

На правах рукописи

**КАМАЛТЫНОВА
ЕЛЕНА МИХАЙЛОВНА**

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

14.01.08 – педиатрия

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени доктора медицинских наук

ТОМСК – 2013

Работа выполнена в ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАМН,
заслуженный деятель науки РФ

Огородова Людмила Михайловна

Официальные оппоненты:

заведующий отделением детской кардиологии
ФГБУ «Научно-исследовательский институт
кардиологии» СО РАМН,
доктор медицинских наук, профессор

Ковалев Игорь Александрович

заведующий кафедрой педиатрии ФПК и ПП
врачей ГБОУ ВПО «Новосибирский
государственный медицинский университет»
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор
Геннадьевна

Кондюрина Елена

заведующий кафедрой педиатрии
им. профессора И.М. Воронцова
ФП и ДПО ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический медицинский
университет» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

Новик Геннадий Айзекович

Ведущая организация: ФГБУ «Научный центр здоровья детей» Российской академии медицинских наук (г. Москва)

Защита состоится « » _____ 2013 в ____00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при Сибирском государственном медицинском университете по адресу 634050, г. Томск, Московский тр.,2

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке Сибирского государственного медицинского университета

Автореферат разослан « » _____ 2013

Ученый секретарь диссертационного совета



Агеева Т.С.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. 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 [Биличенко Т.Н., 1997; Баранов А.А., 2011; Геппе Н.А., 2004; Чучалин А.Г., 2002; Мачарадзе Д.Ш., 2005; Chong H.J., 2012; Asher M.I., 2012; Lai C.K., 2009]. Аллергические заболевания (АЗ) оказывают негативное влияние на качество жизни пациентов и их семей, личностное развитие, карьерные планы и образ жизни [Braido F., 2012]. 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 [Bahadogi K. 2009;]. 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» [Spiegel, J.M., 2010; Zheng T., 2011].

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) [Намазова-Баранова Л.С., 2009; Asher M. I., 1995; Almqvist C., 2008; Bousquet J., 2009; Lai C.K., 2009]. 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 [Crane J., 2003]. 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 [Ronchetti R., 2001; Liem J., 2008].

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 [Asher M.I., 2006; Moyes C.D., 2012; Björkstén B., 2008; Pearce N., 2007].

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 [Гавалов С.М., 1998; Кондюрина Е.Г., 2003; Мачарадзе Д.Ш., 2005; Намазова-Баранова Л.С., 2009; Черняк Б.А., 2001].

В настоящее время основной теорией, объясняющей вариабельность распространенности симптомов астмы и аллергии, является «гигиеническая гипотеза», которую в 1989 году предложил D.Strachan. В соответствии с ней, воздействие определенных экологических факторов вызывает подавление цитокинов Th2 профиля и усиливает Т-хелпер1(Th1) ответ [Ehrenstein, O.Et., 2000; Elliott L., 2004; Stern D.A., 2007; Strachan D., 2000]. В качестве «наиболее перспективных кандидатов», способных подавлять цитокины Th2 профиля рассматривают инфекции, в том числе и гельминтные [Bremner S.A., 2008; Lee K.K., 2007; Yazdanbakhsh M., 2002, 2004]. 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 [von Mutius E.,2000; Holt P.G.,1997]. В ряде эпидемиологических исследований этот факт подтверждается меньшей распространенностью симптомов поражения органов дыхания у детей сельской местности [Brunekreef B., 2012; Ernst P., 2000; Patel S.P.,2008].

Опубликованы результаты исследований, не подтверждающих «гигиеническую гипотезу» [Brooks C., 2012]. 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 [Merchant J.A.,2005; Togias A.,2010; Chatkin G., 2007; Chrischilles E.,2004; Wickens K., 2002; Downs S.H., 2001]. 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 [Wördemann M.,2008; Patel S.P.,2008; Cooper P.J.,2003]. 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 [Евдокимова Т.А., 2005]. В других эндемичных регионах ассоциации с уровнем аллергопатологии не установлено [Moncauo A.L., 2010; Yangzong Y., 2012]. Третья группа исследований демонстрирует повышение риска развития БА при аскаридозе и токсокарозе [Figueiredo S.D., 2005; Leonardi-Bee J., 2006]. Описана большая вероятность достижения контроля астмы после эрадикации гельминтов [Огородова Л.М., 2002; Carvalho E.M., 2006].

Западная Сибирь является гиперэндемичным очагом описторхоза, а поражённость местного населения данным гельминтом на отдельных территориях достигает 97% [Балашева И.И., 1990; Бронштейн А.М., 2004; Колчанов Н.А., 2010; Огородова Л.М., 2009]. 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 [Огородова Л.М., 2008]. 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 [Wu L.C., 2011]. 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 [Ricci G., 2003; Jiang X.D., 2011; Liu C.Y., 2010; Pearce N., 2000; Sicherer, S.H., 2012; Stein R.T., 2004]. 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 [Pearce N., 2000]. 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) [Bjermer L., 2001]. 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 [Scollo M., 2000; Pijnenburg M.W., 2002; Kharitonov S.A., 1995; Latzin P., 2002]. 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 [Franklin P.J., 2003, 2004; Steerenberg P.A., 2003].

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 [Bousquet J., 2009; Burney P., 2010].

ЦЕЛЬ: 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 сенсибилизации 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 (городской и сельский образ жизни) факторов в развитие атопических болезней.
7. На основании полученных данных разработать и предложить практическому здравоохранению рекомендации по профилактике 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, распространенности 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 exNO в сплошной выборке школьников и результаты сопоставлены с данными исследования ISSAC. 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. 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 ($p < 0,02$).

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 распространённость 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 распространённости 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.

