

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ХИРУРГИИ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Б. В. ПЕТРОВСКОГО»

На правах рукописи

ЛЕВИНА ЮЛИЯ ГРИГОРЬЕВНА

**КЛИНИКО-ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА С АЛЛЕРГИЕЙ И
ОПТИМИЗАЦИЯ ИХ ВЕДЕНИЯ В УСЛОВИЯХ НОВЫХ ВЫЗОВОВ**

3.1.21 - Педиатрия

3.2.7 - Иммунология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научные консультанты:
доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН
Намазова-Баранова Л.С.

доктор медицинских наук,
профессор РАН
Вишнева Е.А.

Москва - 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	23
1.1. Эпидемиология аллергических болезней у детей	23
1.2 Факторы риска развития аллергических болезней	28
1.3 Распространенность курения, как значимого фактора риска для здоровья и развития АБ	33
1.4 Иммуногенетические особенности развития аллергических болезней и эпигенетика	38
1.5 Распространенность сенсibilизации у детей с аллергическими болезнями	44
1.6. Диагностика аллергических болезней	48
1.7. Возможности информационно-коммуникационных технологий в системе оказания медицинской помощи	52
1.8 Особенности заболеваемости короновирусной инфекцией у детей с астмой и аллергией	55
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	57
2.1 Дизайн исследования	57
2.2 Методы исследования	64
2.3 Методы статистической обработки	71
ГЛАВА 3. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ У ПОДРОСТКОВ В РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНАХ РФ	74
3.1 Клинико-эпидемиологическое исследование распространенности аллергических болезней с применением стандартизированной методологии GA ² LEN	74
3.2 Распространенность астмаподобных симптомов и частота диагнозов БА, о которых сообщили подростки исследуемой популяции	76
3.3 Анализ распространенности астмаподобных симптомов и диагнозов астмы, о которых сообщили пациенты, по данным интервьюирования и результаты комплексного обследования (подростки г. Москвы, n=300)	78
3.4 Распространенность аллергического ринита в исследуемой популяции подростков	87
3.5 Анализ распространенности симптомов аллергического ринита и риноконъюнктивита, о которых сообщили пациенты, по данным интервьюирования и результаты комплексного обследования (подростки г. Москвы, n=300)	89

3.6 Распространенность АтД в исследуемой популяции подростков.....	91
3.7 Анализ распространенности симптомов атопического дерматита, о которых сообщили пациенты, по данным интервьюирования и результаты комплексного обследования (подростки г. Москвы, n=300).....	93
3.8 Дополнительные результаты интервьюирования (подростки г. Москвы, n=300)	95
ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ.....	102
4.1 Распространенность курения, как фактора риска развития аллергических болезней и заболеваний органов дыхания, среди московских подростков	102
4.2 Связь между статусом курения и распространенностью АБ	106
4.3 Определение предикторов развития аллергических болезней у детей .	111
4.4 Определение факторов риска формирования поллиноза у детей, проживающих в средней полосе РФ	118
ГЛАВА 5. ОПТИМИЗАЦИЯ ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ БОЛЕЗНЯМИ И РИСКОМ ИХ РАЗВИТИЯ	139
5.1. Особенности сенсibilизации детей, проживающих в Московской агломерации	139
5.2. Характеристика основных клинико-иммунологических профилей у детей с аллергией и риском ее развития	156
5.3. Сравнение выявляемости сенсibilизации при применении различных доступных методов аллергодиагностики.....	163
5.4 Оптимизация диагностики у детей с аллергическими болезнями, проживающими в Московской агломерации	169
ГЛАВА 6. ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ УДАЛЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ, НАБЛЮДЕНИЯ И КОНТРОЛЯ ЗА СОСТОЯНИЕМ ЗДОРОВЬЯ ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА С АЛЛЕРГИЕЙ.....	178
6.1. Удаленное наблюдение и оценка состояния здоровья пациентов с поллинозом	179
6.2 Анализ особенностей заболеваемости и течения коронавирусной инфекции нового типа у детей с астмой и аллергией	187
6.3 Респираторная заболеваемость и особенности течения бронхиальной астмы у детей в период пандемии COVID-19	202

6.3.1 Сравнительный анализ респираторной заболеваемости и особенностей течения БА до и в период первого пандемического подъема заболеваемости COVID-19.....	202
6.3.2 Сравнительный анализ респираторной заболеваемости и особенностей течения БА в периоды последующих пандемических подъемов заболеваемости COVID-19	215
ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	218
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	243
ВЫВОДЫ	248
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	252
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	256
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	258
ПРИЛОЖЕНИЕ А	286
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	292
ПРИЛОЖЕНИЕ В	309
ПРИЛОЖЕНИЕ Г.....	310
ПРИЛОЖЕНИЕ Д	314
ПРИЛОЖЕНИЕ Е.....	316

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В последние десятилетия повсеместно отмечается продолжающийся рост распространенности различных нозологических форм аллергии. Около 20% населения всего мира в настоящее время страдают аллергическими болезнями (АБ), прежде всего бронхиальной астмой (БА), аллергическим ринитом (АР) и атопическим дерматитом (АтД) [117]. С учетом эпидемиологических тенденций, Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) прогнозирует, что в течение следующих десятилетий более половины европейского населения могут в какой-то момент своей жизни столкнуться с проявлениями аллергии [107; 3]. Бронхиальная астма — хроническое респираторное заболевание, поражающее от 1 до 18% населения в разных странах [3]. По прогнозу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к 2025 г. до 400 млн человек в мире будут страдать от БА [131]. За последние 30 лет распространённость АтД в промышленно-развитых странах возросла в два-три раза и составляет до 20% среди детей [180; 225; 98]. Распространенность АР в разных странах мира составляет 4–32% [101; 69]. Данные официальной статистики о распространенности аллергических болезней, фиксирующие случаи обращений за медицинской помощью, характеризуют не истинную, в подлинном смысле этого слова, а только зарегистрированную заболеваемость. Получить объективные данные возможно в ходе эпидемиологических исследований в рамках единого протокола с последующим проведением клинического обследования [19; 35; 20].

Одним из важных показателей состояния здоровья пациента, его взаимодействия с врачом является качество жизни (КЖ). Особенности социального функционирования, психологическое и физическое состояние человека, степень адаптации к болезни можно выявить при оценке КЖ, связанного со здоровьем, в большинстве стран мира с этой целью

используется вопросник European Quality of Life Questionnaire (EQ-5D) [37; 128; 1].

Аллергические болезни характеризуются мультифакториальностью. Учитывая основополагающую роль наследственного фактора в формировании АБ, актуальным является поиск генов-кандидатов, маркирующих предрасположенность к развитию аллергии. В ранее проведенных исследованиях изучалась и в ряде работ была доказана связь полиморфных вариантов генов IL-13, IL-4 и IL-4RA с развитием АБ [187; 71; 213; 148] в детских и взрослых популяциях разных стран.

Однако прогрессирующий рост распространенности АБ за последние десятилетия не может объясняться только генетическими изменениями. Нарушенный кожный барьер – важный путь проникновения аллергенов, бактерий, вирусов, поллютантов и химических веществ из окружающей среды, ведущий к трансэпидермальной сенсibilизации, атопическому дерматиту и/или астме у предрасположенных к аллергии детей [141; 155]. На реализацию атопического фенотипа может значимо влиять воздействие такого фактора окружающей среды как табачный дым [150; 116]: показано, что курение родителей, особенно матери до и после родов, значимо повышает риск свистящего дыхания и развития бронхиальной астмы в раннем детском возрасте, оказывая негативное влияние на функцию легких младенцев [190; 199]. Пассивное курение в младенчестве даже без предшествующего внутриутробного воздействия табачного дыма увеличивает риск развития пищевой сенсibilизации, атопического дерматита, аллергического ринита [118; 165]. Несмотря на некоторые отличия распространенности курения в зависимости от территориальных, демографических и популяционных характеристик [206], большинство взрослых курильщиков начинают курить в детском – подростковом возрасте, что обуславливает актуальность разработки эффективных антитабачных мероприятий, требующих точных данных о распространенности курения в различных возрастных группах с учетом региональных особенностей.

Реализация в конкретный атопический фенотип сформированного в раннем детском возрасте индивидуального профиля сенсibilизации зависит от множества факторов. Одной из наиболее распространенных форм респираторной аллергии является поллиноз: по данным европейского эпидемиологического исследования более 50% всех пациентов с аллергическим ринитом сенсibilизированы к пыльце растений [170]. Ранняя идентификация причинно-значимого аллергена особенно актуальна в педиатрической практике, так как позволяет вовремя назначить адекватную болезнь-модифицирующую терапию, предотвратить расширение спектра сенсibilизации и развитие поливалентной аллергии [25]. Определение наиболее распространенных профилей сенсibilизации позволит оптимизировать диагностические алгоритмы, включающие минимальный набор аллерготестов, для пациентов детского возраста при первичной диагностике [11].

Своевременно установленный диагноз – важнейшее звено цепи персонифицированных мероприятий холистического педиатрического подхода к ведению пациента детского возраста с аллергией, обеспечивающее наивысший шанс достижения цели терапии – полного контроля над симптомами болезни и лучший из возможных прогнозов для пациента [34; 56; 48]. Достижение контроля реализуется за счет адекватно подобранной терапии, а также постоянного наблюдения за пациентами, что в условиях новых вызовов – коронавирусной инфекции нового типа и противопандемических мероприятий, потребовало сравнительного анализа и выбора оптимальных технологий удаленного взаимодействия врача и пациента для осуществления дистанционного мониторинга за состоянием здоровья [104]. Многие международные организации, включая Центры по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), первоначально рассматривали астму как прогностически неблагоприятный фактор для заболеваемости и смертности от COVID-19 (COronaVirus Disease 2019 — коронавирусная инфекция 2019 года). В то же

время, первые эпидемиологические исследования у взрослых, проведенные в период пандемии в США, Италии и Китае не подтвердили наличие более высокого риска для развития тяжелого течения COVID-19 у пациентов с аллергией и астмой [88; 70; 160; 94; 243]. Однако, является ли аллергия и астма фактором риска заболевания и более тяжелого течения COVID-19 у детей – остается не ясным.

Таким образом, в современных условиях определение истинной распространенности аллергических болезней у детей, роли генетических и экспосомальных факторов риска и прогностических моделей формирования атопического фенотипа, идентификация наиболее типичных паттернов сенсibilизации, выявление основных клинико-иммуногенетических характеристик пациентов детского возраста с аллергией, персонификация диагностических алгоритмов, партисипативность родителей при дистанционном взаимодействии со специалистом – абсолютно необходимы для совершенствования комплекса мероприятий при оказании детской аллергологической помощи и формирования новой концепции ведения детей с болезнями аллергического спектра.

