. Low-normal gestational age as a predictor of asthma at 6 years of age / B.A. Raby, J.C. Celedón, A.A. Litonjua et al. // *Clin Exp Allergy.* – 2005. – 35(9). – P. 1135-40.
367. Madore, A.M. Immunological and genetic aspects of asthma and allergy / A.M. Madore, C. Laprise // *Journal of Asthma and Allergy.* – 2010. – 3. – P. 107-121.
368. Magnus P. Secular trend in the occurrence of asthma among children and young adults: critical appraisal of repeated cross sectional surveys / P. Magnus, J.J. Jaakkola // *BMJ.* – 1997. – 21 – 314(7097). – P.1795-1799.
369. Major increase in allergic sensitization in school children from 1996 to 2006 in Northern Sweden / E. Rönmark, A. Bjerg, M. Perzanowski et al. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2009. – 124(2). – P.357-6415.
370. Marbury M.C. Lower respiratory illness, recurrent wheezing, and day care attendance / M.C. Marbury, G. Maldonado, L. Waller // *Am J Respir Crit Care Med.* – 1997. – 155. – P.156-161.
371. Matricardi P.M. Are infections protecting from atopy? / P.M. Matricardi, R. Rochetti // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* – 2001. – 1. – P.413-419.
372. Martinez, F.D. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children / F.D. Martinez // *Pediatrics.* – 2002. – 109. – P. 362-7.
373. Martinez, F.D. New insights into the natural history of asthma: primary prevention on the horizon / F.D. Martinez // *J Allergy Clin Immunol.* – 2011. – 128(5). P. 939-45.
374. Maternal endotoxin exposure attenuates allergic airway disease in infant rats / L. Cao, J. Wang, Y. Zhu et al. // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* – 2010. – 298(5). – P. L670-7.
375. Maternal vaginal microflora during pregnancy and the risk of asthma hospitalization and use of antiasthma medication in early childhood / C.S.

- Benn, P. Thorsen, J.S. Jensen et al. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2002. – 110. – P. 72-7.
376. Matsui, T. Death from asthma in children / T. Matsui, M. Boba // *Acta Paediatr.Japan.* – 1990. – V.32. – N2. – P. 205-209.
377. Measurements of exhaled nitric oxide in healthy subjects age 4 to 17 years / F. Buchvald, E. Baraldi, S. Carraro et al. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2005. – 115. – P. 1131-1136.
378. Measuring exhaled nitric oxide in infants during tidal breathing: methodological issues / P.J. Franklin, S.W. Turner, R.C. Mutch, S.M. Stick // *Pediatr Pulmonol.* – 2004. – 37. – P. 24-30.
379. Measuring Exhaled Nitric Oxide Levels in Adults*The Importance of Atopy and Airway Responsiveness / P.J. Franklin, S.M. Stick, P.N. Le Souëf et al. // *CHEST.* – 2004. – 126. – P. 1540–1545.
380. Mechanisms underlying helminth- induced Th2 polarization: default, negative or positive pathways? / D. Jankovic, S. Steinfeld, M.C. Kullberg, A. Sher // *Chem Immunol Allergy.* – 2006. – 90 – P. 65.
381. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome / S.R. Gill, M. Pop, R.T. Deboy et al. // *Science.* – 2006. – 312. – P. 1355-9.
382. Metropolitan home living conditions associated with indoor endotoxin levels. Gereda JE, Klinnert MD, Price MR, et al *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:790-6.
383. Microbial content of drinking water in Finnish and Russian Karelia - implications for atopy prevalence / L. von Hertzen, T. Laatikainen, T. Pitkänen et al. // *Allergy.* – 2007. – 62. – P.288–292.
384. Microflora-associated characteristics in faeces from allergic and nonallergic infants / M.F. Böttcher, E.K. Nordin, A. Sandin et al. // *Clin Exp Allergy.* - 2000. - 30. – P. 1590–6.
385. Mohammadbeigi, A. Prevalence of asthma in elementary school age children in Iran-a systematic review and meta analysis study / A. Mohammadbeigi, J.

- Hassanzadeh, A. Mousavizadeh // *Pak J Biol Sci.* – 2011. – 14(19). – P. 887-93.
386. Molecular analysis of commensal host–microbial relationships in the intestine / L.V. Hooper, M.H. Wong, A. Thelin et al. // *Science.* – 2001. – 291. – P. 881–4.
387. Multiple Patterns of Sensitization in Relation to Asthma in a Birth Cohort Study / A. Simpson, V. Y. F. Tan, J. Winn et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2010. - Vol 181. – P. 1200–1206.
388. Naive CD4⁺ T cells exhibit distinct expression patterns of cytokines and cell surface molecules on their primary responses to varying doses of antigen / W. Ise, M. Totsuka, Y. Sogawa et al. // *J Immunol.* – 2002. – 168. – P. 3242-3250.
389. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system / F.L. Ricciardolo, P.J. Sterk, B. Gaston, G. Folkerts // *Physiol Rev.* – 2004. – 84. – P. 731-765.
390. No IL4R alpha gene linkage or association detected in Italian families with atopic asthma by the analysis of 3 mutations / C. Patuzzo, G. Malerba, C. Migliaccio et al. // *Am. J. Hum. Genet.* - 1999. - Vol. 65, Suppl. - A439.
391. No increase in the prevalence of asthma, allergies, and atopic sensitisation among children in Germany: 1992–2001 / I.K. Zöllner, S.K. Weiland, I. Piechotowski et al. // *Thorax.* – 2005. – 60. – P. 545–548.
392. Nonatopic asthma is associated with helminth infections and bronchiolitis in poor children / M.U. Pereira, P.D. Sly, P.M. Pitrez et al. // *Eur Respir J.* – 2007. – 29 – P. 1154-60.
393. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms / J. Douwes, P. Gibson, J. Pekkanen, N. Pearce // *Thorax.* – 2002. – 57. P. 643-648
394. Noninvasive testing of lung function and inflammation in pediatric patients with acute asthma exacerbations / D.H. Arnold, T. Gebretsadik, T.J. Abramo, T.V. Hartert // *J Asthma.* – 2012. – 49(1). – P. 29-35.
395. Number of allergens to be tested to assess allergenic sensitization in epidemiologic studies: results of the European Community Respiratory Health

- Survey I / P.-J. Bousquet, R. Hooper, M. Kogevinas et al. // *Clinical and Experimental Allergy*. – 2007. – 37. – P. 780-787.
396. Ober, C. Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery / C. Ober, S. Hoffjan // *Genes Immun*. – 2006. – 7. – P.95–100.
397. Oiso, N. Interleukin-4 receptor alpha chain polymorphism Gln551Arg is associated with adult atopic dermatitis in Japan / N. Oiso, K. Fukai, M. Ishii // *Am. J. Hum. Genet.* - 1999. - Vol. 65, Suppl. - A464.
398. Older siblings and early daycare are protective against allergen-specific IgE and atopy / C.C. Johnson, S. Havstad, E.L. Peterson et al. // *J Allergy Clin Immunol*. – 2002. –109(suppl).
399. Older siblings and early daycare are protective against allergen-specific IgE and atopy. (Abstract) / C.C. Johnson, S. Havstad, E.L. Peterson et al. // *J Allergy Clin Immunol*. – 2002. – 109(suppl). – P. 127.
400. Olin, A.C. Exhaled nitric oxide: relation to sensitization and respiratory symptoms / A.C. Olin, K. Alving, K. Toren // *Clin Exp Allergy*. – 2004. –34. – P. 221-226.
401. Out of Africa: what can be learned from the studies of allergic disorders in Africa and Africans? / B.B. Obeng, F. Hartgers, D. Boakye, M. Yazdanbakhsh // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. – 2008. – 8. – P. 391-397.
402. Overexpression of endothelial nitric oxide synthase suppresses features of allergic asthma in mice / R. Ten Broeke, R. De Crom, R. Van Haperen et al. // *Respir Res*. – 2006. – 7. P. – 58.
403. Oyama, N. Antibiotic use during infancy promotes a shift in Th1/Th2 balance toward Th2-dominant immunity in mice / N. Oyama, N. Sudo, C. Kubo // *J Allergy Clin Immunol*. – 2001. – 107. – P. 153-9.
404. Paiola, G. The measurement of exhaled nitric oxide in routine practice / G. Paiola, L. Tenero, G. Piacentini // *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. – 2009. – 41(5). – P. 131-5.