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 E_s, 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 $Ig E_s > 0,35 ME/ml$ 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 РАБОТЫ. Материалы исследования доложены и обсуждены на XIII Конгрессе педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии», (г. Томск, 2009г.); XIV Конгрессе педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии», (г. Москва, 2010г.); XVI Конгрессе педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии», (г. Москва, 2012г.); XII Конгрессе молодых ученых и специалистов «Науки о человеке» (г. Томск, 2011г.); 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, 2011гг.); на заседаниях кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета, проблемной комиссии по педиатрии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России (г. Томск, 2009-2011гг.). По теме диссертации опубликовано 44 печатные работы, включая 15 статей в журналах, реферируемых ВАК РФ.

ВНЕДРЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ. 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, кафедре фармакологии, клинической фармакологии с курсом аллергологии и клинической иммунологии ГБОУ ВПО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», на кафедре педиатрии медицинского института ГБОУ ВПО ХМАО-Югры «СурГУ».

ПУБЛИКАЦИИ. По теме диссертации опубликовано 44 печатных работы, включая 15 статей в журналах, реферируемых ВАК РФ

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ. Работа изложена на 340 страницах машинописного текста, иллюстрирована 42 рисунками и 90

таблицами. Список источников цитируемой литературы включает 596 работ, из которых 82 отечественных и 514 зарубежных публикаций.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА. Основные результаты исследования получены лично автором: анализ литературных данных по теме диссертации, сбор и систематизация первичного клинического материала, нумерация тематических больных. Самостоятельно проведен сравнительный анализ, интерпретация и статистическая обработка полученных данных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование распространенности аллергических болезней и их биологических маркеров проведено в два этапа.

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 (г. Томск, Томская область, 2007-2008гг.).

Второй этап (клинический) проведен методом одномоментного рандомизированного исследования на основе выборок, сформированных на скрининговом этапе.

Схема проведения исследования представлена на рисунке 1.

Первый этап – одномоментное эпидемиологическое исследование распространенности астмы и аллергии у детей (ISAAC).

Исследование проведено в соответствии с требованиями программы «Международное исследование астмы и аллергии у детей» ISAAC во всех районах г. Томска и 14 сельских районах Томской области. В районах города опрошено более 1,5% населения и более 5% в каждой возрастной группе, что свидетельствует о репрезентативности выборки. В сельских районах опрошены более 50% детей каждой возрастной группы. Анкетирование и обследование школьников осуществлялось при наличии письменного информированного согласия родителей на проведение анкетирования и диагностических мероприятий.

Анкетирование проведено в следующих группах: дети в возрасте 7-8 лет, проживающие в г. Томске (n=2753); дети в возрасте 13-14 лет, проживающие в г. Томске (n=3534); дети в возрасте 7-8 лет, проживающие в районах Томской области (n=956); дети в возрасте 13-14 лет, проживающие в районах Томской области (n=1068). При формировании городской выборки использовали метод рандомизации. Из общего числа средних общеобразовательных школ г. Томска (n=62) случайным образом выбраны 30 школ. Ввиду низкой численности населения в сельской местности, включая детей данных возрастных групп, при планировании исследования использовали метод сплошного формирования выборки. В городе в исследование было включено 30 школ (6287 школьников), в сельской местности – 21 школа (2024 школьника).

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/Вашего ребенка повседневной жизни?».

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?».

Второй этап – клинико-функциональный

Исследования клинического этапа предусматривали дополнительное анкетирование с целью уточнения анамнеза заболевания, особенностей течения, применяемой терапии и условий проживания. Объем углубленного исследования в основном соответствовал дизайну программы «ISAAC-phase II».

По результатам анкетирования сформированы следующие группы клинического этапа: дети, имевшие симптомы аллергических заболеваний, жители города (n=316) и жители села (n=417); дети, не имевшие симптомов аллергических заболеваний, жители города (n=251) и жители села (n=332).

Аллергологический статус оценивали путем сбора анамнеза, проведения прик-тестирования с аллергенами, бытовой, пылевой и эпидермальной групп (ALK-Abelló, Испания); определения уровня общего и специфического IgE сыворотки крови к исследуемым аллергенам методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов АллергоИФА-специфический IgE «Компания Алкор Био», г. Санкт-Петербург и «IgE-ИФА-БЕСТ-стрип» ЗАО «Вектор-Бест» г.Новосибирск.

Исследование содержания ИЛ-4 и полиморфизмов гена *IL-4* (*C589T*, *G/C 3' UTR*) и его рецептора *IL4RA* (*Q551R* и *150V*) проведено на выборке пациентов, страдающих АЗ, жителей города (n=74) и сельской местности (n=76); которые были рандомизированы из детей, включённых в эпидемиологическое исследование. Контрольную группу составили условно здоровые дети (n=51), городские и сельские жители. Содержание ИЛ-4 определяли твердофазным иммуноферментным методом с использованием специфичных для соответствующих ИЛ тест-систем «ИФА-Бест» ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск. Генотипирование индивидов осуществляли путем анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ) продуктов амплификации полимеразной цепной реакции (ПЦР) специфических участков генома.

Определение содержания нитритов в дыхательном конденсате спектрофотометрическим методом в водном растворе с реактивом Грисса (n=1493) проводили с целью оценки активности атопического воспаления дыхательных путей и возможности использования данного маркера в качестве скринингового.

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 $p < 0,05$.

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).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты эпидемиологического этапа

Анализ полученных на данном этапе результатов показал отсутствие статистических различий распространенности 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 1). Появление сыпи в последние 12 месяцев зарегистрировано у 5,13% городских школьников и у 5,53% респондентов села, а наличие флексуральной локализации – у 3,07% и у 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 свидетельствует о том, что распространенность симптомов АД у школьников города (5,14%) и сельских районов (5,53%) не различается, и соответствует средним показателям распространенности АД в России и в мире. Результаты, полученные в 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 городского или сельского образа жизни.

Таблица 1

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 проявлялась и исчезала по крайней мере в течение 6 мес.; 20. За последние 12 мес. 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 мес. исчезала ли эта сыпь полностью; 24. За последние 12 мес. 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.