Степень разработанности темы исследования

При изучении зарубежной научной литературы, было определено, что распространенность аллергических болезней во всем мире растет в результате сложных взаимодействий между генами и окружающей средой, оказывающих влияние на формирование иммунного ответа человека [226]. Международное исследование астмы и аллергии в детском возрасте (International study of asthma and allergies in childhood, ISAAC) показало, что распространенность этих болезней может быть очень высокой при низких социально-экономических условиях и значительно различается между регионами, странами, районами в пределах города или страны, и зависит от местных экологических особенностей. Однако в данной программе участвовали лишь школьники младших (6–7 лет) и старших (13–14 лет) классов, при этом другие возрастные категории детей, в том числе старшие

подростки, остались без должного внимания [225; 242]. Ранее было показано, что наследуемость при астме и аллергии колеблется от 35% до 95% [197]. Роль в развитии АБ некоторых полиморфных маркеров генов-кандидатов изучали в отечественных и международных исследованиях [76; 74; 4; 55], показавших, что полиморфизмы интерлейкина (IL)-13/4/4RA связаны с АБ [187; 71]. Молекулярно-биологическая основа обуславливает особенности иммунного функционирования: например, такие биомолекулы как IL13, IL4, IL33 и TSLP, участвуют в реализации Т2 иммунного ответа с участием Т-хелперов 2 типа (Th2) и врожденных лимфоидных клеток 2 типа (ILC2) и вовлечены в классическую аллергическую реакцию [213; 230; 158]. Потенциал фармакогеномики в клиническом лечении аллергических болезней использован лишь частично: единая молекулярно-генетическая основа ряда АБ требует дополнительных исследований возможности использования таргетных биологических препаратов в лечении нескольких заболеваний [189; 218; 142]. Экологические изменения приводят к увеличению воздействия загрязненного воздуха и дорожного движения, инфекционных агентов, табачного дыма и других факторов риска развития и триггеров обострения аллергических болезней в раннем возрасте и на протяжении всей жизни [117]. Бремя табакокурения, затрагивающее не только взрослых, но и подростков и учащихся средних школ (ВОЗ, 2019), признано как во всем мире, так и в РФ. Распространенность текущего курения и факт курения хотя бы раз в жизни среди школьников анализируют раз в четыре года в рамках проекта Health Behaviour in School-Aged Children (HBSC) «Поведение детей школьного возраста в отношении здоровья», - исследования ВОЗ, в котором участвует группа стран (44 страны в Европе, в том числе РФ) и Северной Америке [139], однако в цели проекта не входит изучение взаимосвязей развития АБ и употребления табачных изделий.

При оценке КЖ, связанного со здоровьем с применением вопросника EQ-5D среди родителей 3236 детей из шведской когорты (BAMSE), дети с БА имели самую низкую медиану EQ по визуальной аналоговой шкале (ВАШ)

(Me, 90, Q1-Q3, 85-98) и сообщали о самой высокой распространенности проблем «боли или дискомфорта» (18,2% по сравнению с 5,5% у детей без астмы). Частые свистящие хрипы были связаны с высокой распространенностью проблем «тревоги или депрессии» [90]. В российской медицинской практике оценка качества жизни, связанного со здоровьем с использованием вопросника EQ-5D проводилось в популяционных исследованиях только среди взрослого населения [1].

Воздействие окружающей среды напрямую связано с эпигенетической модификацией, механизмы которой могут инициировать сенсibilизацию и реализацию атопического фенотипа. Экспериментальные и эпидемиологические данные свидетельствуют, что формирование аллергической сенсibilизации зависит не только от генетики организма-хозяина и конкретных факторов окружающей среды, но и от особенностей аллергенного источника (например, пыльцы) [120; 33]. По данным европейского эпидемиологического исследования, более 50% всех пациентов с аллергическим ринитом сенсibilизированы к какой-либо пыльце растений [56]. В исследовании MeDALL (Mechanisms of the Development of ALLergy) выявили редкий тяжелый фенотип аллергии – полисенсibilизированный мультиморбидный, при этом было показано, что только в 38% случаев мультиморбидность была связана с IgE-сенсibilизацией [167]. У детей РФ проводили исследования по выявлению распространенных причинно-значимых аллергенов, однако частоту встречаемости различных профилей сенсibilизации – не изучали [48; 2; 28; 46].

В проведенных исследованиях показано, что телемедицинские технологии позволяют предоставить качественную медицинскую помощь любому человеку независимо от его местонахождения и социального положения – обеспечить мониторинг аллергических болезней, достижение наилучшего контроля над заболеванием, улучшение качества жизни, увеличение скорости оказания медицинских услуг, уменьшение посещений врача и госпитализаций; помогают «сократить расстояние» между больным и

врачом [6; 203; 178; 232]. Однако, показано, что разработанные системы интернета вещей, использующие рекомендации по удаленному мониторингу, самоконтролю, неотложной помощи и домашней реабилитации, сформулированные с применением методов искусственного интеллекта (ИИ) без участия клинициста, не вызывают доверие у пациентов [202; 81; 231; 179]. В современных условиях, в том числе в периоды противопандемических мероприятий, ограничивших возможность визитов пациентов в клиники, актуальным представляется разработка и внедрение простых в применении технологий удаленного мониторинга для быстрого сбора качественных сведений, оценки и контроля за состоянием здоровья пациентов с аллергией.

Во время пандемии коронавирусной инфекции нового типа заболеваемость COVID-19 среди детей, исключая подростков, оказалась значительно ниже в сравнении с взрослыми [160]. Однако наблюдений, описывающих общую заболеваемость респираторными инфекциями, а также течение бронхиальной астмы у детей в данный период с учетом региональных особенностей Российской Федерации не проводили.

Цель исследования

Выявить истинную распространенность, факторы риска развития и особенности течения аллергических болезней у детей, в том числе в период пандемии COVID-19, оптимизировать диагностические мероприятия и технологии дистанционного наблюдения за состоянием здоровья детей с аллергией для достижения и поддержания контроля над симптомами.

Задачи исследования

1. С применением стандартизированной методологии провести пилотное клинико-эпидемиологическое исследование и проанализировать истинную распространенность астмы и других аллергических болезней у детей 15-18 лет.

2. Разработать прогностические модели, оценить роль факторов экспосомального воздействия и наследственности в развитии аллергических болезней у детей.
3. Оценить качество жизни, связанное со здоровьем, у детей 15-18 лет.
4. Оценить риск формирования мультиморбидного атопического фенотипа у детей.
5. Определить клинико-иммуногенетические особенности пациентов с сезонными проявлениями аллергии.
6. Изучить характерные профили сенсibilизации и их распространенность у детей, проживающих в средней полосе Российской Федерации (в Московской агломерации).
7. Используя выявленные паттерны сенсibilизации у детей Московской агломерации разработать персонифицированные алгоритмы диагностики аллергических болезней, включающие определение стратегии терапии.
8. На основании результатов наблюдения пациентов с поллинозом разработать прогностическую модель течения болезни, позволяющую оперативно корректировать проводимую терапию.
9. С применением полученных результатов наблюдения пациентов с поллинозом разработать инструменты для телемониторинга и проанализировать их эффективность при других аллергических болезнях, в том числе в условиях пандемии COVID-19.
10. С учетом результатов применения разработанных инструментов оптимизировать методологию клинико-эпидемиологического исследования детей с астмой и аллергией в период пандемии COVID-19, в том числе оценить частоту острых респираторных инфекций, заболеваемость инфекцией коронавируса нового типа, а также определить особенности течения бронхиальной астмы.

11. Усовершенствовать концепцию ведения детей с болезнями аллергического спектра и риском их развития с учетом полученных результатов, разработанных алгоритмов и прогностических моделей.

Научная новизна исследования

В группе старших подростков впервые с применением стандартизованных инструментов определена истинная распространенность бронхиальной астмы и других аллергических болезней, установлены различия как с данными официальной статистики, так и с показателями самооценки респондентов.

Впервые в Российской Федерации проведена оценка качества жизни, связанного со здоровьем с применением вопросника EQ-5D в популяции подростков 15-18 лет, в том числе с симптомами АБ, показавшая, что подростки с эпизодами затруднённого свистящего дыхания в течение последних 12 мес., а также с симптомами аллергического ринита, значимо чаще имели небольшие/значительные проблемы, связанные с тревогой/депрессией в сравнении с детьми без данных симптомов ($p=0,032$ и $p=0,024$ соответственно).

Впервые с применением клинико-эпидемиологической методологии определена роль внешних факторов экспосомального воздействия (перенесенные инфекционные болезни респираторного тракта до 5 лет, наличие животных в доме, проживание в центре города, курение матери) в сочетании с отягощенной наследственностью по аллергии - в реализации атопического фенотипа у детей. Разработаны авторские прогностические модели развития симптомов АБ.

Новизну работы представляют выявленные прогностически значимые для развития поллиноза на территории Российской Федерации полиморфные маркеры гена IL4RA, характерные для клинико-иммуногенетического портрета ребенка с сезонными проявлениями аллергии.

Впервые определена характеристика паттернов сенсibilизации и частота их встречаемости у детей, проживающих в средней полосе РФ.

Впервые разработаны диагностические алгоритмы для определения профиля сенсибилизации у детей, проживающих в Московской агломерации, с использованием минимального набора аллергенов, с учетом клинико-анамнестических характеристик пациентов детского возраста, что позволяет оптимизировать выявление сенсибилизации у каждого пациента.

Впервые осуществлена клинико-фармакологическая оценка тяжести проявления симптомов поллиноза с учетом уровней концентрации пыльцы березы, метеорологических элементов погоды и региональных особенностей в период палинации с применением специально разработанного инструмента.

Впервые с применением модифицируемого электронного инструмента и комплексной клинико-эпидемиологической методологии определены особенности течения бронхиальной астмы и респираторной заболеваемости у детей в Российской Федерации в период до пандемии COVID-19 (2019 г.) и в начале пандемии (2020 г.), в том числе на фоне самоизоляции, а также частота заболеваемости COVID-19 и особенности течения болезни среди детей с астмой и без астмы в 2020–2021 гг.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выявленная с применением стандартизованных инструментов истинная распространенность аллергических болезней у старших подростков обусловила высокую потребность разработки новой концепции ведения детей с болезнями аллергического спектра и риском их развития – персонификации программ профилактики как дебюта проявлений, так и обострений уже сформировавшегося хронического аллергического воспаления, разработки прогностических моделей реализации атопии у детей, совершенствования программ диагностики и ведения детей с аллергическими заболеваниями, в том числе с применением оптимальных инструментов для телемониторинга состояния, а также модернизации методологии сбора и регистрации официальных статистических сведений.

Подтверждено негативное влияние АБ на психоэмоциональный статус пациентов. При оценке качества жизни, связанного со здоровьем, выявлено,

что большинство детей, отметивших значительные проблемы при оценке компонента тревога/депрессия, имели какие-либо симптомы аллергии.