405. Parental and neonatal risk factors for atopy, airway hyper-responsiveness, and asthma / M.R. Sears, M.D. Holdaway, E.M. Flannery et al. // *Arch Dis Child*. – 1996. – 75. – P. 392-8.
406. Patel, S.P. Systematic review of worldwide variations of the prevalence of wheezing symptoms in children / S.P. Patel, M.R. Jarvelin, M.P. Little // *Environ Health*. – 2008 – 7. – P.57.
407. Patients with asthma and comorbid allergic rhinitis: is optimal quality of life achievable in real life? / F. Braido, I. Baiardini, S. Menoni et al. // *PLoS One*. – 2012. – 7(2). – P. e31178.
408. Paul, W.E. Lymphocyte response and cytokines / W.E. Paul, R.A. Seder // *Cell*. - 1994. - Vol. 76. - P. 241-251.
409. Pearce N. How much asthma is really attributable to atopy? / N Pearce, J Pekkanen, R. Beasley // *Thorax*. – 1999. – 54. – P. 268-72.
410. Pearce, N. Is allergen exposure the major primary cause of asthma? / N. Pearce, J. Douwes, R. Beasley // *Thorax*. – 2000. – 55(5). – P. 424-31.
411. Pearce, N. The global epidemiology of asthma in children / N. Pearce, J. Douwes // *Int J Tuberc Lung Dis*. – 2006. – 10(2). – P. 125-32.
412. Pediatric allergy and immunology in Spain / A. Nieto, A. Mazon, M.A. Martin-Mateos et al. // *Pediatr Allergy Immunol*. – 2011. – 22(7). – P. 742-50.
413. Peripheral blood CD4 but not CD8 T-lymphocytes in patients with exacerbation of asthma transcribe and translate messenger RNA encoding cytokines which prolong eosinophil survival in the context of a Th2-type pattern: effect of glucocorticoid activity / C.J. Corrigan, Q. Hamid, J. North et al. // *Am J Respir Cell Mol Biol*. – 1995. – 5. – P.567-578.
414. Perinatal characteristics and obstetric complications as risk factors for asthma, allergy and eczema at the age of 6 years / R.M. Bernsen, J.C. de Jongste, B.W. Koes et al. // *Pediatrics*. – 2004 . – 114(3). – P. e327-32.
415. Perinatal factors and atopic disease in childhood / D.M. Fergusson, J. Crane, R. Beasley et al. // *Clin Exp Allergy*. – 1997. – 27. – P. 1394-401.

416. Perkin M.R. Which aspects of the farming lifestyle explain the inverse association with childhood allergy? / M.R. Perkin, D.P. Strachan // *J Allergy Clin Immunol.* – 2006. – 117. – P.1374–1381.
417. Polymorphic nucleotides within the human IL-4 promoter that mediate overexpression of the gene / Z. Song, V. Casolaro, R. Chen et al. // *J. Immunol.* -1996. - Vol. 156, № 2. - P. 424-429.
418. Polymorphisms in IL4 and iLARA confer susceptibility to asthma / A.A. Amirzargar, M. Movahedi, N. Rezaei et al. // *J Investig Allergol Clin Immunol.* – 2009. - 19(6). – P. 433-8.
419. Polymorphisms in the interleukin-4 and interleukin-4 receptor alpha chain genes confer susceptibility to asthma and atopy in a Caucasian population / B. Beghé, S. Barton, S. Rorke et al. // *Clin Exp Allergy.* – 2003. - 33(8). – P.1111-7.
420. Ponsonby, A.-L. Investigation of the hygiene hypothesis: current issues and future Directions / A.-L. Ponsonby, A. Kemp // *Allergy.* – 2008. – 63. – P. 506-508.
421. Portelli, M. Genetic basis for personalized medicine in asthma / M. Portelli, I. Sayers // *Expert Rev Respir Med.* – 2012. - 6(2). – P.223-36.
422. Postma, D.S. Gender differences in asthma development and progression / D.S. Postma // *Gend Med.* – 2007. - 4(suppl B). – P.S133-46.
423. Predictive accuracy of late asthmatic reaction to *Dermatophagoides pteronyssinus* / E. Crimi, V. Brusasco, E. Losurdo, P. Crimi // *J Allergy Clin Immunol.* - 1986. - 78(5 Pt 1). – P.908–913.
424. Predictors of asthma severity in the elderly: results of a community survey in Northeast England / K. Parameswaran, A.J. Hildreth, I.K. Taylor et al. // *J Asthma.* – 1999. – 36(7). – P. 613-8.
425. Predictors of repeated wheeze in the first year of life: the relative roles of cockroach, birth weight, acute lower respiratory illness, and maternal smoking / D.R. Gold, H.A. Burge, V. Carey et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 1999. – 160. – P. 227-36.

426. Prevalence and distribution of sensitization to foods in the European Community Respiratory Health Survey: a EuroPrevall analysis / P. Burney, C. Summers, S. Chinn et al. // *Allergy*. – 2010. – 65(9). – P.1182–1188.
427. Prevalence and factors linked to atopy in 10-and 11-year-old children in Almería, Spain / J. Batllés-Garrido, J. Torres-Borrego, T. Rubí-Ruiz et al. // *Allergol Immunopathol (Madr)*. – 2010. – 38(1). – P. 13-9.
428. Prevalence and geographic variations in asthma symptoms in children and adolescents in Galicia (Spain) / A. López-Silvarrey-Varela, S. Pértega-Díaz, S. Rueda-Esteban et al. // *Arch Bronconeumol*. – 2011. – 47(6). – P. 274-82.
429. Prevalence and risk factors for allergic rhinitis in primary schoolchildren in Budapest / M. Sultész, G. Katona, A. Hirschberg, G. Gálffy // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010. – 74(5). – P. 503-9.
430. Prevalence and severity of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema in 13 to 14 year old children in Taipei, Taiwan / D.C. Yan, L.S. Ou, T.L. Tsai et al. // *Ann Allergy Asthma Immunol*. – 2005. – Vol. 95, N 6. – P. 579-585.
431. Prevalence and trend of self-reported asthma and other allergic disease symptoms in Morocco: ISAAC phase I and III. Bouayad Z, Aichane A, Afif A, Benouhoud N, Trombati N, Chan-Yeung M, Aït-Khaled N. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006 Apr;10(4):371-7.
432. Prevalence of allergic diseases of schoolchildren in central Taiwan. From ISAAC surveys 5 years apart / M.F. Liao, M.N. Liao, S.N. Lin et al. // *J Asthma*. – 2009. – 46(6). – P. 541-5.
433. Prevalence of allergy, patterns of allergic sensitization and allergy risk factors in rural and urban children / B. Majkowska-Wojciechowska, J. Pełka, L. Korzon et al. // *Allergy*. – 2007. – 62. – P.1044–1050.
434. Prevalence of allergic rhinitis and types of sensitized allergen in adult at Wat Intaram community, Hua Raeu, Phra Nakhon Si Ayutthaya District, Phra Nakhon Si Ayutthaya Province, Thailand / K. Bunjean, K. Sukkasem, N. Noppacroh et al. // *J Med Assoc Thai*. – 2012. – 95 Suppl 5. – P. S63-8.