Более тяжелое течение АД и его ранняя манифестация характерны для городских учащихся, в то время как у сельских детей заболевание чаще встречается в легкой форме с продолжительными ремиссиями. Распространенность симптомов АД 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 2).

Таблица 2

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

Однако диагноз аллергического ринита был установлен одинаково часто в городе и в сельской местности. 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 3).

Установлена связь распространённости АР с женским полом. При сравнении распространённости 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. Сравняя показатели распространённости АР у городских и сельских мальчиков, установили, 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). У первоклассников, проживающих в городе и сельской местности, различий в распространённости симптомов не выявлено. Среди старшеклассников симптомы ринита – кумулятивного и текущего – чаще регистрировались у сельских подростков (OR=1,36; CI95%=1,10-1,68, p=0,01 – для кумулятивного и OR=1,24; CI95%=0,99-1,56, p=0,04 – для текущего ринита).

Таблица 3

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

Разницы в распространенности диагноза от места проживания старшекласников не обнаружено. В популяции девочек младших классов распространенность АР, как в течение жизни, так и за последний год, не различалась. Среди школьниц первых классов, имеющих симптомы текущего ринита, диагноз установлен только каждому четвертому ребенку в городе, и каждому пятому в селе

Сравнение распространенности симптомов БА у школьников, проживающих в городе и сельской местности, показало, что симптомы астмы в урбанизированной популяции встречались реже, а распространенность диагноза БА достоверно не различалась. (Таблица 4).

Сельские школьники чаще указывали на большую распространенность симптомов БА, характеризующих легкое течение болезни, и на преобладание ночных симптомов (Таблица 5).

У первоклассников городской образ жизни являлся протективным в отношении распространенности накопленных (OR=0,78, CI95%=0,65-0,95, p=0,01), текущих (OR=0,58, CI95%=0,44-0,77, p=0,00) симптомов БА и сухого кашля, не связанного с простудой и инфекцией (OR=0,61 CI95%=0,46-0,79, p=0,00), но фактором риска частых обострений (OR=7,94 CI95%=9,04-21,93, p=0,00) и еженедельных ночных симптомов (OR=1,61 CI95%=1,12-2,39, p=0,03).

Таблица 4

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: 5. У Вашего ребенка были когда-либо затрудненное свистящее дыхание, хрипы в грудной клетке; 6. За последние 12 мес. 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 мес. в грудной клетке Вашего ребенка были слышны хрипы во время или после физических упражнений, занятий физкультурой; 12. За последние 12 мес. 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.

Таблица 5

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: 7. Сколько приступов затрудненного свистящего дыхания было за последние 12 мес. у Вашего ребенка; 8. За последние 12 мес. как часто сон Вашего ребенка был нарушен из-за затрудненного свистящего дыхания; 9. За последние 12 мес. 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 восьмиклассников городской образ жизни также оказывал протективный эффект в отношении распространенности текущих (OR=0,66 CI95%=0,54-0,81, p=0,00) и накопленных симптомов (OR=0,71, CI95%=0,61-0,84, p=0,00), но не в отношении показателей, характеризующих степень тяжести БА.

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 этих группах. Распространенность текущих симптомов БА была выше только в группе первоклассников – сельских жителей. У старших школьников эти показатели не различались в городе и в сельской местности. Установлены достоверные различия в распространенности ночного кашля – он преобладал у мальчиков, проживающих в сельской местности независимо от возраста.

Результаты клинического этапа

Результаты распространенности сенсibilизации, определяемой методом кожных аллергопроб (КАП). В соответствии с протоколом исследования аллергопробы были проведены 3144 школьникам Томска и Томской области, из которых 1524 – жители города, а 1620 – сельской местности. В популяции обследованных детей положительные КАП имели 20,4% детей, и их достоверно чаще выявляли у жителей города в сравнении с сельскими школьниками (Рисунок 2).

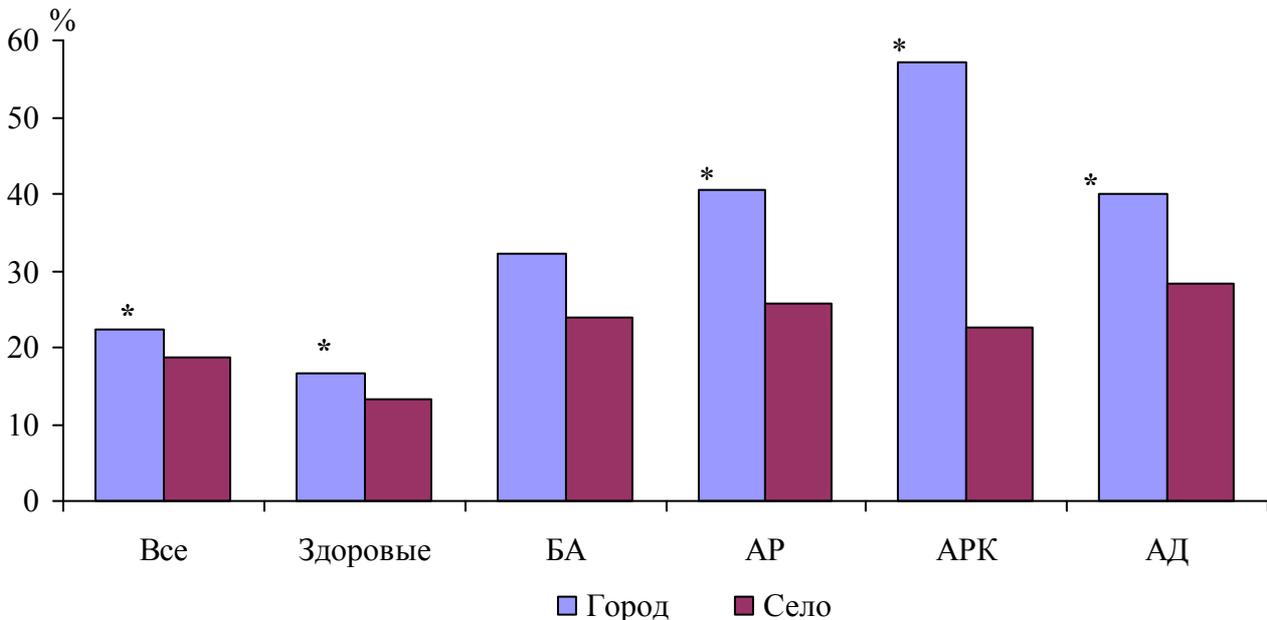


Рисунок 2. Распространенность положительных аллергопроб в городе и сельской местности у детей с различными проявлениями аллергии