Определена роль такого модифицируемого фактора экспосомы как курение в повышении риска госпитализации детей в возрасте до двух лет по причине заболевания легких, включая эпизоды бронхиальной обструкции, обусловленные астмой, что подчеркивает важность разработки эффективных программ по прекращению курения для подростков – будущих родителей.

Разработаны прогностические модели оценки риска развития симптомов АБ у детей, основанные на полученных данных о значимом влиянии сочетания наследственной предрасположенности к аллергии и воздействия ряда внешних факторов экспосомы (инфекций дыхательных путей, проживания в центре города, наличия животных в доме, курения матери) на развитие аллергических болезней и заболеваний органов дыхания у детей.

Выявлен прогностически значимый для развития поллиноза на территории Российской Федерации полиморфный маркер гена IL4RA (rs1805010), что может быть полезно в отношении вероятной перспективы применения (при получении дополнительных клинических доказательств эффективности) таргетного препарата – антител к IL4RA – у пациентов с поллинозом, в том числе в сочетании с аллерген-специфической иммунотерапией (АСИТ), учитывая общий патогенетический Т2 механизм воспаления при АБ.

Установлено, что у пациентов с подозрением на наличие сенсibilизации и аллергического заболевания следует проводить диагностический поиск даже при нормальном значении общего IgE.

Научно обоснованы и разработаны алгоритмы диагностики с оптимальным набором аллергенов, позволяющие эффективно выявлять сенсibilизацию у каждого пациента в зависимости от имеющихся жалоб и данных анамнеза, минимизировать количество образца крови и кожных проб,

уменьшить необоснованную причину болезненных процедур у ребенка, а также снизить затраты на диагностику.

Разработанная модель прогнозирования риска развития такого симптома поллиноза как слезотечение позволяет своевременно принимать решение о персонифицированной коррекции терапии, в том числе продолжении/прекращении курса АСИТ.

Разработанный модифицируемый электронный инструмент оценки состояния здоровья пациента и комплексная клинико-эпидемиологическая методология, включающая анкетирование, интервьюирование и данные медицинской документации, позволили провести у детей с астмой и аллергией сравнительный анализ заболеваемости COVID-19 и респираторных инфекций, течения БА и приверженности базисной терапии до пандемии и в периоды пандемических подъемов. Дети, страдающие бронхиальной астмой и аллергией, не входят в группу высокого риска инфицирования SARS-CoV-2, а в случае заражения имеют преимущественно легкое течение болезни, как и дети без БА; соблюдение самоизоляции, социальное дистанцирование в период пандемии COVID-19 привели к уменьшению количества респираторных инфекций, оказали положительное влияние на приверженность противоастматической терапии и течение БА.

Методология и методы исследования

Проведен поиск и анализ имеющихся современных данных распространенности аллергических болезней и методов ее изучения, факторов риска развития аллергии – модифицируемых и генетических, в том числе полиморфных вариантов генов-кандидатов предрасположенности к поллинозу, изучены особенности диагностических методов, использующихся для идентификации профиля сенсibilизации, возможности методов удаленного наблюдения в системе оказания медицинской помощи, в том числе для оценки состояния здоровья детей в условиях противопандемических мероприятий.

В ходе проведения работы использованы аналитический, эпидемиологический (анкетирование – скрининговое и интервьюирование, формирование выборки), клинический (физикальный осмотр, сбор анамнеза и жалоб, оценка жизненно важных функций и контроля над болезнью), лабораторно-инструментальные (аллергологические – определение сенсibilизации, молекулярно-генетическое исследование, анализ легочной функции и наличия аллергического воспаления в дыхательных путях), экспериментальный (апробация разработанных алгоритмов и моделей), исторический, статистический, методы искусственного интеллекта.

В работе использованы:

- 2490 стандартизированных вопросников GA²LEN (Global Allergy and Asthma European Network — Глобальная сеть по аллергии и астме в Европе), заполненных детьми 15-18 лет (1480 респондентов из г. Москвы и 1010 – г. Томска);
- ✓ анализ результатов интервьюирования и комплексного обследования 300 из них, проживающих в г. Москве;
- данные 528 детей с аллергическими болезнями и 112 детей без аллергии, в том числе:
- ✓ результаты клинико-иммуногенетического обследования 131 ребенка с поллинозом (включая анализ динамических данных 17 из них о ежедневной выраженности симптомов поллиноза и потребности в фармакотерапии в период цветения деревьев) в сравнении с 78 пациентами из группы контроля без диагноза АБ;
- ✓ результаты клинико-иммунологического исследования 153 детей с жалобами на проявления аллергии/отягощенным анамнезом по аллергии (диагноз АБ подтвержден у 119 пациентов);
- ✓ результаты удаленного мониторинга состояния здоровья 278 детей в период пандемии COVID-19: данные анкетирования 188 родителей пациентов с астмой и аллергией, проведенного в период первого пандемического подъема заболеваемости коронавирусной инфекции

нового типа, и ретроспективная оценка медицинской документации – комплексного обследования 14 детей (форма 112/у), контактировавших с больным COVID-19; ретроспективная оценка медицинской документации 90 детей (форма 003/у) (60 детей с БА и 30 детей без БА) и результатов интервьюирования и анкетирования их родителей, в период первого и последующих пандемических подъемов заболеваемости COVID-19 (данные 74 пациентов).

Статистический анализ был выполнен с использованием R, версии 4.1.3. Количественные показатели проверяли на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при $n < 50$) и Колмогорова–Смирнова (при $n \geq 50$). Описание количественных признаков выполнено с указанием медианы и интерквартильного размаха - Медиана [Me / Q1; Q3]. Сравнение количественных признаков независимых групп проводили при помощи критерия Манна-Уитни (в случае сравнения 2-х групп) или критерия Краскела-Уоллиса (≥ 3 групп). Для сравнения категориальных признаков использовали критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона и точный критерий Фишера (при числе наблюдений в одной из ячеек таблицы $2 \times 2 \leq 5$); коэффициент α -Кронбаха применяли для определения внутренней надежности вопросников. Поправка на множественные сравнения (q) была рассчитана для корректировки множественной проверки гипотез, на результаты q следует ориентироваться, выявляя значимые различия при сравнении более 2-х групп. Различия $p < 0,05$ учитывали как статистически значимые. Для определения предикторов использовали логистический регрессионный анализ. Построение модели проводили с пошаговым расширением количества предикторов путем добавления факторов, приводящих к улучшению показателей модели по информационному критерию Акаике (AIC). Анализ связей между показателями выполняли на основе расчета корреляций с применением коэффициента тау-б (τ) Кендалла. Для итоговой модели рассчитывали ROC-кривую для оценки чувствительности и специфичности модели. Результаты регрессионного

анализа для каждой переменной представили в виде значений отношений шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Положения, выносимые на защиту

1. Истинная распространенность аллергических болезней, выявленная с применением валидизированных инструментов и стандартизированной методологии, значимо превышает данные официальной статистики и самооценки респондентов.
2. Существует значимая связь сочетания наследственной предрасположенности к аллергии и воздействия внешних факторов экспосомы - инфекций дыхательных путей, проживания в центре города, наличие животных в доме, курения матери, - с развитием симптомов аллергических болезней и заболеваний органов дыхания у детей.
3. Диагностика сенсibilизации должна проводиться персонифицировано, основываясь на тщательно собранных клинико-анамнестических данных, с использованием оптимального минимального набора аллергенов.
4. Максимальный объем качественных исследовательских данных в условиях реальной клинической практики возможно получить с применением комплексной клинико-эпидемиологической методологии, включающей анкетирование, интервьюирование и параллельный анализ медицинских сведений.
5. Современная концепция ведения детей с болезнями аллергического спектра должна, основываясь на данных об истинной распространенности АБ, включать персонифицированные алгоритмы диагностики, идентификацию наследственных предикторных маркеров, моделирование прогноза манифестации болезни, конструирование стратегии ведения и лечения, с назначением по показаниям прецизионной болезнь-модифицирующей терапии; мониторинг, в том числе дистанционный, за

состоянием здоровья пациента, комплекс пациент-ориентированных профилактических воздействий на модифицируемые экспосомальные факторы для программирования наилучшей траектории здорового развития (как для детей с выявленным риском дебюта аллергического заболевания, так и для тех, кто уже реализовал атопический фенотип).

Степень достоверности результатов исследования

Диссертационная работа выполнена на современном уровне, для построения теории использована актуальная доказательная база о качестве, эффективности и безопасности медицинской помощи пациентам детского возраста с аллергическими болезнями, оказываемой в строгом соответствии с современными регулирующими документами, представленными в доступных источниках. Высокая степень достоверности результатов обусловлена достаточным объемом проанкетированных и интервьюированных респондентов, репрезентативной выборкой пациентов, обоснована выбранными методологиями, использованными современными методиками сбора и статистической обработки исходной информации, в соответствии с поставленной целью и задачами исследования.

Личный вклад автора

Основной объем работ на всех этапах диссертации выполнен непосредственно автором и включал в себя: анализ литературных источников и подготовку обзора научной литературы, построение дизайна исследования, формулирование цели и задач исследования, определение методов для решения поставленных задач, набор пациентов в исследование и проведение клинического наблюдения, разработку и адаптирование вопросников, анкетирование и интервьюирование участников исследования, статистическую обработку полученных данных и их интерпретацию, формулирование выводов и практических рекомендаций. Доля личного участия в работах, опубликованных в соавторстве, составляет 90%; в публикациях использованы результаты собственных исследований.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспортам специальностей:

3.1.21 – Педиатрия. Результаты соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 3, 7

3.2.7. – Иммунология. Результаты соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 5, 6

Апробация материалов исследования

Основные положения диссертации доложены на XIX Съезде педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2022 г.), XV, XX, XXII, XXIII и XXIV Конгрессах педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2011, 2018, 2020, 2021, 2023 гг.); на конгрессах Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (EACCI – European Academy of Allergy and Clinical Immunology; Мюнхен, 2018 г.; дистанционное участие, 2021, 2022, 2023 гг.; PAAM - Pediatric allergy and asthma meeting – дистанционное участие, 2021 г.); Европейского респираторного общества (ERS - European respiratory society; Амстердам, 2011 г.); Американского Торакального Общества (ATS - American Thoracic Society, Сан-Франциско, 2012 г.); Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA - European Paediatric Association - Europaediatrics - Глазго, 2013 г.; Дублин, 2019 г.; Загреб, 2021 г.); Международной педиатрической ассоциации (IPA - International Pediatric Association, Панама, 2019 г.); Глобального педиатрического пульмонологического Альянса (GPPA – Шэньжень, 2019 г.; дистанционное участие, 2021 г.).