435. Prevalence of asthma and allergy in schoolchildren in Belmont, Australia: three cross sectional surveys over 20 years / B.G. Toelle, K. Ng, E. Belousova et al. // *BMJ*. – 2004 – 328. – P.386–387.
436. Prevalence of asthma and other allergic diseases in an adolescent population: association with gender and race / J.K. Fagan, P.A. Scheff, D. Hryhorczuk et al. // *Ann Allergy Asthma Immunol*. – 2001. – 86(2). – P. 177-84.
437. Prevalence of asthma and risk factors associated: population based study in São Paulo, Southeastern Brazil, 2008-2009 / C.A. Sousa, C.L. César, M.B. Barros et al. // *Rev Saude Publica*. – 2012. – 46(5). – P. 825-33.
438. Prevalence of childhood allergic diseases in central Taiwan over the past 15 years / P.F. Liao, H.L. Sun, K.H. Lu, K.H. Lue // *Pediatr Neonatol*. – 2009. – 50(1). – P. 18-25.
439. Prevalence of childhood asthma, rhinitis and eczema in Scandinavia and Eastern Europe / B. Bjōrkste'n, D. Dumitrascu, T. Foucard et al. // *Eur Respir J*. – 1998. – 12. – P.432–7.
440. Prevalence of respiratory and atopic disorders among children in the East and West of Germany five years after unification / S.K. Weiland, E. von Mutius, T. Hirsch et al. // *Eur Respir J*. – 1999. – 14(4). – P. 862-70.
441. Predictors of response to bronchial allergen challenge in 5- to 6-year-old atopic children / T. A. Douglas, M. Kusel, E. M. Pascoe et al. // *Allergy*. – 2007. – 62. – P. 401–407.
442. Prevalence of sensitivity to cockroach allergens and IgE cross-reactivity between cockroach and house dust mite allergens in Chinese patients with allergic rhinitis and asthma / B.Q. Sun, X.X. Lai, B. Gjesing et al. // *Chin Med J (Engl)*. – 2010. - 123(24). – P. 3540-4.
443. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis and eczema in 13- to 14-year-old children in Africa: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase III / N. Ait-Khaled, J. Odhiambo, N. Pearce et al. // *Allergy*. – 2007. – 62(3). – P. 247-58.

444. Prevalence of symptoms of asthma, rhinisyis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the ISAAC-Phase 3 / Dirceu Solé, Gustavo F. Wandalsen, Inês Cristina Camelo-Nunes et al. // *Journal de Pediatria*. – Vol 82. - 2006. - P. 341-346.
445. Prevalence of symptoms of childhood asthma, allergic rhinoconjunctivitis and eczema in the Pacific: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) / S. Foliaki, I. Annesi-Maesano, R. Daniel et al. // *Allergy*. – 2007. – 62(3). – P. 259-64.
446. Prevalence of symptoms of severe asthma and allergies in Irish school children: an ISAAC protocol study, 1995-2007 / Z. Kabir, P.J. Manning, J. Holohan et al. // *Int J Environ Res Public Health*. – 2011. – 8(8). – P. 3192-201.
447. Promoter polymorphisms in the chromosome 5 gene cluster in asthma and atopy / L.J. Rosenwasser, D.J. Klemm, J.K. Dresback et al. // *Clin. Exp. Allergy*. - 1995.-Vol. 25.-P. 74-78.
448. Questionnaire predictors of atopy in a US population sample: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2005-2006 / J.A. Hoppin, R. Jaramillo, P. Salo et al. // *Am J Epidemiol*. –2011. – 173(5). – P. 544-52.
449. Racial differences in physiologic parameters related to asthma among middle class children / C.L. Joseph, D.R. Ownby, E.L. Peterson, C.C. Johnson // *Chest*. – 2000. – 117. – P. 1336-44.
450. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis / S. Rakoff-Nahoum, J. Paglino, F. Eslami-Varzaneh et al. // *Cell*. – 2004. – 118. – 229-41.
451. Reddy, A. Atopic disorders and parasitic infections / A. Reddy, B. Fried // *Adv. Parasitol*. – 2008. – Vol. 66. – P. 149-191.
452. Reduced helminth burden increases allergen skin sensitization but not clinical allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Vietnam / C.

- Flohr, L.N. Tuyen, R.J. Quinnell et al. // *Clin Exp Allergy*. – 2009. – 40(1). – P. 131-142.
453. Reduced risk of atopy among school-age children infected with geohelminth parasites in a rural area of the tropics / P.J. Cooper, M.E. Chico, L.C. Rodrigues et al. // *J Allergy Clin Immunol*. – 2003. – 111. – P. 995-1000.
454. Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers / O.S. Von Ehrenstein, E. Von Mutius, S. Illi et al. // *Clin Exp Allergy*. – 2000. – 30. – P. 187-93.
455. Reference values of exhaled nitric oxide for healthy children 6-15 years old / E. Baraldi, N.M. Azzolin, A. Cracco, F. Zacchello // *Pediatr Pulmonol*. – 1999. – 27. – P.54-8.
456. Regulation of anthrax toxin-specific antibody titers by natural killer T cell-derived IL-4 and IFN γ / T.S. Devera, S.K. Joshi, L.M. Aye et al. // *PLoS One*. – 2011. - 6(8).
457. Regulation of murine airway responsiveness by endothelial nitric oxide synthase/ M. Feletou, M. Lonchampt, F. Coge et al. // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. – 2001. – 281. – P. L258-67.
458. Relation between house-dust endotoxin exposure, type 1 T-cell development, and allergen sensitisation in infants at high risk of asthma / J.E. Gereda, D.Y. Leung, A. Thatayatikom et al. // *Lancet*. – 2000. – 355. – P. 1680-3.
459. Relationship between exhaled NO, respiratory symptoms, lung function, bronchial hyperresponsiveness, and blood eosinophilia in school children / P.A. Steerenberg, N.A. Janssen, G. de Meer et al. // *Thorax*. – 2003. – 58. – P. 242-245.
460. Relationship between fetal growth and the development of asthma and atopy in childhood / P. Leadbitter, N. Pearce, S. Cheng et al. // *Thorax*. – 1999. – 54(10). – P. 905-10.
461. Relationship of early childhood viral exposures to respiratory symptoms, onset of possible asthma and atopy in high risk children: the Canadian Asthma

- Primary Prevention Study/ K.K. Lee, R.G. Hegele, J. Manfreda et al. // *Pediatr Pulmonol.* – 2007. – 42. – P. 290-297.
462. Repeated treatments with albendazole enhance Th2 responses to *Ascaris lumbricoides*, but not to aeroallergens, in children from rural communities in the Tropics / P.J. Cooper, A.L. Moncayo, I. Guadalupe et al // *J Infect Dis.* – 2008. – 198(8). – P.1237-42.
463. Respiratory atopic disease, *Ascaris*-immunoglobulin E and tuberculin testing in urban South African children / C.C. Obihara, N. Beyers, R.P. Gie et al. // *Clin Exp Allergy.* – 2006. – 36. – P. 640-648.
464. Respiratory symptoms and atopy in children in Aberdeen: questionnaire studies of a defined school population repeated over 35 years / A. Devenny, H. Wassall, T. Ninan et al. // *BMJ.* – 2004. – 329. – P. 489-490.
465. Respiratory symptoms, bronchial hyper-responsiveness, and eosinophilic airway inflammation in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis / H. Kyllönen, P. Malmberg, A. Remitz et al. // *Clin. Exp. Allergy.* – 2006. – 36(2). – P.192–197.
466. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7 / N. Sigurs, R. Bjarnason, F. Sigurbergsson, B. Kjellman // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2000. - 161:. – P.1501–7.
467. Revised nomenclature for allergy for global use:Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003 // Johansson et al *J Allergy Clin Immunol.* - 2004. – 113. - P. 832-6.
468. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing / RF Jr Lemanske, DJ Jackson, RE Gangnon et al. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2005. – 116. – P. 571-7.
469. Rising prevalence of asthma is sex-specific in a US farming Population / C. A. Motika, C. Papachristou, M. Abney et al. // *J Allergy Clin Immunol.* – 128(4). P. 774-779.

470. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7 / N. Sigurs, R. Bjarnason, F. Sigurbergsson, B. Kjellman // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2000. – 161:. – P.1501–7.
471. Risk factor associations with wheezing patterns in children followed longitudinally from birth to 3(1/2) years / A. Sherriff, T.J. Peters, J. Henderson et al. // *Int J Epidemiol.* – 2001. – 30. – P. 1473-84.
472. Risk factors for atopic and non-atopic asthma in a rural area of Ecuador / Moncayo AL, Vaca M, Oviedo G et al. // *Thorax.* – 2010. – 65. – P.409-416.
473. Risk factors for wheezing in a subtropical environment:role of respiratory viruses and allergen sensitization / A.A. Camara, J.M. Silva, VPL Ferriani et al. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2004. – 113. – P. 551-557.
474. Risk factors for wheezing, eczema and rhinoconjunctivitis in the previous 12 months among six-year-old children in Himeji City, Japan: food allergy, older siblings, day-care attendance and parental allergy history / F. Kurosaka, T. Terada, A. Tanaka et al. // *Allergol Int.* – 2011. – 60(3). – P. 317-30.
475. Rochman, Y. Thymic stromal lymphopoietin: a new cytokine in asthma / Y. Rochman, W.J. Leonard // *Curr Opin Pharmacol.* – 2008. – 8. – P. 249-254.
476. Romagnani, S. The increased prevalence of allergy and the hygiene hypothesis: missing immune deviation, reduced immune suppression, or both? / S. Romagnani // *Immunology.* – 2004. – Vol. 112, N 3. – P. 352-363.
477. Ronchetti, R. Letter to the editor: skin reactivity to histamine: upper is muove / R. Ronchetti // *Allergy.* - 2001. - 55. – P. 1103–4.
478. Sandford, A.J. Polymorphisms in the IL4, IL4RA, and FCERIB genes and asthma severity / A.J. Sandford, T. Chagani, S. Zhu // *J. Allergy Clin. Immunol.* -2000.-Vol. 106, № 1,pt. 1 . - P . 135-140.
479. Savelkoul, H.F. The hygiene hypothesis: a fruitful concept in immunological research / H.F. Savelkoul // *Ned. Tijdschr. Geneeskd.* – 2.006. – Vol. 150, N 47. – P. 2596.
480. Schaub, B. The many faces of the hygiene hypothesis / B. Schaub, R. Lauener, E. von Mutius // *J Allergy Clin Immunol.* – 2006. – 117. – P. 969-77.

481. Seeking common pathophysiology in asthma, atopy and sinusitis / P.C. Porter, V. Ongeri , A. Luong et al. // Trends Immunol. – 2011. – 32(2). – P. 43-9.
482. Self-reported prevalence of asthma symptoms in children in Australia, England, Germany and New Zealand: an international comparison using the ISAAC protocol / N. Pearce, S. Weiland, U. Keil et al. // Eur Respir J. – 1993. – 6. – P. 1455-61.
483. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study / T. Platts-Mills, J. Vaughan, S. Squillace et al. // Lancet. – 2001. – 357(9258). – P. 752-6.
484. Sensitivity of the skin prick test and specificity of the serum-specific IgE test for airway responsiveness to house dust mites in asthma / I.S. Choi, Y.I. Koh, J.S. Koh, M.G. Lee // J Asthma. – 2005. – 42(3). – P. 197-202.
485. Sensitization to *Ascaris lumbricoides* and severity of childhood asthma in Costa Rica. / G.M. Hunninghake, M.E. Soto-Quiros, L. Avila et al. // J Allergy Clin Immunol. – 2007. – 119. – P. 654-661.
486. Sensitization to *Ascaris lumbricoides* and severity of childhood asthma in Costa Rica / G.M. Hunninghake, M.E. Soto-Quiros, L. Avila et al. // J Allergy Clin Immunol. – 2007. – 119. – P. 654-61.
487. Sensitization, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study/ T.A. Platts-Mills, J. Vaughan, S. Squillace et al. // Lancet. – 2001. – 357. – P. 752-6.
488. Sensory neuropeptides and the human lower airways: present state and future direction / G.F. Joos, P.R. Germonpre, J.C. Kips, R.A. Peleman et al. // Eur Respir J. – 1994. – 7. – P.1161–71.
489. Serum IgE Reactivity Profiling in an Asthma Affected Cohort / T. Dottorini, G. Sole, L. Nunziangeli et al. // PLoS One. –2011. – 6(8). – P. e22319.
490. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13 / N. Sigurs, P.M. Gustafsson, R. Bjarnason et al. // Am J Respir Crit Care Med. – 2005. – 171. – P. 137-41.

491. Schatz, M. Sex differences in the presentation and course of asthma hospitalizations // M. Schatz, S. Clark, CA Jr. Camargo // *Chest*. – 2006. – 129. – P.50-5.
492. Sharing of the interleukin-2 (IL-2) receptor gamma chain between receptor for IL-2 and IL-4 / M. Kondo, T. Takeshita, N. Ishii et al. // *Science*. -1993. - Vol. 262, № 5141. - P. 1874-1877.
493. Sicherer, S.H. American Academy of Pediatrics Section On Allergy And Immunology. Allergy testing in childhood: using allergen-specific IgE tests / S.H. Sicherer, R.A. Wood // *Pediatrics*. – 2012. – 129(1). – P. 193-7.
494. Silvers, S.K. Asthma in African Americans: what can we do about the higher rates of disease? / S.K. Silvers, D.M. Lang // *Cleve Clin J Med*. 2012. – 79(3). – P. 193-201.
495. Similar prevalence of respiratory symptoms and atopy in Estonian schoolchildren with changing lifestyle over 4 yrs. / M.A. Riikjaõrv, T. Annus, L. Braõbaõck et al. // *Eur Respir J*. – 2000. – 16. – P.86–90.
496. Simons, F.E. Anaphylaxis / F.E. Simons // *J Allergy Clin Immunol*. – 2010. – 125(2 Suppl 2). – P. S161-81.
497. Singh, A.M. Asthma exacerbations: Aetiology / A M Singh, W W Busse // *Thorax*. – 2006. – 61(9). – P. 809-16.
498. Skin-prick test preparations of *Dermatophagoides pteronyssinus* for prediction of a positive response to provocation testing / S. Ollier, J. Osman, D.A. Hordle et al. // *Clin Exp Allergy*. – 1989. – 19. – P.457–462.
499. Skin test reactivity among Danish children measured 15 years apart / S.F. Thomsen, C.S. Ulrik, C. Porsbjerg et al. // *J Asthma*. – 2006. – 43. – P.151–153.
500. Skin test reactivity and Der p-induced interleukin 10 production in patients with asthma or rhinitis infected with *Ascaris* / E.V. Ponte, F. Lima, M.I. Araujo et al. // *Ann Allergy Asthma Immunol*. – 2006. – 96. – P.713– 718.