Примечание: * – статистически значимое различие (p < 0,05) между группами город-село; БА – бронхиальная астма; АР – аллергический ринит; АРК – аллергический риноконъюнктивит; АД – атопический дерматит

Латентная сенсibilизация установлена в 13,29% и 16,67% ($p < 0,05$) в селе и в городе соответственно. Распространенность положительных КАП у детей первых и восьмых классов не различалась. Распространенность сенсibilизации была достоверно выше у мальчиков, достигая максимальных значений у мальчиков – жителей города в сравнении с их сельскими сверстниками ($OR=1,26$, $CI=0,99-1,61$, $p < 0,05$). 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 (Рисунки 3,4). Высокая распространенность, как в городе, так и в сельской местности, установлена для пыльцы березы, полыни, микста луговых трав.

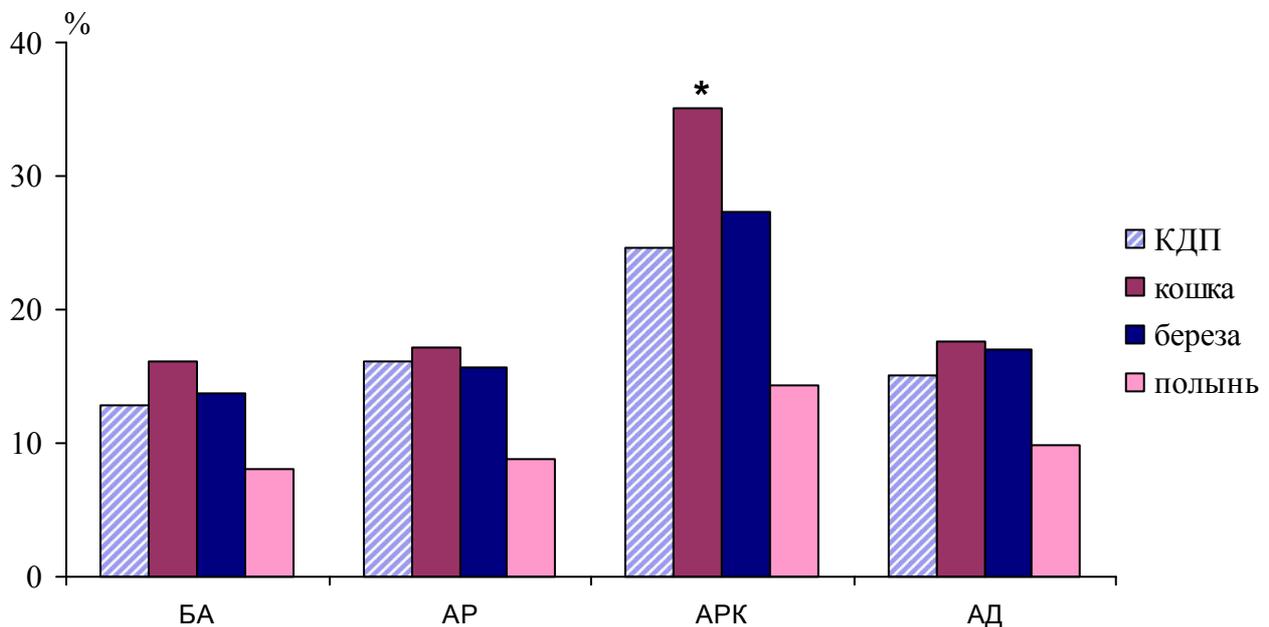


Рисунок 3. Распространенность сенсibilизации к основным аллергенам у детей в городе

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

Распространенность риноконъюнктивита в сельской местности Томской области составила 11,47%, а в г. Томске – 8,77%, при этом доля детей с положительными КАП была значительно выше в городе (57,14%) в сравнении с селом (22,7%). Нами не установлено доминирующей роли пыльцевой сенсibilизации, т.е. в данном случае речь не идет о классической «сенной лихорадке» и ее симптомах. В нашем регионе наиболее распространенными аллергенами при АР оказались шерсть кошки, КДП 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 выявлена сенсibilизация к клещам домашней пыли у 12,27% детей с симптомами АРК, аллергену кошки – у 7,36% и пыльце березы – у 7,98%. Изолированная пыльцевая сенсibilизация встречалась относительно редко – у каждого двадцатого из имевших симптомы детей.