Внедрение результатов исследования в практику

Основные научные положения, выводы и рекомендации настоящего исследования, разработанные алгоритмы - используются в научной и клинической работе консультативного отделения консультативно-диагностического центра и многопрофильного педиатрического дневного

стационара Научно-клинического центра №2 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского» и включены в программы обучения на кафедре факультетской педиатрии ФГБОУ ВО РНИМУ им.Н.И.Пирогова Минздрава России.

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 49 работ общим объемом 361 страница, из них 25 в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 19 работ - в зарубежной литературе, 21 работа в научных изданиях, входящих в базу данных SCOPUS и/или Web of Science, 1 - в зарубежном научном издании, входящем в базу данных ISI.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 317 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, глав собственных исследований и полученных результатов, обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений и 6 приложений. Список литературы включает 244 источников, из них – 55 отечественных и 189 зарубежных. Работа иллюстрирована 74 таблицами, 40 рисунками, а также 4 клиническими примерами.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология аллергических болезней у детей

По всему миру в последние несколько десятилетий наблюдается эпидемия аллергических болезней. Отмечается неуклонный рост распространенности различных нозологических форм аллергии, таких как бронхиальная астма, атопический дерматит, аллергический ринит, поллиноз, увеличивается частота аллергических реакций на пищевые продукты. Около 20% населения всего мира в настоящее время страдают аллергическими болезнями (АБ) [117]. Большинство пациентов имеют одновременно несколько нозологических форм атопической болезни, что определяет мультиморбидность фенотипа. ЕААСI прогнозирует, что к 2030 г. более половины населения Европы будут страдать от каких-либо проявлений аллергии [107; 3]. За последние 30 лет распространенность атопического дерматита в промышленно-развитых странах возросла в два-три раза и составляет до 20% среди детей и 2-8% среди взрослого населения. Распространенность аллергического ринита в разных странах мира варьирует от 4 до 32% [101]. Бронхиальная астма — хроническое респираторное заболевание, поражающее 1-18% населения в разных странах. Согласно отчету Глобальной сети астмы (The Global Asthma Network), в настоящее время около 358 млн человек страдают данным заболеванием, 14 % из них — дети [3]. По прогнозу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к 2025 г. до 400 млн человек в мире будут страдать от бронхиальной астмы (БА) [131].

С целью определения истинной картины распространенности АБ в разных странах мира проводятся скрининговые эпидемиологические исследования. Однако объективно определить истинную распространенность аллергических болезней затруднительно из-за различий в терминологии, методах статистического анализа. Кроме того, сохраняется проблема как гиподиагностики, так и гипердиагностики бронхиальной астмы и других АБ. [124; 75]. По данным некоторых авторов [50], гиподиагностика

аллергических болезней может быть связана с отсутствием четких критериев диагностики, низкой обращаемостью пациентов в медицинские организации при наличии легких симптомов, недостаточной квалификацией врачей первичного звена, что в совокупности может приводить к снижению регистрации случаев заболевания. В то же время, маленькие дети могут иметь свистящее дыхание на фоне острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), особенно вызванных риновирусом и респираторно-синцитиальным вирусом, но после 6 лет данные проявления купируются. Поэтому определение астмы в некоторых популяционных исследованиях может различаться в зависимости от возраста участников. Диагностика аллергического ринита также может быть сложна из-за того, что насморк является очень неспецифическим симптомом и часто наблюдается при ОРВИ. Однако сезонные или круглогодичные симптомы в сочетании с положительными результатами алергодиагностики могут быть полезными при диагностике аллергического ринита [216].

Более раннее начало атопического дерматита, чем официально диагностированные БА и АР, предполагает наличие причинно-следственной связи между возникновением АтД и развитием других сопутствующих заболеваний. Атопический марш был первоначально определен как естественное течение атопических проявлений, характеризующееся типичной последовательностью прогрессирования клинических признаков атопического заболевания, когда одни признаки становятся более выраженными, а другие исчезают. В целом, клинические признаки атопического дерматита часто предшествуют развитию астмы и аллергического ринита, что позволяло предположить, что атопический дерматит является «точкой входа» для последующей аллергической болезни [209]. Концепция «марша» предполагает прогрессирование, при котором АтД обязательно начинается первым из-за его особенностей (например, дефекта эпидермального барьера и воспаления кожи и/или изменения микробиома) [177], необходимых для развития сенсибилизации с последующим

возникновением других АБ. В таком случае вмешательство на ранних стадиях АтД могло бы предотвратить развитие сопутствующих Т2-ассоциированных воспалительных заболеваний. Однако, вероятно, существует врожденная предрасположенность к более чем одному atopическому заболеванию, из-за общих генетических локусов или раннего воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды (например, поллютантов/аллергенов, определенных микробов, изменения микробиома). Временная последовательность может просто отражать пиковое время возникновения каждого заболевания для конкретной ткани; этот путь будет представлять собой «кластер», а не истинную прогрессию или марш. «Стандартный» вариант atopического марша выявляется не так часто, atopические фенотипы – гетерогенны, в настоящее время также используется термин «мультиморбидный atopический фенотип» (МАФ). К факторам риска развития atopического марша/atопической мультиморбидности у детей с АтД относятся тяжесть и длительность, возраст начала заболевания, отягощенная наследственность по atopии, наличии мутации в гене филагтрина (FLG), полисенсibilизация, проживание в городе [216].

Показатели заболеваемости являются одним из критериев оценки качества работы системы здравоохранения. Данные официальной статистики, фиксирующие случаи обращения пациентов в медицинские учреждения, отражают только зарегистрированную первичную и общую заболеваемость и не соответствуют истинному состоянию проблемы [35; 10]. Первичная заболеваемость (собственно заболеваемость) – совокупность новых, нигде ранее не учтённых и впервые в данном календарном году выявленных и зарегистрированных у населения заболеваний, выраженная в интенсивных показателях, рассчитанных на 1000, 10 тыс., 100 тыс. населения (в мировой практике рассчитывается на 100 тыс. чел.). Общая заболеваемость (распространенность, болезненность) – совокупность всех имеющихся среди населения заболеваний, как впервые выявленных в данном календарном году, так и зарегистрированных в предыдущие годы (хронические случаи

заболеваний), по поводу которых пациенты вновь обратились в данном году. Рассчитывается данный показатель на 10 тыс., 100 тыс. человек [32; 18]. При этом за амбулаторно-поликлинической помощью, как правило, обращаются пациенты с уже сформировавшимся заболеванием, а ранние симптомы болезни зачастую остаются не выявленными. В то же время данные самооценки (self-reporting), полученные в ходе большинства эпидемиологических исследования в результате интервьюирования и анкетирования пациентов, характеризуются высокой субъективностью. В России для учета заболеваемости, причин обращений населения в медицинские учреждения всех ведомств, причин смерти, как единый нормативный документ принята Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), в которой отсутствует отдельный класс аллергических болезней. В связи с этим, официальные данные о заболеваемости бронхиальной астмой содержатся в классе болезней органов дыхания, об атопическом дерматите – в классе болезней кожи и подкожной клетчатки, об аллергическом рините – в болезнях ЛОР-органов [35]. Так, по имеющимся данным официальной статистической отчетности Минздрава РФ, в 2021 году абсолютное число подростков в возрасте от 15 до 17 лет в РФ с зарегистрированной БА составляло 84 065 (1,86%), с АР (включая поллиноз) — 47 089 (0,86%), с АтД — 47 089 (1,04%), за 10 лет до этого, в 2011 г., больных с БА было 83 261 (1,89%), с АР (включая поллиноз) — 34 405 (0,78%), а с АтД — 49 029 (1,11%) пациентов [38; 39]. Т.е. по официальным данным, распространенность АБ за этот период времени (с 2011 по 2021 гг.) существенно не изменилась.

Получить более полные сведения о распространенности АБ возможно в ходе эпидемиологических исследований в рамках единого протокола, с последующим клиническим обследованием для верификации диагноза [19; 35; 20].

В 90-е годы, впервые, для оценки и сравнения распространенности астмы и аллергических болезней у детей в различных частях мира было

проведено мультицентровое исследование с использованием стандартизированных валидизированных опросников - «Международное исследование астмы и аллергии у детей (International study of asthma and allergy in children – ISAAC). Результаты этого исследования показали широкие колебания распространенности симптомов астмы и других АБ как среди разных стран, так и среди различных регионов одной страны. Распространенность аллергических болезней у детей различных регионов России по данным ISAAC колебалась от 9,8% до 38,7%. Исследования проводились только в двух возрастных группах (6-7 и 13-14 лет), тогда как другие возрастные группы не были включены [242; 225]. В опросе в рамках I фазы ISAAC (1993–2000 гг.) участвовали 96 241 школьников (57 185 — в возрасте 13–14 лет и 39 056 — в возрасте 7–8 лет) из 17 регионов Российской Федерации. По результатам исследования распространенность астмоподобных симптомов в России в этот период времени в обеих возрастных группах была сопоставима со среднемировыми показателями, распространенность БА в среднем составила у детей 13–14 лет 5,3%, у школьников 7–8 лет — 4,7% [9]. По результатам III фазы ISAAC (2001 – 2008 г.), отмечено незначительное изменение показателей распространенности астмоподобных симптомов и БА среди детского населения 7-14 лет в РФ за последние 20 лет [9].

С 2015 по 2020 гг. для изучения распространенности АтД, поллиноза и БА в множестве центров по всему миру (за исключением РФ) было проведено исследование первой фазы Глобальной сети по астме (GAN) с использованием методологии ISAAC. Было включено 101 777 детей (6 - 7 лет) в 44 центрах в 16 странах и 157 784 подростка (13–14 лет) в 63 центрах в 25 странах. Текущая распространенность симптомов в данных возрастных группах составила: 9,1% и 11,0% для БА; 7,7% и 13,3% для сезонного риноконъюнктивита, 5,9% и 6,4% для АтД, соответственно [134].

Комитетом экспертов по астме и аллергии Европейского бюро ВОЗ была создана программа GA²LEN (Global Allergy

and Asthma European Network — Глобальная сеть по аллергии и астме в Европе) с целью объединения ученых и клиницистов различных стран и выработки общих подходов к научным исследованиям в области аллергологии. Совместная работа позволила гармонизировать методики исследований различных научных групп [16].

Мониторинг, определение истинной распространенности астмы и АБ представляется чрезвычайно важным для выявления факторов, ответственных за инициирование и поддержание эпидемии, совершенствования модели оказания медицинской помощи детям.

1.2 Факторы риска развития аллергических болезней

Продолжающийся рост распространенности астмы и аллергии связан с изменениями в окружающей среде и образе жизни человека [130; 83]. Самый значительный рост отмечен в случае таких АБ как БА, АР, пищевая и лекарственная аллергия [23; 29]. Наличие генетической предрасположенности в сочетании с воздействием факторов экспосомы, эпигенетической модификацией, дисфункцией эпидермального барьера приводит к нарушению баланса в ключевых иммунно-воспалительных путях, формированию трансэпидермальной сенсибилизации и развитию симптомов аллергии [141; 155].