501. Specific allergic sensitization in parents and their 18-year-old offspring in the Suburban Detroit Childhood Allergy Study / R.T. Misiak, G. Wegienka, S. Havstad et al. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2009. – 123(6). – P. 1401-6.
502. Spector, S.L. *Provocation Testing in Clinical Practice Chapter 13.* New York, NY: Marcel Dekker, 1995. – P.330–332.
503. Spergel, J.M. Epidemiology of atopic dermatitis and atopic march in children / J.M. Spergel // *Immunol Allergy Clin North Am.* – 2010. – 30. – P.269-80.
504. Spitale, N. Update on exhaled nitric oxide in pulmonary disease / N. Spitale, N. Popat, A. McIvor // *Expert Rev Respir Med.* – 2012. – 6(1). – P. 105-15.
505. Spycher, B.D. Phenotypes of childhood asthma: are they real? / B.D. Spycher, M. Silverman, C.E. Kuehni // *Clinical & Experimental Allergy.* – 2010. – 40. – P. 1130-1141.
506. Stein, R.T. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach / R.T. Stein, F.D. Martinez // *Paediatr Respir Rev.* –2004. – 5. – P. 155-61.
507. Steinke, J.W. Th2 cytokines and asthma — interleukin-4: its role in the pathogenesis of asthma, and targeting it for asthma treatment with interleukin-4 receptor antagonists / J. W Steinke and L. Borish // *Respir Res.* – 2001. - 2(2). – P. 66–70.
508. Strachan, D. Family size, infection and atopy: the first decade of the «hygiene hypothesis» / D. Strachan // *Thorax.* – 2000. – 55(suppl 1). – P.10.
509. Strachan, D. Hay fever, hygiene, and household size / D. Strachan // *BMJ.* – 1989. – 299. – P. 1259-60.
510. Structuring and validating a cost-effectiveness model of primary asthma prevention amongst children / G.F. Ramos, S. Kuiper, E. Dompeling et al. // *BMC Med Res Methodol.* –2011. – 11. – P. 150.
511. Studies on the relationship between the level of specific IgE antibodies and the clinical expression of allergy: I. Definition of levels distinguishing patients with symptomatic from patients with asymptomatic allergy to common

- aeroallergens. / E.A. Pastorello, C. Incorvaia, C. Ortolani et al. // *J Allergy Clin Immunol.* – 1995. – 9. – P.580–7.
512. Sublingual immunotherapy in patients with allergic rhinoconjunctivitis caused by ragweed pollen / D. Skoner, D. Gentile, R. Bush et al. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2010. – 125(3). – P. 660-6.
513. Substance P activates the release of histamine from human skin mast cells through a pertussis toxin-sensitive and protein kinase C-dependent mechanism / M. Columbo, E.M. Horowitz, A. Kagey-Sobotka, L.M. Lichtenstein // *Clin Immunol Immunopathol.* – 1996. – 81. – P.8–73.
514. Symptoms of wheeze and persistent cough in the first year of life: associations with indoor allergens, air contaminants, and maternal history of asthma / K. Belanger, W. Beckett, E. Triche et al. // *Am J Epidemiol.* – 2003. – 158(3). – P. 195-202.
515. Th1/Th2 immune response profiles differ between atopic children in eastern and western Germany / H. Renz, E. von Mutius, S. Illi et al. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2002. – 109. – P.338-342.
516. Taher, Y.A. Allergen-specific subcutaneous immunotherapy in allergic asthma: immunologic mechanisms and improvement / Y.A. Taher, P.A. Henricks, A.J. van Oosterhout // *Libyan J Med.* – 2010 Jun 21. – 5.
517. Takabayashi, A. Novel polymorphism in the 5'-untranslated region of the interleukin-4 gen / A. Takabayashi, K. Ihara, Y. Sasaki // *J. Hum. Genet.* - 1999. -P. 352-353.
518. T cell subsets and their soluble products products regulate eosinophilia in allergic and nonallergic asthma / C Walker, J.C. Virchow Jr., P.L. Bruijnzeel et al. // *J. Immunol.* - 1992. - Vol. 146, № 6. - P. 109.
519. The protective effect of rural living against atopy in Mongolia / A. Viinanen, S. Munhbayarlah, T. Zevgee et al. // *Allergy.* – 2007. – 62. – P. 272-280.
520. The association between early life lung function and wheezing during the first 2 yrs of life / S. Young, J. Arnott, P.T. O’Keeffe et al. et al. // *Eur Respir J.* – 2000. – 15. – P. 151-7.

521. The association of atopy with a gain-of-function mutation in the a subunit of the interleukin-4 receptor / G.K.K. Hershey, M.F. Friedrich, L.A. Esswein et al. // *New Eng. J. Med.* - 1997. - Vol. 337, № 24. - P. 1720-1725.
522. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma / T. Zheng, J. Yu, M.H. Oh, Z. Zhu // *Allergy Asthma Immunol Res.* The natural history of asthma from childhood to adulthood *Int J Clin Pract*, August 2011. –3(2). – P. 67-73.
523. The Canadian Childhood Asthma Primary Prevention Study: outcomes at 7 years of age / M. Chan-Yeung, A. Ferguson, W. Watson et al. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2005. – 116. – P. 49-55.
524. The cytotoxic anti-tumor effect of MTH-68/H, a live attenuated Newcastle disease virus is mediated by the induction of nitric oxide synthesis in rat peritoneal macrophages in vitro / A. Hrabák, I. Csuka, T. Bajor, L.K. Csatáry // *Cancer Lett.* – 2006. – 231(2). – P. 279-89.
525. The day care center as a risk factor for acute respiratory infections / S. Hernandez, H. Morales, R. Cuevas et al. // *Arch Med Res.* – 1999. – 30. – P. 216-23.
526. The effect of cigarette smoking on exhaled nitric oxide in mild steroid-naive asthmatics / G.M. Verleden, L.J. Dupont, A.C. Verpeut, M.G. Demedts // *Chest.* – 1999. – 116. – P. 59-64.
527. The effects of gender on allergen-induced histamine release in ongoing allergic cutaneous reactions / P.C. Atkins, C. von Allmen, M. Valenzano, B. Zweiman // *J Allergy Clin Immunol.* – 1993. – 91. – P.1031–4.
528. The effects of respiratory infections, atopy, and breastfeeding on childhood asthma / W.H. Oddy, de N.H. Klerk, P.D. Sly et al. // *Eur Respir J.* – 2002. – 19. – P. 899-905.
529. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report / M. Masoli, D. Fabian, S. Holt, R. Beasley // *Allergy.* – 2004. – 59(5). – P. 469–478.

530. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC // *Lancet*. – 1998. – 351(9111). – P. 1225-32.
531. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): Phase Three rationale and methods / P. Ellwood, M.I. Asher, R. Beasley et al. // *Int J Tuberc Lung Dis*. – 2005. – 9(1). – P. 10-6.
532. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rational methods and outlook / S.K. Weiland, E. von Mutius, U. Keil, on behalf of the ISAAC Steering Committee // *Allergologie*. – 1999. – 22(5). – P. 275-282.
533. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children / B. Bjorksten, P. Naaber, E. Sepp, M. Mikelsaar // *Clin Exp Allergy*. – 1999. – 29. – 342-6.
534. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder / T. Shirakawa, T. Enomoto, S. Shimazu et al. // *Science*. – 1997. – 275. – P.77-79.
535. The ISAAC Phase Three Study Group: Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys / M.I. Asher, S. Montefort, B. Bjorksten et al. // *Lancet*. – 2006. – Vol. 368. – P. 733-743.
536. The links between allergen skintest sensitivity, airway responsiveness and airway response to allergen / D.W. Cockcroft, B.E. Davis, L.P. Boulet et al. // *Allergy*. – 2005. – 60. – P.56–59.
537. The Parsifal Study Group. Allergic disease and sensitization in Steiner school children / H. Flöistrup, J. Swartz, A. Bergström et al. // *J Allergy Clin Immunol*. – 2006. – 117. – P.59–66.
538. The pattern of atopic sensitization is associated with the development of asthma in childhood / S. Illi, E. Von Muius, S. Lau et al. // *J Allergy Clin Immunol*. – 2001. – 108. – P.709-714.

539. The Phadiatop in vitro test for allergy in general practice: is it useful? / F.W. Dekker, J.D. Mulder, J.A. Kramps et al. // *Fam Pract.* – 1990. – 7. – P.144–8.
540. The prevalence of atopic sensitisation and respiratory symptoms among Estonian schoolchildren / M.A. Riikjaärv, K. Julge, M. Vasar et al. // *Clin Exp Allergy.* – 1995. – 25. – P.1198–204.
541. The prevalence of childhood asthma in China: a systematic review / Y. Yangzong, Z. Shi, P. Nafstad et al. // *BMC Public Health.* – 2012. – 12(1) – P. 860.
542. The prevalence of sensitization and respiratory symptoms among Estonian schoolchildren. / M.A. Riikjaärv, K. Julge, M. Vasar et al. // *Clin Exp Allergy.* – 1995. – 25. – P.1198–204.
543. The prevalence of and risk factors for atopy in early childhood: a whole population birth cohort study / S.M. Tariq, .SM. Matthews, E.A. Hakim et al. // *J Allergy Clin Immunol.* – 1998. – 101. – P.587–593.
544. The prevalence of asthma, allergic rhinitis, and atopy in Antaliya, Turkey / S.Dinmezel, C.Ogus, H.Erengin et al. // *Allergy Asthma Proc.*-2005.- 26(5).- P.403-9.
545. The R576 IL4 receptor alpha allele correlates with asthma severity / L. Rosa-Rosa, N. Zimmermann, J.A. Bernstein et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 1999.-Vol. 104,№5.-P.1008-1014.
546. The relation of markers of fetal growth with asthma, allergies and serum immunoglobulin E levels in children at age 5-7 years / G. Bolte, M. Schmidt, W. Maziak et al. // *Clin Exp Allergy.* – 2004. – 34(3). – P. 381-8.
547. The relationship between anthropometric measurements at birth: asthma and atopy in childhood / A. Gregory, I. Doull, N. Pearce et al. // *Clin Exp Allergy.* – 1999. – 29. – P. 330-3.
548. The role of immunotherapy in cockroach asthma / B.C. Kang, J. Johnson, C. Morgan, J.L.Chang // *J Asthma.* – 1988. – 25. – P.205-18.

549. The role of the small airways in the clinical expression of asthma in adults / .S. Farah, G.G. King, N.J. Brown et al. // *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Feb;129(2). – P.
550. The use of exhaled nitric oxide concentration to identify eosinophilic airway inflammation: an observational study in adults with asthma / M.A. Berry, D.E. Shaw, R.H. Green et al. // *Clin Exp Allergy*. – 2005. – 35. – P. 1175-1179.
551. Time trend of asthma in children and adolescents in Brazil, 1998-2008 / F.C. Wehrmeister, A.M. Menezes, A.M. Cascaes et al. // *Rev Saude Publica*. – 2012. – 46(2). – P. 242-50.
552. Time trends and risk factors for rhinoconjunctivitis in New Zealand children: An International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) survey / C.D. Moyes, T. Clayton, N. Pearce et al. // *J Paediatr Child Health*. – 2012. – 48(10). – P. 913-920.
553. Time trends of the prevalence of asthma, rhinitis and eczema in Thai children-ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) Phase Three / M. Trakultivakorn, P. Sangsupawanich, P. Vichyanond // *J Asthma*. – 2007. – 44(8). – P. 609-11.
554. Transplacental priming of the human immune system to environmental allergens: universal skewing of initial T cell responses toward the Th2 cytokine profile / S.L. Prescott, C. Macaubas, B.J. Holt et al. // *J Immunol*. – 1998. – 160. – P.4730-4737.
555. Trends in allergies among children in a region of former East Germany between 1992–1993 and 1995–1996 / J. Heinrich, B. Hoelscher, B. Jacob et al. // *Eur J Med Res*. – 1999. – 26. -107–13.
556. Trends in asthma morbidity and mortality in Japan between 1984 and 1996 / S. Tanihara, Y. Nakamura, I. Oki, T. Ojima, H. Yanagawa // *J Epidemiol*. – 2002. – 12(3). – P. 217-22.
557. Tuberculin reactivity and allergic disorders in schoolchildren, Okinawa, Japan / Y. Miyake , M. Arakawa , K. Tanaka et al. // *Clin Exp Allergy*. – 2008. – 38(3). – P. 486-92.

558. Tuberculosis, bacillus Calmette-Guérin vaccination, and allergic disease: Findings from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Two / C. Flohr , G. Nagel , G. Weinmayr et al. // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2012. – 23(4). – P. 324-31.
559. Ulrich, H. Wahn Strategies for Atopy Prevention / H. Ulrich // *J. Nutr.* – 2008. – 138. – P. 1770S–1772S.
560. Upham, J.W. Environment and development of atopy / JW Upham, P.G. Holt // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* – 2005. – 5(2). – P. 167-72.
561. Vaccination for birch pollen allergy: comparison of the affinities of specific immunoglobulins E, G1 and G4 measured by surface plasmon resonance / C.G. Jakobsen, U. Bodtger, L.K. Poulsen, E.L. Roggen // *Clin Exp Allergy.* – 2005. – 35. – P. 193-8.
562. van den Oord, R.A. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: systematic review and meta-analysis / R.A. van den Oord, A. Sheikh // *BMJ.* – 2009. – 339. – b2433.
563. van der Hulst, A.E. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review / A.E. van der Hulst, H. Klip, P.L. Brand // *J Allergy Clin Immunol.* – 2007. – 120. – P.565-9.
564. Variation in the interleukin 4-receptor a gene confers susceptibility to asthma and atopy in ethnically diverse population / C. Ober, S.A. Leavitt, A. Tsalenko et al. // *Am. J. Hum. Genet.* - 2000. - Vol. 66. - P. 517-526.
565. Venuprasad, K. Control of Th2-mediated inflammation by regulatory T cells / K. Venuprasad, Y.C. Kong, M.A. Farrar // *Am J Pathol.* – 2010. – 177(2). – P. 525-31.
566. Viral infections, cytokine dysregulation and the origins of childhood asthma and allergic diseases / S.L. Friedlander, D.J. Jackson, R.E. Gangnon et al. // *Pediatr Infect Dis J.* – 2005. – 24(Suppl). – P. S170-6.
567. Vital signs: asthma prevalence, disease characteristics, and self-management education: United States, 2001-2009. Centers for Disease Control and