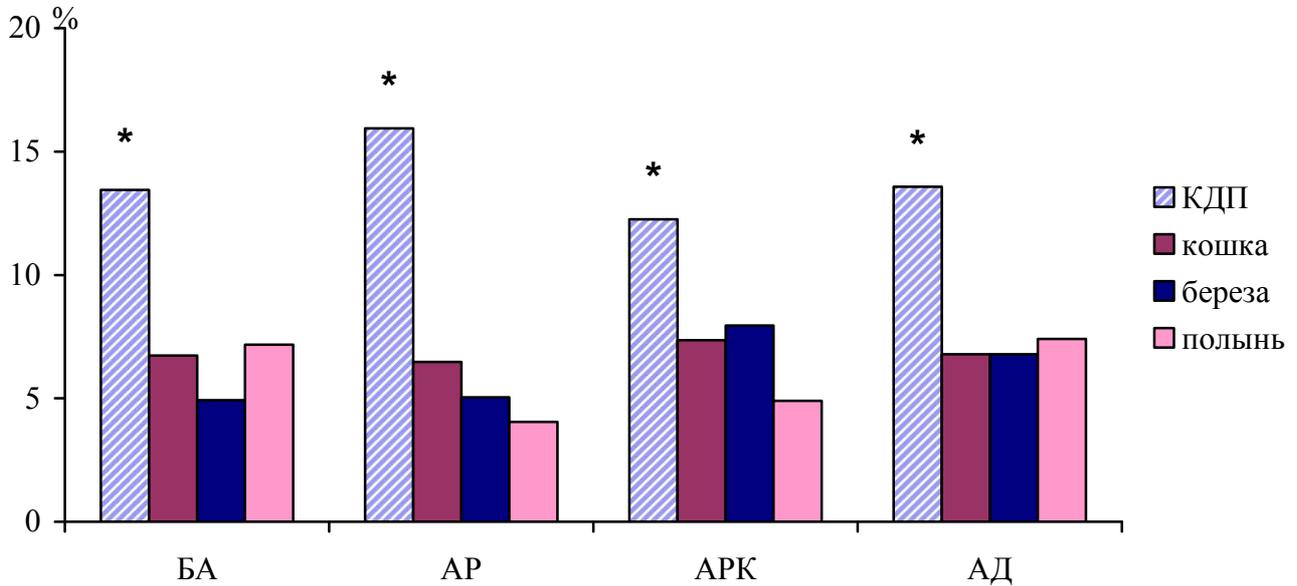


Рисунок 4. Распространенность сенсibilизации к основным аллергенам у детей в селе

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

Доля детей с симптомами ринита без конъюнктивита, имевших сенсibilизацию, была несколько ниже, чем при АРК. Распространенность положительных КАП 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 детей с 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 достоверна: 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, но к подростковому возрасту значительно уменьшалась у школьниц, тогда как у юношей возрастала и достигала достоверной разницы с девушками.

Результаты распространенности сенсibilизации, определяемой методом IgE общего. Проведенное 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, что 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, получено не было: $216 \pm 17,67$ 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 папул положительных КАП в обследованной популяции составила $r=0,32$, что указывает на статистически достоверную ($p=0,000$), хотя и относительно слабую, связь данных параметров.

Отмечается 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.

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. 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. Выявлена корреляция положительных 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 ($r=0,35$, $p=0,00$). 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.

Результаты распространенности сенсibilизации, определяемой методом IgE специфического. Результаты аллергопроб не всегда являются идеальным способом выявления аллергии. Формирование папулы при аллергологическом тестировании может изменяться при воздействии факторов внешней среды на организм человека. 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, КАП, тенденцию к более высокому IgE, что свидетельствует о генетической предрасположенности к атопии, которая сохраняется до пубертатного возраста.

В нашем исследовании только у половины детей, имевших симптомы БА (46,7%), выявлены маркеры сенсibilизации – положительные КАП и/или повышенный уровень IgE специфического. Это позволило предположить, что часть школьников, положительно ответивших на вопросы анкеты о наличии хрипов, указывали симптомы инфекционного поражения дыхательных путей. На этот же факт указывало и то, что максимальная распространенность

симптомов у детей выявлена после школьных каникул, когда дети утрачивают иммунитет, сформированный в течение учебного года, к микроокружению в классе и в школе.

В случае использования в качестве маркера сенсibilизации КАП, положительные результаты чаще имели городские школьники, а распространенность IgEs не различалась 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 IgEs в сельской местности для выявления аллергической сенсibilизации представляется весьма важным, поскольку позволяет выявить ее у большинства детей. В городе достаточным является использование КАП, так как этот метод выявляет большую часть сенсibilизированных детей. Некоторое несоответствие результатов между общим IgE сыворотки, IgEs и наличием сенсibilизации по результатам КАП предполагает определенную степень независимости этих показателей (Таблица 6).

Уровень оксида азота и его диагностические возможности в популяционном исследовании. 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). 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. Основная выборка респондентов, для которых были применены критерии включения/исключения, составила 1212 человек, 54 из которых не соответствовали критериям включения. Согласно использованным критериям включения в статистическое исследование симптомы аллергических болезней распределились в изучаемой популяции следующим образом (Таблица 7). 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 мальчиков в отдельности. Также установлена 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, $p=0,02$). Для проведения более подробного анализа показателей exNO были выделены группы детей с симптомами и без симптомов бронхиальной астмы. В этих группах проанализированы результаты exNO в зависимости от ответов на вопросник ISAAC. Установлено, что дети, положительно ответившие на вопрос о наличии свистящих хрипов за последние 12 месяцев, имели достоверно более высокие показатели exNO ($p<0,02$) (Таблица 8).

Таблица 6

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 ≥ 3 мм	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 ≥ 3 мм	572	486	85,0	723	645	89,2	0,071 ^{&}
	0							
	1		53	9,3		50	6,9	
	≥ 2		33	5,8		28	3,9	
	D папулы аллергена \geq D папулы гистамина	572	507	88,6	723	659	91,1	0,211 ^{&}
	0							
	1		46	8,0		43	5,9	
	≥ 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 $\geq 0,35$	567	444	78,3	715	560	78,3	0,955 ^{&}
	0							
	1		68	12,0		87	12,2	
	≥ 2		55	9,7		68	9,5	
	IgEs $\geq 0,70$	567	471	83,1	715	597	83,5	0,315 ^{&}
	0							
	1		46	8,1		75	10,5	
	≥ 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.