Гигиеническая гипотеза, первоначально сформулированная в качестве объяснения тревожного роста распространенности аллергии в прошлом веке, позволила предположить, что отсутствие инфекций, связанных с западным образом жизни, заключающемся в создании комфортных условий для жизни, приводит к уменьшению иммунных реакций первого типа. За последние несколько лет толерантность к аллергенам заняла центральное место в гигиенической гипотезе. Отсутствие адекватной микробной стимуляции вследствие западного образа жизни считается одним из ключевых элементов, поддерживающих наблюдаемый рост аллергических болезней второго типа [223].

Из-за урбанизации и модернизации после 1960-х г. люди начали подвергаться воздействию многочисленных токсинов и химических веществ, вызывающих повреждение эпителиального барьера. Существенным бременем для целостности эпителиальных барьеров кожи и слизистых оболочек было введение в 1960-х г. анионных поверхностно-активных веществ и ферментов в моющие средства для стирки для повышения эффективности очистки и удаления пятен. Профессиональный контакт с моющими средствами был эпидемиологически связан с развитием астмы, ринита и атопического дерматита [67; 66].

Несмотря на то, что мы знаем о некоторых генетических и экологических детерминантах астмы и аллергии, потенциальные взаимодействия между этими детерминантами остаются неясными. Кроме того, астма и аллергия — это общие термины, которые описывают спектр заболеваний с необъяснимой гетерогенностью клинических проявлений. Для изучения этой гетерогенности, патофизиологических паттернов или «эндотипов», которые коррелируют с субфенотипами астмы и аллергии в последнее время используются методы машинного обучения. Системные подходы, используемые в исследованиях астмы и аллергии, включают исследования для обнаружения ассоциаций заболеваний в пределах и между различными «омическими» областями.

Математические модели строятся на основе геномных, экспосомных, транскриптомных, протеомных данных для прогнозирования, выявления различий фенотипов заболеваний, а также для описания биомолекулярных сетей, лежащих в основе астмы и аллергии (рис. 1) [213].

Исследователями часто изучается взаимосвязь окружающей среды и болезни. Понятие «экспосом» базируется на этой идее, включая совокупность факторов окружающей среды, воздействующих на человека на протяжении всей его жизни [213].

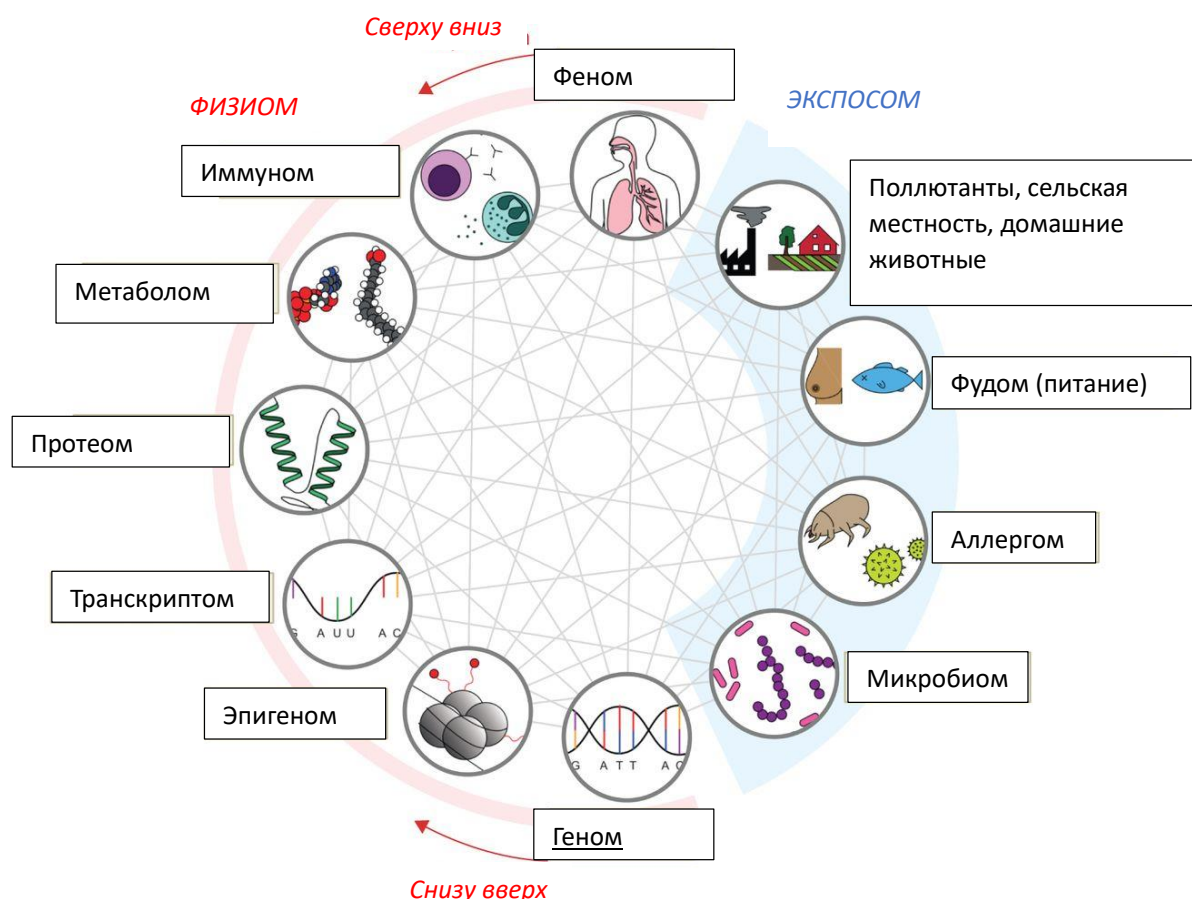


Рисунок 1. «Омики» в аллергии и их взаимосвязь. Изображение различных омиков, которые можно найти в исследованиях аллергии и астмы.

Линии, соединяющие омики, представляют различные биологические отношения, ассоциации или взаимодействия, которые могут существовать. В системной биологии подходы «снизу вверх» продвигаются от молекулярного к макроскопическому уровню; и наоборот – для нисходящих подходов [Адаптировано из: 213].

В 2005 г. С.Р. Wild впервые использовал термин «экспосом», для описания совокупности факторов окружающей среды, влияющей на регуляцию генов и индивидуальное развитие организмов в течение всей жизни, выделив три группы факторов по видам воздействия на организм [240]:

- 1) общие внешние или территориальные факторы – городскую или сельскую местность, климат, загрязнители;
- 2) специфические внешние факторы, в том числе диету, образ жизни, физическую активность, воздействие табака, детергентов, инфекций, домашних животных, род занятий;

3) внутренние факторы [240].

Так, например, микробиом окружающей среды — это всего лишь один из видов воздействия; сам микробиом хозяина можно рассматривать как воздействие при описании микробов, проживающих на коже или в просвете полых внутренних органов, подвергающихся воздействию внешней среды.

North и соавт. впервые применили экспосомный подход для одновременного изучения связи различных воздействий окружающей среды со свистящими хрипами у детей [226].

Аллергены сами по себе могут быть исследованы с помощью нескольких омических подходов в зависимости от количества и географии их воздействия, аллергенности белковых структур. Например, ряд исследований показал, что низкая концентрация аллергенов в окружающей среде может быть фактором риска заболевания [111; 186]. Время и путь поступления аллергена также могут иметь значение: раннее введение твердой пищи, включая арахис, может быть защитным, но только в пределах определенного временного окна [195]. Кроме того, раннее воздействие аллергена арахиса через кожу может способствовать сенсibilизации, тогда как воздействие через кишечник может способствовать развитию толерантности [229]. В других исследованиях географические карты воздействия накладывались на карты заболеваний, как это было сделано для загрязненного воздуха, связанного с дорожным движением, и астмы [208]. До сих пор неясно, почему аллергены ведут себя как аллергены, или, точнее, есть ли что-то, присущее молекулярной структуре предполагаемых аллергенов, что делает их аллергенными. Термин «аллергом» обычно используется для описания основанного на протеомике открытия аллергенных белковых структур внутри отдельных аллергенов.

Как упоминалось ранее, воздействие окружающей среды может происходить посредством взаимосвязи с микробиомом хозяина, модифицируя риск болезни [236; 221; 144]. Материнское и перинатальное воздействие сельской среды обеспечивает некоторую защиту, возможно, из-

за контакта с микробными продуктами, такими как липополисахарид, большего разнообразия микробного воздействия. Кесарево сечение и перинатальное применение антибиотиков могут увеличить риск аллергии, возможно, за счет нарушения микробной колонизации новорожденных. Отмечен защитный эффект пероральных пробиотиков, содержащих *Lactobacilli* и *Bifidobacteria* spp. в отношении снижения частоты и тяжести респираторных инфекций [144]. Использование пищевых волокон в пребиотиках с последующей ферментацией в короткоцепочечные жирные кислоты может защитить от аллергии посредством передачи сигналов Toll-подобного рецептора и рецептора, связанного с G-белком, или эпигенетических модификаций [224; 210]. Витамин D обладает потенциальными иммунными и модифицирующими микробиом эффектами, а дефицит витамина D является предполагаемым фактором риска развития аллергии [92; 241]. Грудное молоко содержит иммуноактивные молекулы и может изменить состав микробиоты кишечника [224].

Аллергическая сенсibilизация может изменять эффект воздействия респираторных вирусных инфекций - например, повышать риск возникновения бронхиальной обструкции на фоне риновирусной инфекции. В исследовании Murray CS et al госпитализации в связи с обострением астмы были тесно связаны с сочетанием таких факторов как сенсibilизация, воздействие большого количества сенсibilизирующих аллергенов и вирусная инфекция. При этом, ни один из данных факторов по отдельности, а также такие модифицируемые факторы как курение родителей, наличие домашних животных и характеристики жилья не повышали риск госпитализации [211]. Результаты работы Inskip NM et al выявили, что воздействие поллютантов, например, диоксида азота (NO₂), также повышает риск развития вирусиндуцированных свистящих хрипов у детей [182].

В целом, эти результаты дают представление о том, как множественные воздействия окружающей среды могут сложным образом взаимодействовать, вызывая, болезнь. Необходимо использование комплексного подхода к

оценке влияния факторов окружающей среды, что является более информативным при прогнозировании риска развития аллергических болезней и формирования персонализированных профилактических мероприятий.