- Prevention (CDC). // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. – 2011. – 60(17). – P. 547-52.
568. Vock, C. The other T helper cells in asthma pathogenesis / C. Vock, H.P. Hauber, M.J. Wegmann // Allergy (Cairo). – 2010. – 2010 – P. 519298.
569. von Ehrenstein, O. Et. Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. / O. von Ehrenstein // Clin Exp Allergy. - Vol. 30. - 2000. - P. 93-187.
570. von Mutius, E. Allergies, infections and the hygiene hypothesis: the epidemiological evidence / E .von Mutius // Immunobiology. – 2007. – 212. – P.433–439.
571. von Mutius, E. Asthma and allergies in rural areas of Europe / E. von Mutius // Proc Am Thorac Soc. – 2007. – 4. – P. 212-216.
572. von Mutius, E. Editorial: Is asthma really linked to atopy? / E .von Mutius // Clin Exp Allergy. – 2001. – 31. – P.1651–2.
573. von Mutius, E. Living on a farm: impact on asthma induction and clinical course / E .von Mutius, K. Radon // Immunol Allergy Clin North Am. – 2008. – 28. – P. 631-47.
574. von Mutius, E. Prematurity as a risk factor for asthma in preadolescent children / E. von Mutius, T. Nicolai, F.D. Martinez // J Pediatr. – 1993. – 123. – P. 223-9.
575. von Mutius, E. The rising trends in asthma and allergic disease / E. von Mutius // Clin Exp Allergy. – 1998. – 28 Suppl 5. – P. 45-9; discussion 50-1.
576. Waibel, V. Assessing asthma control: symptom scores, GINA levels of asthma control, lung function, and exhaled nitric oxide / V. Waibel, H. Ulmer, E. Horak // Pediatr Pulmonol. – 2012. – 47(2). – P.113-8
577. Walley, A.J. Investigation of an interleukin-4 promoter polymorphism for association with asthma and atopy / A.J. Walley, W.O. Cookson // J. Med. Genet. -1996. - Vol. 33. - P. 689-692.

578. Warner, J.O. Epidemiology and genetics of asthma / J.O. Warner, P. Pohunek, C. Marguet et al. // *J. Allergy Clin. Immun.* – 2000. – Vol. 105, N 2. – P. 166-171.
579. Warner, J.O. Significance of late reactions after bronchial challenge with house dust mite / J.O. Warner // *Arch Dis Child.* – 1976/ - 51. – P.905–911.
580. Wendt, J.K. Estimation of asthma incidence among low-income children in Texas: a novel approach using medicaid claims data / J.K. Wendt, E. Symanski, X.L. Du // *Am J Epidemiol.* – 2012. – 176(8). – P. 744-50.
581. Wheezing and asthma may be enhanced by broad spectrum antibiotics used in early childhood. Concept and results of a pharmacoepidemiology study / W. Jedrychowski , F. Perera , U. Mauger et al. // *J Physiol Pharmacol.* – 2011. – 62(2). – P. 189-95.
582. Wheezing and bronchial hyper-responsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study / D.A. Stern, W.J. Morgan, M. Halonen et al. // *Lancet.* – 2008. – 372. – P. 1058-64.
583. Wheezing in childhood: incidence, longitudinal patterns and factors predicting persistence / P.M. Matricardi, S. Illi, C. Grüber et al. // *Eur Respir J.* – 2008. – 32. – P. 585-592.
584. Which population level environmental factors are associated with asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Review of the ecological analyses of ISAAC Phase One / M.I. Asher, A.W. Stewart, J. Mallol et al. // *Respir Res.* – 2010. – 11. – P.8.
585. Wickman, M. Allergen exposure and asthma (Letter) / M. Wickman, M. Swartengren // *Lancet.* – 2001. – 357 – P. 1042.
586. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood / B. Björkstén, T. Clayton, P. Ellwood et al. // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2008. – 19(2). – P. 110-24.

587. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys / M.I. Asher, S. Montefort, B. Björkstén et al. // *Lancet*. – 2006. – 368(9537). – P. 733-743.
588. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) / N. Pearce, N. Aït-Khaled, R. Beasley et al. // *Thorax*. – 2007. – 62(9). – 758-66.
589. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) / D. Strachan, B. Sibbald, S. Weiland et al. // *Pediatr Allergy Immunol*. – 1997. – 8(4) – P.8161-176.
590. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the international study of asthma and allergies in childhood / H. Williams, C. Robertson, A. Stewart et al. // *J Allergy Clin Immunol*. – 1999. – 103(1 Pt 1). – P. 125-38.
591. Worm infestation and the negative association with eczema (atopic/nonatopic) and allergic sensitization / T. Schafer, T. Meyer, J. Ring et al. // *Allergy*. – 2005. – 60. – P. 1014-1020.
592. Wu, L.C. Immunoglobulin E receptor signaling and asthma / L.C. Wu // *J Biol Chem*. – 2011. – 286(38). – P. 32891-7.
593. Xiao, G.N. Contribution of serum IL-4 and IgE to the early prediction of horse serum allergies in guinea pigs / G.N. Xiao, Q.P. Sun // *Asia Pac Allergy*. – 2012. - 2(4). – P. 264-8.
594. Yazdanbakhsh, M. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis / M. Yazdanbakhsh, P.G. Kremsner, R. van Ree // *Science*. – 2002. –296. – P. 490-5.
595. Yazdanbakhsh, M. Parasites and the hygiene hypothesis: regulating the immune system? / M. Yazdanbakhsh, P.M. Matricardi // *Clin. Rev. Allergy Immunol*. – 2004. – Vol. 26, N 1. – P. 15-24.

596. Ziani, S. The interleukin-4 receptor variants I50V and Q576R in atopic children / S. Ziani, N. Chavernoz, G.A. Morgant // *Am. J. Hum. Genet.* - 1999. -Vol. 65, Suppl.-A455.

АНКЕТА ДЛЯ РОДИТЕЛЕЙ ПЕРВОКЛАССНИКОВ

Паспортные данные:

1. Школа N _____
Класс _____
Фамилия, Имя, Отчество ребенка _____
2. Дата заполнения _____
Возраст ребенка _____
Дата рождения ребенка _____
3. Пол Вашего ребенка _____
4. Национальность _____

5. У Вашего ребенка когда-нибудь были затрудненное хрипящее свистящее дыхание, свисты в грудной клетки?

ДА НЕТ

ЕСЛИ ВЫ ОТВЕТИЛ «НЕТ», ПОЖАЛУЙСТА, ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ

10

6. За последние 12 месяцев у Вашего ребенка были затрудненное хрипящее свистящее дыхание, свисты в грудной клетки?

ДА НЕТ

ЕСЛИ ВЫ ОТВЕТИЛ «НЕТ», ПОЖАЛУЙСТА, ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ

10

7. Сколько приступов затрудненного хрипящего свистящего дыхания у Вашего ребенка было за последние 12 месяцев?

Ни одного

От 1 до 3

От 4 до 12

Более 12

8. За последние 12 месяцев как часто, в среднем, сон Вашего ребенка был нарушен из-за затрудненного шумного хрипящего дыхания?

Никогда не просыпался от этого

Менее, чем одну ночь в неделю

Одну и более ночей в неделю

9. За последние 12 месяцев было ли затрудненное хрипящее свистящее дыхание настолько тяжелым, чтобы ограничить речь Вашего ребенка до одного или двух слов между вдохами?

ДА НЕТ

10. У Вашего ребенка когда-нибудь была бронхиальная астма?

ДА НЕТ

11. За последние 12 месяцев в грудной клетке Вашего ребенка были слышны хрипы во время или после физических упражнений, занятий физкультурой?

ДА НЕТ

12. За последние 12 месяцев у Вашего ребенка был сухой кашель по ночам, кроме кашля, связанного с простудой или инфекцией дыхательных путей?