Таблица 7

Характеристика изучаемой популяции

Группы	Изучаемая популяция n=1158		1 класс n=525		8 класс (n=633)	
	n	%	n	%	n	%
Все включенные в исследование						
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

Таблица 8

Содержание exNO в группах детей с симптомами и без симптомов БА

Вопросы ISAAC	A (%)	B	C	p
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

Тенденция к более высоким показателям exNO зафиксирована также у школьников, имевших симптом «ограничение речи во время приступа», который характеризовал более тяжелое течение БА. Однако достоверные различия с контролем были достигнуты только у мальчиков старших классов БА.

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.

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. Применяв 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

Определение диагностической чувствительности и диагностической специфичности шкал нитритов в конденсате выдыхаемого воздуха, как биологического маркера БА, в когорте обследованных детей проводилось на основании сравнения результатов с данными, полученными в результате анкетирования. В нашем исследовании максимальная специфичность (диагноз БА; симптомы БА за последние 12 месяцев; наличие одновременно диагноза БА и симптомов за последние 12 месяцев; более 2-х 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.

Сравнительный анализ факторов риска формирования аллергических болезней при реализации гигиенической гипотезы. Анализ уровня ИЛ-4 в сыворотке крови пациентов показал, что у больных данный параметр достоверно выше значений группы контроля, однако в городе и в сельской местности показатели не различались ($p < 0,05$). Не различались показатели и у детей с различными формами аллергических болезней ($p < 0,05$). 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. Для изучения вклада полиморфизмов гена *IL4* (*C589T*, *G/C 3'UTR*) и его рецептора *IL4RA* (*Q551R* и *150V*) в формирование атопии и АБ 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.

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 проводить дальнейший анализ 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, КАП.

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*). При анализе 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. Корреляций между генетической изменчивостью генов *IL-4* (*C589T*, *G/C 3'UTR*) и *IL-4RA* (*Q551R* и *150V*) и распространенностью позитивных КПП не обнаружено. Установлено, что сочетание IV-QQ и II-QQ полиморфных вариантов гена *IL4RA* (*Q551R* и *150V*) статистически значимо ассоциировано с распространенностью ИЛ-4 ($p < 0,05$), а распространенность IgEs связана с доминирующим сочетанием II-QQ ($p < 0,05$), тогда как для распространенности КАП подобной взаимосвязи не обнаружено ($p > 0,05$).

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 практики 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 позволит 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Анализ атопической конституции и наследуемости общего уровня сывороточного IgE в семьях, больных бронхиальной астмой [Текст] / Е.М. Камалтынова, Л.М. Огородова, И.М. Кулманакова, Ю.А. Петровская, О.А. Салюкова, М.Б. Фрейдин, и др. // Генетика человека и патология. Выпуск 5, Российская акад. мед. наук. Сибирское отделение Томский научный центр НИИ медицинской генетики, Томск.- 2000 г.- с. 261-266.
2. Клинико-генеалогический анамнез в семьях больных бронхиальной астмой [Текст] /Е.М. Камалтынова, Л.М. Огородова, О.А. Салюкова, Ю.А. Петровская, И.М. Кулманакова, Ф.И. Петровский др. // Генетика человека и патология. Выпуск 5, Российская акад. мед. наук. Сибирское отделение Томский научный центр НИИ медицинской генетики, Томск.-2000 г.- с.341-346.
3. Особенности генеалогического анамнеза в семьях детей, больных бронхиальной астмой [Текст] / Е.М. Камалтынова, Л.М. Огородова, О.А. Салюкова, Ю.А.Петровская, И.М. Кулманакова // Сб. научных трудов всероссийского научного общества пульмонологов «Актуальные проблемы пульмонологии», Москва.- 2000г.- с. 88-93.
4. Оценка ассоциации полиморфизма T113M гена IL9 с бронхиальной астмой [Текст]/ М.Б.Фрейдин, В.П. Пузырёв, Л.М. Огородова, Е.М. Камалтынова и др.// **Генетика.**- 2000г.-т.36.- №4.-с. 559-562
5. Камалтынова Е.М. Влияние пассивного курения на показатели аллергического воспаления у детей, больных бронхиальной астмой [Текст] / О.В.Пугачева, Т.А. Евдокимова // Сб. статей молодых ученых и специалистов СГМУ «Науки о человеке», Томск.-2001г.- С. 130.
6. Камалтынова Е.М. Влияние противовоспалительной терапии на динамику эозинофилов в индуцированной мокроте у больных бронхиальной астмой [Текст] / Е.А. Геренг, Л.М. Огородова // Сборник тезисов докладов конгресса «Человек и лекарства», Москва.- 2000г.-с.153.
7. Особенности бронхиальной астмы у детей с различными конституциональными морфологическими типами [Текст]/ Л.С. Еременкова, Е.М. Камалтынова, Н.А.