1.3 Распространенность курения, как значимого фактора риска для здоровья и развития АБ

Являясь одной из основных предотвратимых причин смертности, курение ежегодно приводит к более чем 7 млн смертей в мире. При сохранении нынешних тенденций, можно ожидать, что к 2030 году это число возрастет до 8 миллионов в год [238]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на 7,5 млрд населения Земли приходится примерно 1 млрд курильщиков. Согласно Глобальному бременю болезней от 2017 года, более 310 000 россиян ежегодно умирают от связанных с курением хронических заболеваний [135]. Почти 1 из 5 смертей, вызванных неинфекционными заболеваниями, возможно избежать при отказе от употребления табака. С употреблением табака связаны 61% случаев смертей от хронической обструктивной болезни легких и 19% - от ишемической болезни сердца [96]. Известно, что курение взрослых и детей является основным фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, атеросклероза, а также приводит к увеличению скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) при артериографии, которая имеет большое значение для оценки ремоделирования стенки аорты, является независимым предиктором смертности от болезней сердечно-сосудистой системы и общей смертности [22]. Раннее курение является значимым фактором риска, приводящим к утолщению стенки аорты.

Данные исследований свидетельствуют о том, что воздействие пассивного курения увеличивает риск развития астмы в детском возрасте. По данным CDC, пассивное курение также увеличивает риск возникновения более частых и тяжелых обострений бронхиальной астмы, инфекций нижних дыхательных путей, а также инфекций среднего уха у детей [222].

Выявлена прямая связь храпа у детей с пассивным курением [82].

Курение матери во время беременности является хорошо известным фактором риска внутриутробной смертности, преждевременных родов, низкой массы тела при рождении [156], увеличивает частоту формирования астмы у детей и подростков [244].

Курение является основной причиной развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), связано с ухудшением функции легких и резистентностью к терапии ингаляционными глюкокортикоидами (ИГК) у пациентов с астмой. Для достижения контроля над астмой среди курильщиков требуются ИГК в более высоких дозах [110]. Раннее прекращение курения является наиболее эффективным способом замедления прогрессирования ХОБЛ и улучшения симптомов астмы (ВОЗ, 2019) [58].

К сожалению, Россия сталкивается с серьезным бременем табакокурения, которое затрагивает не только взрослых, но также подростков и учащихся средних школ (ВОЗ, 2019). Фактически, у большинства взрослых курильщиков эта привычка формируется в молодом возрасте.

По данным Глобального обследования употребления табака среди взрослых (GATS), проведенного Российской Федерацией (2016 г.), 30,9% (36,4 млн) россиян в возрасте 15 лет и старше употребляли табак [133].

ВОЗ свидетельствует, что распространенность курения среди молодежи и подростков составляла 12—17 % в 2001—2014 гг., 15 % в 2018 г. [15].

Информация о табакокурении среди 4700 детей в Российской Федерации была получена на основе данных исследования «Поведение детей школьного возраста в отношении здоровья» (HBSS) за 2013/2014 гг. Многонациональное исследование «Поведение детей школьного возраста в отношении здоровья», содержит информацию о состоянии здоровья и благополучии, социальных условиях и поведении в контексте здоровья 11-, 13- и 15-летних мальчиков и девочек в 44 странах, результаты исследования представляются Европейским региональным бюро ВОЗ в одной из основных публикаций раз в четыре года. Однако, оценивается только

распространенность текущего курения и факт курения хотя бы раз в жизни, не анализируется распространенность курения среди подростков старше 15 лет. По данным, полученным в 2016 году, в России курили сигареты почти 17% мальчиков и 15% девочек в возрасте 15 лет [139]. Результаты исследования свидетельствовали, что показатели еженедельного курения увеличиваются с возрастом, от 4% у девочек и 5% у мальчиков в 11-летнем возрасте (рис. 2), до 10% и 17% в 15-летнем возрасте соответственно (рис. 3, 4).



Рисунок 2. Данные исследования «Поведение детей школьного возраста в



отношении здоровья» (HBSS) за 2013/2014 гг.

Рисунок 3. Данные исследования «Поведение детей школьного возраста в отношении здоровья» (HBSS) за 2013/2014 гг.



Рисунок 4. Данные исследования «Поведение детей школьного возраста в отношении здоровья» (HBSS) за 2013/2014 гг.

Зарегистрированный государством средний возраст для нового курильщика составлял 11 лет. Показатели еженедельного курения и раннего начала курения были выше у мальчиков, чем у девочек. В 15-летнем возрасте разница показателей между мальчиками и девочками составила 7% [139].

Раннее приобщение к курению среди детей и подростков было отмечено в семьях с низким достатком, но еженедельное курение было более характерно для подростков из семей с высоким достатком [139].

Кроме того, 89% молодых людей в возрасте от 13 до 15 лет подвергаются непрямому воздействию табачного дыма в общественных местах, 76% - дома [137].

Принятый в 2001 году в России Федеральный закон «Об ограничении курения табака» стал первым серьезным шагом в борьбе против курения на национальном уровне [52]. Следующий Федеральный закон «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака» был подписан в феврале 2013 г. [51], а в

2021 году была утверждена антитабачная концепция на следующие четырнадцать лет [42].

В последние десять лет Российская Федерация достигла значительного прогресса в снижении потребления табака и реализации различных мер по борьбе против табака, включая следующие: внедрение политики полного запрета на курение во всех общественных местах не только сигарет, но и других табачных изделий и курительных принадлежностей, включая трубки, кальяны, сигаретную бумагу и зажигалки, дальнейшее повышение налога на табачные изделия на поэтапной основе; запрет всех форм рекламы, продвижения и спонсорства табака; усиление антитабачных кампаний во всех средствах массовой информации (т.е. телевидение, Интернет и печатные издания); размещение графических предупреждений о вреде для здоровья на пачках сигарет; запрет на продажу снюса и жевательного табака; оказание консультативной помощи по прекращению употребления табака, запрет на продажу табачных изделий лицам моложе 18 лет. В то же время «Глобальное обследование употребления табака среди молодёжи» 2014 года выявило, что более 71,3 % никотинозависимых несовершеннолетних покупали табачные изделия в магазинах, не встречая отказа в связи возрастом [45].

Однако, если отмечается тенденция к уменьшению количества подростков, курящих обычные сигареты, большой проблемой является драматический рост количества молодых людей, употребляющих электронные сигареты [91]. В Российской Федерации электронные сигареты появились в продаже в 2011 году, с этого времени значительно увеличилось количество подростков, употребляющих табачные и никотиносодержащие изделия на постоянной основе. Согласно полученным данным анонимного анкетирования 60 подростков 15-17 лет, находящихся в отделении №1 детской клинической больницы г. Смоленска, 45 % юношей и 55 % девушек считали себя курящими, 20 % курящих юношей и 40 % курящих девушек использовали вейп-девайсы [47]. В исследовании, проведенном в 2012 г. Choi К, и соавт. было показано, что распространенность курения электронных

сигарет когда-либо и в течение последних 30 дней среди школьников старших классов, проживающих во Флориде, с астмой была на 10,4% и 5,3% соответственно выше, чем среди школьников без астмы (7,2% и 2,5% соответственно, $p < 0,01$). Среди студентов, страдающих астмой, использование электронных сигарет было более распространено среди тех, кто проживает за пределами мегаполисов, чем среди проживающих в столице ($p < 0,05$). Использование электронных сигарет в течение последних 30 дней было связано с приступом астмы за последние 12 месяцев среди участников с астмой ($n = 5865$, $p < 0,01$) [91].

Для проведения соответствующей антитабачной политики, важно понимать распространенность курения, которая различается в разных странах, городах и группах людей. Необходимо продолжить изучение влияния данного модифицируемого фактора риска на развитие различных заболеваний, включая АБ у детей.

1.4 Иммуногенетические особенности развития аллергических болезней и эпигенетика

В настоящее время наследственный фактор рассматривается как основополагающий в формировании АБ, по оценкам исследователей, частота наследуемости колеблется от 35% до 95% [198]. Генетическая регуляция аллергических реакций сложна, вероятно, не только за счет того, что несколько генов взаимодействуют с окружающей средой, но и за счет их собственного взаимодействия, в результате которого повышается или уменьшается риск развития болезни [213].

В ряде исследований верифицирована связь некоторых полиморфных вариантов генов-кандидатов цитокинов (например, IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF); генов рецепторных молекул (IL-4R α , Fc ϵ RI β , ADR β 2) с развитием АБ в детских и взрослых популяциях разных стран.

Участки хромосомы 5q31 содержат кластер семейства генов цитокинов IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, ответственных за развитие реакций гиперчувствительности 1-го типа [17].

Гены, кодирующие IL-4 и IL-13, играют ключевую роль в развитии IgE-опосредованных аллергических реакций. Переключение синтеза иммуноглобулинов класса М на Е в активированных В-лимфоцитах в значительной степени зависит от активации пути цитокинов IL-4 / IL-13 [146]. IL-5 и GM-CSF — цитокины, обеспечивающие созревание, выживание и хемотаксис эозинофилов. К этой группе также относят HLA-DR (гены молекул II класса МНС) — важные молекулы, участвующие в презентации антигена [17].

Ген IL13 расположен на хромосоме 5q31, в области, связанной с фенотипами астмы. Два однонуклеотидных полиморфизма гена IL13 были исследованы в отношении риска развития астмы. Один расположен в промоторной области в позиции –1112 и был связан с аллергической астмой, другой – G → A замена в нуклеотиде +2044 в кодирующей области экзона 4, которая приводит к аминокислотной замене R130Q и была ассоциирована с высокими уровнями общего IgE в сыворотке крови и атопическим дерматитом в немецкой когорте MAS-90 [59; 73]. В исследовании Малинчик М.А. было показано, что частота генотипа ТТ и аллеля Т rs1800925 IL13 была значимо выше у больных с эозинофильным фенотипом астмы по сравнению с контрольной группой здоровых детей ($p < 0,05$) [31].

Ген IL-4R кодирует альфа-цепь рецептора к IL-4 (IL-4R α , также известен как CD124), имеет решающее значение для связывания и сигнализации IL-4, который вызывает пролиферацию В-клеток и способствует синтезу IgE) и одновременно является геном-кандидатом, ответственным за развитие аллергических болезней [159]. Ген рецептора IL-4R кодирует однопроходную трансмембранную белковую субъединицу, которая, связываясь с общей гамма-цепью (γ c, также известна как субъединица рецептора интерлейкина-2, IL-2R γ), образует комплексный рецептор IL-4R α /IL2R γ для его лиганда, цитокина IL-4. Субъединица IL-4R α также может образовывать другой комплекс рецепторов с трансмембранной субъединицей IL-13R α 1, служа при этом местом стыковки для передачи

сигналов цитокина IL-13. Было выявлено, что однонуклеотидные полиморфизмы альфа-рецептора гена IL-4 rs1805010 и rs1801275 связаны с повышенным риском астмы в популяции Саудовской Аравии [71]. Полиморфизм rs1805010 (A→G) является доминантно-негативным (gain-of-function) типом мутации, что приводит к замене изолейцина на валин (I75V) во внеклеточном домене субъединицы IL-4Rα; *in vitro* данный мутантный рецептор с усиленной передачей сигналов IL-4, по-видимому, способствует устойчивому фосфорилированию и, следовательно, сохраняет аномально активный транскрипционный фактор STAT6 даже после прекращения стимуляции IL-4 [147; 72]. Также, было показано, что полиморфизмы генов IL-13/4/4RA связаны с атопическими заболеваниями среди населения Малайзии. Полученные данные указывают на то, что полиморфный вариант IL-13 R130Q, по-видимому, связан с повышенным риском развития аллергического ринита [187]. Изучались полиморфизмы -33C>T *IL4* и 576Q>R *IL4RA* в хорошо охарактеризованной испанской популяции 133 пациентов с астмой и в контрольной группе 79 здоровых людей. Выявлена тенденция ассоциации между полиморфизмами -33C>T *IL4* и 576Q>R *IL4RA* и фенотипом астмы в испанской популяции. Пациенты, несущие как аллель T *IL4* -33C>T, так и аллель A 576Q>R *IL4RA*, показали повышенный риск аллергической бронхиальной астмы персистирующего течения [153].