ДА НЕТ

13. У Вашего ребенка когда-нибудь были чихание, насморк или заложенный нос, когда у него НЕ БЫЛО простуды или ОРЗ?

ДА НЕТ

ЕСЛИ ВЫ ОТВЕТИЛ «НЕТ», ПОЖАЛУЙСТА, ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ

14. За последние 12 месяцев у Вашего ребенка были чихание, насморк или заложенный нос, когда у него НЕ БЫЛО простуды или ОРЗ?

ДА НЕТ

ЕСЛИ ВЫ ОТВЕТИЛ «НЕТ», ПОЖАЛУЙСТА, ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ

18

15. За последние 12 месяцев сопровождались ли чихание, насморк, заложенность носа у Вашего ребенка зудом глаз и слезотечением?

ДА НЕТ

16. В каком из прошедших 12-и месяцев возникали чихание, насморк или заложенность носа у Вашего ребенка?

Январь	<input type="checkbox"/>	Июль	<input type="checkbox"/>
Февраль	<input type="checkbox"/>	Август	<input type="checkbox"/>
Март	<input type="checkbox"/>	Сентябрь	<input type="checkbox"/>
Апрель	<input type="checkbox"/>	Октябрь	<input type="checkbox"/>
Май	<input type="checkbox"/>	Ноябрь	<input type="checkbox"/>
Июнь	<input type="checkbox"/>	Декабрь	<input type="checkbox"/>

17. За последние 12 месяцев как сильно чихание, насморк или заложенность носа мешали повседневной жизни Вашего ребенка?

Никогда
Немного
Умеренно
Сильно

18. У Вашего ребенка когда-нибудь были поллиноз, сезонный ринит, сенная лихорадка?

ДА НЕТ

19. У Вашего ребенка когда-нибудь была зудящая сыпь, которая проявлялась и исчезала по крайней мере в течение 6 месяцев?

ДА НЕТ

ЕСЛИ ВЫ ОТВЕТИЛ «НЕТ», ПОЖАЛУЙСТА, ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ

25

20. За последние 12 месяцев была ли эта зудящая сыпь у Вашего ребенка?

ДА НЕТ

ЕСЛИ ВЫ ОТВЕТИЛ «НЕТ», ПОЖАЛУЙСТА, ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ

25

21. Эта зудящая сыпь, поражала ли какие-нибудь из нижеперечисленных частей тела: локтевые сгибы, под коленями, лодыжки, под ягодицами, вокруг шеи, глаз, ушей?

ДА НЕТ

22. В каком возрасте эта зудящая сыпь появилась в первый раз?

До 2-х лет

В возрасте 2-4 года

В возрасте 5 лет и старше

23. За последние 12 месяцев исчезала ли эта сыпь полностью?

ДА НЕТ

24. За последние 12 месяцев как часто, в среднем, Ваш ребенок просыпался ночью от этой зудящей сыпи?

Никогда за последние 12 месяцев

Менее, чем одну ночь в неделю

Одну и более ночей в неделю

25. У Вашего ребенка когда-нибудь были экзема, нейродермит, атопический дерматит?

ДА НЕТ

АНКЕТА ДЛЯ ВОСЬМИКЛАССНИКОВ***Паспортные данные:***

1. Школа N _____
Класс _____
Фамилия, Имя, Отчество ребенка _____
2. Дата заполнения _____
Возраст ребенка _____
Дата рождения ребенка _____
3. Пол Вашего ребенка _____
4. Национальность _____

5. У вас когда-нибудь были затрудненное хрипящее свистящее дыхание, свисты в грудной клетки?

ДА НЕТ

ЕСЛИ ВЫ ОТВЕТИЛ «НЕТ», ПОЖАЛУЙСТА, ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ

10

6. За последние 12 месяцев у Вас были затрудненное хрипящее свистящее дыхание, свисты в грудной клетки?

ДА НЕТ

ЕСЛИ ВЫ ОТВЕТИЛ «НЕТ», ПОЖАЛУЙСТА, ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ

10

7. Сколько приступов затрудненного хрипящего свистящего дыхания у Вас было за последние 12 месяцев?

Ни одного

От 1 до 3

От 4 до 12

Более 12

8. За последние 12 месяцев как часто, в среднем, Ваш сон был нарушен из-за затрудненного шумного хрипящего дыхания?

Никогда не просыпался от этого

Менее, чем одну ночь в неделю

Одну и более ночей в неделю

9. За последние 12 месяцев было ли затрудненное хрипящее свистящее дыхание настолько тяжелым, чтобы ограничить Вашу речь до одного или двух слов между вдохами?

ДА НЕТ

10. У Вас когда-нибудь была бронхиальная астма?

ДА НЕТ

11. За последние 12 месяцев в Вашей грудной клетке были слышны хрипы во время или после физических упражнений, занятий физкультурой?

ДА НЕТ

12. За последние 12 месяцев у Вас был сухой кашель по ночам, кроме кашля, связанного с простудой или инфекцией дыхательных путей?

ДА НЕТ

13. У Вас когда-нибудь были чихание, насморк или заложенный нос, когда у Вас не было простуды или ОРЗ?

ДА НЕТ

ЕСЛИ ВЫ ОТВЕТИЛ «НЕТ», ПОЖАЛУЙСТА, ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ

18

14. За последние 12 месяцев у Вас были чихание, насморк или заложенный нос, когда у Вас не было простуды или ОРЗ?

ДА НЕТ

ЕСЛИ ВЫ ОТВЕТИЛ «НЕТ», ПОЖАЛУЙСТА, ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ

18

15. За последние 12 месяцев сопровождались ли чихание, насморк, заложенный нос зудом глаз и слезотечением?

ДА НЕТ

16. В каком из прошедших 12-и месяцев возникли чихание, насморк или заложенный нос?

Январь	<input type="checkbox"/>	Июль	<input type="checkbox"/>
Февраль	<input type="checkbox"/>	Август	<input type="checkbox"/>
Март	<input type="checkbox"/>	Сентябрь	<input type="checkbox"/>
Апрель	<input type="checkbox"/>	Октябрь	<input type="checkbox"/>
Май	<input type="checkbox"/>	Ноябрь	<input type="checkbox"/>
Июнь	<input type="checkbox"/>	Декабрь	<input type="checkbox"/>

17. За последние 12 месяцев как сильно чихание, насморк или заложенный нос мешали вашей повседневной жизни?

Никогда

Немного

Умеренно

Сильно

18. У Вас когда-нибудь были поллиноз, сезонный ринит, сенная лихорадка?

ДА НЕТ

19. У Вас когда-нибудь была зудящая сыпь, которая проявлялась и исчезала по крайней мере в течение 6 месяцев?

ДА НЕТ

ЕСЛИ ВЫ ОТВЕТИЛ «НЕТ», ПОЖАЛУЙСТА, ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ

25

20. За последние 12 месяцев была ли эта зудящая сыпь?

ДА НЕТ

ЕСЛИ ВЫ ОТВЕТИЛ «НЕТ», ПОЖАЛУЙСТА, ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ

25

21. Эта зудящая сыпь поражала ли какие-нибудь из нижеперечисленных частей тела: локтевые сгибы, под коленями, лодыжки, под ягодицами, вокруг шеи, глаз, ушей?

ДА НЕТ

23. За последние 12 месяцев исчезала ли эта сыпь полностью?

ДА НЕТ

24. За последние 12 месяцев как часто, в среднем, Вы просыпались ночью от этой зудящей сыпи?

Никогда за последние 12 месяцев

Менее, чем одну ночь в неделю

Одну и более ночей в неделю

25. У Вас когда-нибудь были экзема, нейродермит, атопический дерматит?

ДА НЕТ