- Корнетов, Р.А. Шифанова, В.М. Шмидгаль // Паллиативная медицина и реабилитация.- 2000г.- №1-2.- с.89-90.
8. Камалтынова Е.М. Клинико-иммунологические особенности бронхиальной астмы у детей, зараженных описторхозом [Текст] / Л.М. Огородова, Т.А.Евдокимова // Сборник тезисов докладов 10 национального конгресса по болезням органов дыхания, С-Петербург.- 2000г.- с. 127.
 9. Камалтынова Е.М. Распределение уровня ICAM в семьях детей, больных бронхиальной астмой [Текст]/ Л.М. Огородова, О.В. Пугачева// Сборник тезисов докладов 10 национального конгресса по болезням органов дыхания, С-Петербург.- 2000г.- с. 127.
 10. Роль эндогенного оксида азота в регуляции атопического воспаления при бронхиальной астме у детей [Текст] / Ф.И.Петровский, Ю.А. Петровская, Л.М. Огородова, В.Ю.Серебров, О.С. Кобякова, Е.М. Камалтынова и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. (Сб. научных трудов ТНЦ Сиб. отделения РАМН.), 2001г.- Прил.1.- с.57-59.
 11. Камалтынова Е.М. Эпидемиология бронхиальной астмы у детей города Томска [Текст] / И.А. Деев, Л.С. Еременкова, Л.С.Тихонов// Сборник работ посвященных 55-летию педиатрического факультета «Актуальные вопросы медицины», г.Томск.- 2000г.- с. 47-48.
 12. Kamaltynova E.M. The epidemiology of bronchiale asthma in Tomsk according to ISSAC program data [Текст]/ L.M. Ogorodova, I.A. Deev, E.V. Kotchetcova // Europen Respiratory Journal 11 th ERS Annal Congress Berlin, Germaniy Europen September 22-26, Berlin.- 2001г.- с.212.
 13. Kamaltynova E.M. The pecu liarities of external respiration of children with asthma-similar symptoms [Текст] / L.M. Ogorodova, I.A. Deev, E.V. Kotchetcova // Europen Respiratory Journal 11 th ERS Annal Congress Berlin, Germaniy September 22-26, Berlin.-2001г.- с.345.
 14. Результаты реализации программы по борьбе с бронхиальной астмой в Томской области [Текст] / В.А. Сальников, Ф.И. Абазова, Л.М. Огородова, Е.М. Камалтынова, Л.Г. Ленская, О.В. Пугачева / Детская больница.- 2001.- №4.- с. 48-49.
 15. Участие молекул адгезии в формировании воспаления дыхательных путей в семьях больных бронхиальной астмой [Текст] / Л.М. Огородова, Е.М. Камалтынова, О.В. Пугачева, А.В. Дубаков, И.М. Кулманакова, М.Б. Фрейдин // **Сибирский медицинский журнал.**- 2002г.- №1-2.- с.4-7.
 16. Полиморфизм С-703Т-гена интерлейкина-5 и маркеры эозинофильного воспаления у больных бронхиальной астмой и их родственников [Текст] / Л.М. Огородова, В.П.

Пузырев, О.С. Кобякова, Ю.А. Петровская, А.В. Дубаков, Е.М. Камалтынова и др. // **Пульмонология.**- 2003.-№5.- с. 31-33.

17. Камалтынова Е.М. Распространенность бронхиальной астмы в экологических условиях города Томска [Текст] / Е.Л. Тимошина, И.А. Журавлева, И.А. Деев // Материалы докладов одиннадцатой Всероссийской научно-технической конференции «Энергетика: Экология, надежность, безопасность» 7-9 декабря, Томск.- 2005.- с. 451-453.
18. Камалтынова Е.М. Оценка биологических маркеров атопического воспаления у детей с аллергическими заболеваниями в экологических условиях Томской области [Текст] / Д.В. Козырицкая, Т.А. Евдокимова, И.А. Деев // Материалы докладов одиннадцатой Всероссийской научно-технической конференции «Энергетика: Экология, надежность, безопасность» 7-9 декабря, Томск.- 2005.- с. 456-458.
19. Ассоциация полиморфизма промоторной области генов NO-синтаз с развитием бронхиальной астмы [Текст] / Петрова И.В., Козырицкая Д.В., Огородова Л.М.// **Пульмонология.**- 2007.- №2.- с.52-55.
20. Характеристика сенсбилизации при атопическом дерматите у школьников, проживающих в Томской области [Текст] / Д.С. Гонсорунова, Е.Г. Белоногова, О.С. Федорова, Камалтынова Е.М., О.В. Солодовникова // Сборник материалов XIII Конгресса педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии», Союз педиатров России, Томск. -2009.-с. 257.
21. Камалтынова Е.М. Эпидемиология аллергических ринитов у школьников г. Томска и сельской местности Томской области [Текст] / И.А. Деев, Е.Г. Белоногова // Сборник материалов XIII Конгресса педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии», Союз педиатров России, Томск. -2009.-с. 12.
22. Камалтынова Е.М. Эпидемиология и клинические особенности атопического дерматита у детей, проживающих в регионе, эндемичном по описторхозу [Текст] / И.А. Деев, Е.Г. Белоногова, Д.С. Гонсорунова // Сборник материалов XIII Конгресса педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии», Союз педиатров России, Томск. -2009.-с. 112.
23. 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) [Текст] / Деев И.А., Белоногова Е.Г. // **Бюллетень сибирской медицины.** – 2009г.- №4.- с.92-98.
24. Распространенность астмаподобных симптомов и диагностированной астмы в популяции подростков [Текст] / Л.С. Намазова-Баранова, Л.М. Огородова, А.Ю.

- Томилова, И.А. Деев, А.А. Алексеева, Е.М. Камалтынова и др., // **Педиатрическая фармакология.**- 2009.- Т 6.- №3. - с.59-65.
25. Камалтынова Е.М. Распространенность симптомов аллергического ринита у детей г. Томска и сельской местности Томской области [Текст]/ Белоногова Е.Г. / Сборник Трудов X Международного Конгресса «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии», Казань.- 2009.- с. 481- 482.
26. Камалтынова Е.М. Распространенность симптомов аллергического ринита у детей г. Томска и сельской местности Томской области [Текст] / Белоногова Е.Г. // Сборник научных трудов по итогам VII межрегионального научно-практической конференции студентов, интернов, ординаторов и молодых ученых-педиатров, Томск.- 2009.- с.9-10.
27. Уровень оксида азота в популяционном исследовании астмы и аллергии у детей школьного возраста [Текст] / Е.М. Камалтынова, Л.М. Огородова, И.А. Деев, Е.Г. Белоногова, А.В. Екимовских // **Вопросы диагностики в педиатрии.**- 2010.- т. 2.- №2.- с.26-32.
28. Камалтынова Е.М. Распространенность симптомов аллергического ринита у школьников Томской области / Е.Г. Белоногова [Текст] // Сборник статей по материалам XI конгресса молодых ученых и специалистов «Науки о человеке», Томск.- 2010г.- с.18.
29. Распространенность и структура сенсibilизации при atopическом дерматите у школьников Томской области [Текст] / Д.С. Гонсорунова, О.В. Елисеева, Е.Г. Белоногова, Е.М.Камалтынова // Сборник статей по материалам XI конгресса молодых ученых и специалистов «Науки о человеке», Томск.-2010г.- с.24.
30. Камалтынова Е.М. Распространенность симптомов астмы у школьников с аллергическим ринитом [Текст] / И.А. Деев, Е.Г. Белоногова // Сборник научных трудов конференции посвященной 50-ти летнему юбилею кафедры педиатрии МГМСУ, Москва.- 2010г.- с.159-160.
31. Эпидемиология и клинические особенности atopического дерматита у детей, проживающих в регионе, эндемичном по описторхозу / Л.М. Огородова, Е.М. Камалтынова, И.А. Деев, Е.Г. Белоногова, О.С. Федорова, Д.С. Гонсорунова и др.,[Текст] // **Вопросы современной педиатрии.**- 2010г.- т. 9.- №3.- с. 38-41.
32. Распространенность и структура сенсibilизации у детей с аллергическим ринитом [Текст] / Белоногова Е.Г., Е.М. Камалтынова, Деев И.А., Елисеева О.В // **Российская ринология.**- 2010г.-№3.- С.8-9.
33. Эпидемиология аллергического ринита у детей г. Томска и сельской местности Томской области [Текст] // Л.М. Огородова, Е.М. Камалтынова, И.А. Деев, Е.Г.