Данные исследования Стройковой С.Р. и соавт. свидетельствовали об отсутствии ассоциации полиморфного локуса I50V гена IL-4 RA и C-590T гена IL-4 с риском развития бронхиальной астмы у детей Астраханской области [49].

Одной из наиболее распространенных форм респираторной аллергии является поллиноз, в связи с чем особый интерес представляет поиск генов-кандидатов, связанных с этим заболеванием.

В исследовании Llanes E. et al авторы генотипировали семь полиморфизмов генов IL13, IL4RA, IL5 и гена ADRB2 у 146 испанских

пациентов с сезонным ринитом/астмой и аллергией на пыльцу оливы в сравнении с 50 детьми из группы контроля. Два полиморфизма IL13 были связаны с аллергией на пыльцу оливы: частота TT генотипа IL13 C-1112T был снижена (ОШ = 0,35, $p = 0,006$), гетерозиготного RQ генотипа IL13 R130Q повышена (ОШ = 3,12, $p = 0,009$). Взаимодействие между IL4RA I50V/Q551R было тесно связано с фенотипом астмы, сделан вывод, что IL13 и IL4RA могут быть релевантными маркерами развития астмы и аллергии на пыльцу оливы [74].

Результаты исследования случай-контроль среди 145 японских пациентов с поллинозом, связанным с сенсibilизацией к японском кедр и 206 здоровых лиц из группы контроля показали, что Pro358Leu в эозинофильной пероксидазе связана с развитием поллиноза на кедр. Ile50Val и Glu375Ala в IL4RA, по-видимому, также связаны с сенсibilизацией к пыльце кедра. У лиц с Ile50 или Glu375 может развиваться поллиноз на кедр при увеличении воздействия пыльцы кедра [143].

Согласно исследованию Андреевой Е.Е. [4] было выявлено, что «универсальными» маркерами повышенного риска развития поллинозов в популяции русских астраханской геногеографической зоны является группа аллелей HLA-DRB1*08 и двулокусные гаплотипы HLA-DRB1*08/DQB1*05, DRB1*17/DQB1*0401/02, а «универсальным» маркером резистентности к развитию поллинозов - аллель HLA-DQB1*0301. Выявлено, что предикторный ген поллинозов HLA-DRB1*13(06) обладает совокупной половой и возрастной рестрикцией, маркируя резистентность к развитию заболевания лишь у мужчин старше 18 лет. Аллель HLA-DRB1*15(02) и гаплотипы HLA-DRB1*15/ DQB1*0201, DRB1*08/DQB1*06, DRB1*15/DQB1*06 маркируют предрасположенность к развитию аллергического ринита как клинического варианта поллиноза. Резистентность к развитию аллергического ринита обусловлена наличием в фенотипе индивидуума обладающих протективным эффектом групп аллелей HLA-DRB1*01, DRB1*07 и гаплотипов HLA-DRB1*01/DQB1*0301,

DRB1*01/ DQB1*05. Иммуногенетическими маркерами повышенного риска развития аллергической формы бронхиальной астмы являются специфичность HLA-DQB1*05 и гаплотипы HLA-DRB1*11/DQB1*05, DRB1*16/ DQB1*05. Аллель HLA-DQB1*05 служит прогностическим фактором высокого риска формирования бронхиальной астмы у пациентов с уже имеющимся аллергическим ринитом.

В другом исследовании Шамгуновой Б.А. и соавт. установлено значимое повышение частоты встречаемости аллелей DRB1*15 и DRB1*08 при сезонном аллергическом рините и HLA-DQB1*05 при пылевой бронхиальной астме. Напротив, негативные ассоциации выявлены для аллелей HLA-DRB1*01 и DQB1*03 при сезонном аллергическом рините и для DRB1*13, DQB1*03, DQB1*06 при пылевой бронхиальной астме. Риск возникновения пылевой бронхиальной астмы у больных сезонным аллергическим ринитом негативно ассоциировался с наличием в генотипе аллелей DRB1*15 и DQB1*06 [54]. В последующих исследованиях было выявлено, что гаплотип A2-B40-DRB1*15-DQB1*06 является универсальным маркером поллиноза у жителей Астраханской области русской национальности. Гаплотипы A1-B7-DRB1*15-DQB1*06, A2-Bx-DRB1*15-DQB1*06, A2-B7-DRB1*13-DQB1*06, A3-B7-DRB1*15-DQB1*x, A3-B7-DRB1*15- DQB1*06, A19-B7-DRB1*15-DQB1*06, Ax-B7-DRB1*11-DQB1*03 являются факторами-протекторами манифестации пылевой бронхиальной астмы у больных пылевым аллергическим ринитом [55]

За последние 10 лет в рамках проекта GWAS (genome-wide association studies, полногеномный поиск ассоциаций) выявлены локусы, общие для нескольких аллергических фенотипов, включая астму, аллергический ринит/поллиноз, атопический дерматит и пищевую аллергию (99 потенциальных локусов), включая: locus человеческого лейкоцитарного антигена (HLA), в частности HLA-DQ / DRB1 , HLA-DQA1 / 2 и HLA-B / C (6p21.32-33); C11orf30 / LRRC32 (11q13.5); IL13 / RAD50 (5q31.1); IL1RL1 / IL18R1 (2q12.1); и TSLP/WDR36 (5q22.1) [189; 174; 175]. Некоторые из них

действительно имеют биологическую подоплеку, связанную с иммунной функцией; такие биомолекулы, как IL-13, IL-4, IL-33 и TSLP, участвуют в T2 иммунном ответе. Область HLA кодирует молекулы основного комплекса гистосовместимости класса II, ответственные за презентацию антигена. Другие ассоциированные гены остаются неопределенными с точки зрения патофизиологии (например, WDR36, CLEC16A) и требуют дальнейшего изучения [213].

Определенные перинатальные воздействия могут влиять на риск заболевания посредством генетики и эпигенетики. Эпигеном представляет собой набор наследуемых биохимических модификаций, которые изменяют экспрессию генов, но не закодированы в последовательности ДНК. Важным аспектом эпигенетики является связь с воздействием окружающей среды. Поскольку развитие иммунной системы начинается внутриутробно и продолжается в младенчестве, модификаторы эпигенетических сигналов окружающей среды могут оказывать более сильное влияние в более раннем возрасте. Экспериментальные и наблюдательные исследования показывают, что воздействие на мать во время беременности и воздействие в раннем детстве может изменить эпигеном ребенка. Эти воздействия включают изменения в диете, макро- и микропитании, окружающую среду на ферме, инфекции и микробы, животных, аллергены, лекарства, поллютанты, табачный дым и даже материнский стресс.

Возрастает потенциальная роль фармакогеномики в лечении астмы и аллергических болезней. Поскольку многие гены предрасположенности являются общими для различных аллергических болезней, таргетные терапевтические средства могут использоваться для лечения нескольких заболеваний [189; 142].

Так, в исследованиях было показано, что моноклональное антитело дупилумаб, ингибирующее продукцию интерлейкинов IL-4 и IL-13, за счет конкурентного связывания с субъединицами рецепторов IL4Ra и IL13Ra1, обеспечивает эффективность при лечении T2-ассоциированных заболеваний,

объединенных общими патогенетическими механизмами, в основе которых лежит иммунный ответ 2-го типа (Т2-воспаление), таких как среднетяжелый и тяжелый атопический дерматит, атопическая бронхиальная астма, хронический риносинусит с назальным полипозом и эозинофильный эзофагит. Метаанализ Geba, G. P. et al показал, что дупилумаб также снижает риск возникновения новых или ухудшение ранее существовавших аллергических состояний среди пациентов с АтД в крупной базе данных - 12 клинических исследований в популяции с высокой степенью атопии. Полученные данные предоставили важные доказательства того, что дупилумаб может быть эффективным в снижении бремени аллергии у этих пациентов с течением времени и, возможно, обладает болезнью-модифицирующим эффектом, замедляя прогрессирование атопического марша [79].

Актуальным представляется продолжение исследований по определению генов, маркирующих предрасположенность к развитию атопии.

1.5 Распространенность сенсibilизации у детей с аллергическими болезнями

В настоящее время известно более 20 тысяч аллергенов, которые при первом поступлении в организм, предрасположенный к развитию аллергии, могут вызывать сенсibilизацию, т. е. образование специфических IgE антител, а при последующих — развитие аллергических реакций. Наиболее значимыми для формирования аллергии являются — пыльца растений, пищевые продукты, клещи домашней пыли, споры плесневых грибов, шерсть и перхоть домашних животных, яд насекомых, лекарственные препараты [35]. В Российской Федерации принято выделение следующих диагностических групп аллергенов [35]:

- неинфекционные — бытовые (аэроаллергены жилищ), эпидермальные, пыльцевые, пищевые, инсектные, лекарственные аллергены;
- инфекционные — грибковые, бактериальные аллергены.

В иностранной литературе выделяют внутренние (домашней пыли, клещей домашней пыли, тараканов, домашних животных, грибов) и внешние аллергены (пыльцы и грибов) [35].

У детей раннего возраста первоначально развивается аллергия на пищевые продукты. Известны 8 наиболее распространенных пищевых аллергенов в детском возрасте – коровье молоко, куриное яйцо, арахис, орехи, рыба, морепродукты, пшеница и соя. При этом белки коровьего молока и яйца являются наиболее распространенными причинами аллергии, могут вызывать проявления со стороны желудочно-кишечного тракта и кожи. С возрастом частота и интенсивность чувствительности к пище снижается, но отмечается рост сенсibilизации к ингаляционным аллергенам [35].

Бытовые, пыльцевые и эпидермальные аллергены играют значительную роль в развитии БА, сезонного и круглогодичного АР. [29].