Белоногова, О.В. Солодовникова // **Вестник оториноларингологии.** - 2010г.- №3.- с.19-23.

34. Распространенность аллергических болезней (астмы, ринита, дерматита) и сенсibilизации у школьников, проживающих в городе и сельской местности [Текст] / Е.М. Камалтынова, Белоногова Е.Г., Гонсорунова Д.С., Елисева О.С. // Сборник материалов 14-й межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы медицины», Абакан.- 2011.- с.42-46.
35. Kamaltynova E.M. The prevalence of allergy disease in Tomsk oblast // Belonogova E. [Текст] // «Вопросы экспериментальной и клинической медицины» Материалы 78-ой межрегиональной научно-практической студенческой конференции, посвященной 350-летию г. Иркутска. Иркутск.-2011.- с. 109.
36. Камалтынова Е.М. Клинико-эпидемиологическая характеристика ринита у школьников Томской области [Текст] / Е.Г. Белоногова, Д. С. Гонсорунова // Медицина XXI века: сборник материалов юбилейной научно-практической конференции молодых ученых, посвященной 60-летию работы Новокузнецкого ГИУВа в Кузбассе. Новокузнецк.- 2011.- с. 139-140.
37. Клинические особенности атопического дерматита у школьников Томской области [Текст] / Гонсорунова Д.С., Белоногова Е.Г., Камалтынова Е.М., Федорова О.С // Медицина XXI века: сборник материалов юбилейной научно-практической конференции молодых ученых, посвященной 60-летию работы Новокузнецкого ГИУВа в Кузбассе. Новокузнецк.- 2011.- с. 190-191.
38. The prevalence of allergic disease (asthma, rhinitis, eczema) in rural and urban areas [Текст] / Deev I., Belonogova E., Gonsorunova D. // 5th Europaediatrics, 2011.
39. Дисфункция Т-регуляторных клеток при атопическом дерматите на фоне хронического описторхозной инвазии [Текст] / Гонсорунова Д.С., Кремер Е.Э., Огородова Л.М., Федорова О.С., Камалтынова Е.М. // **Мать и Дитя в Кузбассе.**- 2011г.-т.47.- №4.- с. 9-12.
40. Распространённость гельминтной инвазии *Opisthorchis felinus* у детей в Томске и Томской области [Текст] /Л.М. Огородова, И.А. Деев, О.С. Фёдорова, А.Э. Сазонов, Е.М. Камалтынова и др. // **Вопросы современной педиатрии.** – 2011г. – Т. 10.- №3. – С. 32-39.
41. Вклад аллергического и неаллергического ринита в развитие симптомов астмы у детей Томской области [Текст] / Белоногова Е.Г., Деев И.А., Коломеец И.Л // Сборник материалов XVI Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», Союз педиатров России, Москва.- 2012г. - с 72.

42. Распространенность симптомов аллергической и неаллергической бронхиальной астмы в популяции школьников г. Томска и Томской области [Текст] / Е.Г. Белоногова, И.А. Деев, И.Л. Коломеец // Сборник материалов XVI Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», Союз педиатров России, Москва.- 2012г.- с. 355.
43. Камалтынова Е.М. Распространенность симптомов ринита и особенности сенсibilизации у детей Томска и Томской области [Текст] / Е.Г. Белоногова, И.А.Деев, Л.М. Огородова // **Мать и Дитя в Кузбассе.**-2012г.- №1 (48).- с. 38-42.
44. Камалтынова Е.М. Распространенность аллергических болезней и маркеров сенсibilизации у детей школьного возраста г. Томска и Томской области по результатам программы «Международное исследование астмы и аллергии у детей» International Study of Asthma and Allergy in Childhood/ [Текст] / Е.М. Камалтынова // **Бюллетень сибирской медицины.**- 2012г.- №3.- с. 146-153.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД	атопический дерматит
АЗ	аллергические заболевания
АР	аллергический ринит
АРК	аллергический риноконъюнктивит
АПС	астма подобные симптомы
БА	бронхиальная астма
ИЛ	Интерлейкин
КАП	кожные аллергопробы
КДП	клещ домашней пыли
ОФВ1	объём форсированного выдоха за первую секунду
exNO	метаболиты оксида азота в выдыхаемом воздухе
Ig	Иммуноглобулины
IgE	иммуноглобулин класса E
IgEs	специфический иммуноглобулин класса E
IL	Ген интерлейкин
ILR	Ген рецептора интерлейкина
ISAAC	International Study of asthma and Allergy in Childhood (международное исследование астмы и аллергии у детей)
Th	T- хелпер
Ts	T-супрессор