Согласно данным европейского эпидемиологического исследования, около половины всех пациентов с АР имеют сенсibilизацию к различным пыльцевым аллергенам [170; 56].

Перекрестная реактивность часто отмечается между аллергенными молекулами у близкородственных видов растений. Это означает, что антитела изотипа IgE могут связываться и вызывать иммунный ответ к похожим аллергенным молекулам (гомологам), присутствующим у разных видов организмов [151].

Учитывая влияние специфичных аллергенов для каждого региона, профили сенсibilизации детей, проживающих в разных географических районах, могут значительно отличаться [151]. Перекрестная реактивность между аллергенами вносит вклад в способность любого одиночного аллергена обнаружить IgE-опосредованную аллергию в диапазоне аллергенов одной или нескольких различных географических или климатических областей. У жителей средней полосы РФ, включая детей, сенсibilизация к пыльце березы является очень распространенной [36; 40]. Пыльца березы является основным источником аллергенов в группе гомологичных деревьев

(береза, ольха, лещина, граб, дуб) порядка букоцветные из-за сходства структуры аллергенных белков. Во всех этих деревьях содержится гомологичный мажорный аллерген Bet v 1 и гомологичный минорный профилин Bet v 2. Исследования подтверждают высокую перекрестную реактивность IgE между деревьями семейства березовых. Клинические наблюдения также показывают, что АСИТ с аллергеном пыльцы березы эффективна не только у пациентов с аллергией на пыльцу березы, но и на другие деревья из группы букоцветных [228; 154].

В подсемействе Мятликовых можно выделить аллергены тимофеевки луговой (*Phleum pratense*), экстракты и отдельные компоненты которой (Phl p 1, 2, 5, 6) широко используются в *in vitro*- и *in vivo*-диагностике аллергии на пыльцу злаковых трав и для АСИТ. Недавно в исследовании были показаны статистически значимые корреляции между всеми изучаемыми парами sIgE к пыльцевым аллергенам злаковых трав (например, в парах ежа — овсяница, ежа — тимофеевка, овсяница — тимофеевка и т.д.); коэффициенты корреляции были крайне высокими и находились в диапазоне $0,943 \div 0,982$ при уровне значимости 0,001. Определение концентрации sIgE к аллергенам ежи сборной позволило авторам оценить сенсibilизацию к родственным ей аллергенам, таким как овсяница луговая, тимофеевка луговая, мятлик луговой, костер полевой, лисохвост луговой, райграс французский [48]. Для гомологичной группы мятликовые аллергены пыльцы ежи сборной и тимофеевки были квалифицированы как основные репрезентативные на основании высокой степени перекрестной IgE-реактивности, обнаруженной между ними и другими травами семейства [228].

По данным литературы, в группе гомологичных аллергенов пыльцы сорных трав, основными репрезентативными аллергенами являются полынь и амброзия [228].

В некоторых регионах перекрестная аллергия на продукты растительного происхождения, связанная с поллинозом, является самой распространенной формой пищевой аллергии. У пациентов с

сенсibilизацией к пыльце деревьев и трав описаны симптомы аллергии на растительные белки. Согласно исследованиям, у 50% - 90% пациентов с аллергией на пыльцу березы развивается оральнй аллергический синдром (ОАС), который является наиболее распространенной формой перекрестной пищевой аллергии [194; 169; 227].

Однако не у всех сенсibilизированных пациентов наблюдаются клинические проявления аллергии. Бессимптомная аллергическая сенсibilизация выявляется у 8–30% популяции при кожном тестировании [145]; 43% пациентов с положительными IgE к ингаляционным аллергенам не имеют респираторных симптомов [61]. В одном исследовании частота сенсibilизации к пищевым аллергенам составила 10,1%, но только 2,7% пациентов сообщали о симптомах аллергии [219]. Согласно гипотезе двойного воздействия аллергенов, пероральное поступление пищевых антигенов может привести к развитию толерантности, тогда как проникновение антигена через поврежденную кожу при атопическом дерматите может вызвать сенсibilизацию и появление симптомов аллергии. Дыхательная система также может быть путем формирования сенсibilизации [215]. Показано, что у 60% пациентов с бессимптомной сенсibilизацией в будущем развиваются клинические проявления аллергии. Значимое место среди сенсibilизирующих агентов занимают аллергены животных [145]. Контакт с аллергенами и образование специфических IgE происходит с раннего детского возраста. Известно, что с возрастом, под воздействием различных факторов окружающей среды, приводящих к эпигенетическим изменениям, спектр сенсibilизации может расширяться, и происходит это чаще в детстве [151].

По данным отечественной научной литературы, сенсibilизация к бытовым аллергенам в РФ выявляется у 15–45% пациентов с аллергическими болезнями. Клещи семейства Pyroglyphidae (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, а также более характерные для тропических и субтропических регионов — *Lepidoglyphus destructor* и *Blomia tropicalis*)

являются основным источником аллергенов домашней пыли [27]. Значимое место среди сенсibilизирующих агентов занимают аллергены животных. Так, например, распространенность аллергии на кошек в мировой популяции составляет 7–25% [87; 97].

Таким образом, взаимосвязь между родственными аллергенами растительного происхождения, их влияние на образовании аллерген-специфических IgE-антител, и роль лабораторной диагностики в установлении степени сенсibilизации пациента к перекрестно-реактивным аллергенам остается недостаточно изученной.

Изучение спектра сенсibilизации у детей с АБ с учетом региональных особенностей необходимо для оптимизации и сокращения затрат на диагностику, разработки эффективных индивидуальных профилактических мероприятий для детей как на донозологическом этапе, так и при наличии уже развившейся аллергии.

1.6. Диагностика аллергических болезней

Важнейшим этапом ведения пациента детского возраста в аллергологии является своевременная точная диагностика болезни, которая является крайне важной для постановки правильного диагноза, назначения адекватного лечения и достижения контроля над заболеванием. В педиатрической практике имеет большое значение раннее обнаружение причинно-значимого аллергена, так как, благодаря этому, можно назначить адекватное, эффективное, в том числе болезнь-модифицирующее лечение, достичь контроль над симптомами, снизить риск обострений и неблагоприятного исхода в будущем, увеличить вероятность предотвращения расширения спектра сенсibilизации, развития поливалентной сенсibilизации. Ранняя диагностика с целью выявления скрытой сенсibilизации и потенциальной возможности развития аллергии может также служить профилактическим средством для предотвращения последующего развития атопической мультиморбидности [80; 35].

Используемые современные методы аллергодиагностики позволяют максимально точно определить истинную сенсibilизацию, верифицировать диагноз и разработать индивидуальную тактику ведения пациента.

Алгоритм диагностики аллергии у детей традиционно включает несколько важнейших шагов: первоначально осуществляют сбор жалоб и аллергологического анамнеза заболевания, уточняют наличие семейной предрасположенности и, затем, в случае подозрения на аллергическую природу симптомов, оценивают эффект элиминации аллергенов, проводят лабораторно-инструментальное обследование для постановки диагноза и выявления сенсibilизации к «подозреваемым» причинно-значимым аллергенам [3].

Для выявления сенсibilизации диагностику проводят с помощью кожного тестирования с использованием экстрактов аллергенов или определяют специфические IgE антитела в сыворотке крови. Далее, при наличии показаний, недостаточной информативности других видов диагностики, проводят молекулярную компонент-разделенную аллергодиагностику. Положительный результат теста зависит от наличия антител IgE, состояния тучной клетки, сосудистого ответа и ответа нервной системы. При оптимальных условиях кожные пробы дают результат, соответствующий *in vitro* тестам на выявление аллерген-специфических IgE. Однако кожные тесты не являются количественными и не могут быть сравнены, если проводились в разных клиниках. Еще одной сложностью является стандартизация, так как результаты кожного тестирования зависят от качества экстрактов, навыков исполнителя теста, места проведения теста и лечения. Напротив, ImmunoCAP предлагает стандартизированные определения иммуноглобулинов, протестированные и подтвержденные изготовителем и лабораториями в рамках программы оценки качества [3].

Первичными подтверждающими тестами для диагноза аллергии остаются кожные пробы. Это быстрый, безопасный, минимально инвазивный, чувствительный, четко коррелирующий с провокационными

тестами метод. В России наиболее широко используются скарификационные пробы с основными группами аллергенов. Данный метод прост в постановке, результаты реакции оцениваются в течение 20 мин. У больного с аллергией к конкретному аллергену на месте пробы через 15–20 мин появляются волдырь, покраснение и зуд кожи. Вместо скарификационных проб в настоящее предпочтение отдается прик-тестам, преимущество которых является возможность применения у детей любого возраста, низкий процент ложноположительных результатов. Результаты кожного тестирования позволяют разработать индивидуальные элиминационные мероприятия, а также наряду с данными аллергологического анамнеза определить показания к проведению аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ). Методы определения аллерген-специфических IgE *in vitro* основаны на инструментальной оценке взаимодействия комплексов иммунореагентов-антигенов и антител (IgE) с использованием индикаторной метки (изотопной, ферментной флюоресцентной и др.) [35]. Большая часть доступных в Российской Федерации тестовых систем, используемых в клинических лабораториях, способна измерить количество аллерген-специфических IgE антител в организме. Существует широкий выбор таких тестов, но их стоимость зависит от качества используемых реагентов [23]. Некоторые тесты могут давать неверные результаты, как ложноположительные, так и ложноотрицательные, что может привести к гипо- или гипердиагностике и ненужным рекомендациям по предотвращению аллергических реакций. Для точного определения уровня аллерген-специфических IgE антител требуются дорогостоящие тестовые системы. Расширение списка подозреваемых аллергенов приводит к увеличению стоимости исследования [41]. Золотым стандартом аллергодиагностики для выявления аллерген-специфических антител IgE у пациентов детского возраста является технология ImmunoCAP, доказавшая свою точность и стабильность результатов в независимых исследованиях. Во всем мире более 80% определений специфических иммуноглобулинов E выполняется данным методом [140].

Определение уровня общего IgE имеет относительную диагностическую ценность, в связи с тем, что его уровень может быть значительно повышен не только при аллергии, но и при другой патологии (гельминтозы, гипер-IgE-синдром — синдром Джоба, селективный IgA-дефицит, синдром Вискотта–Олдрича, синдром Ди Джоржи, IgE-миелома). Относительная диагностическая значимость теста для определения общего IgE обусловлена также тем, что около 30 % больных атопией имеют нормальный уровень IgE, некоторые пациенты могут иметь моносенсибилизацию, которая не отражается на уровне общего IgE, границы нормы очень вариабельны) [35].

В соответствии с руководством EAACI «Molecular Allergology User's Guide» выделяют следующие алгоритмы диагностического поиска сенсибилизации: подход «сверху вниз» (top-down approach), который подразумевает последовательное изучение клинических симптомов, аллерготестирование с использованием экстрактов аллергенов, а затем, с учетом полученных данных, по показаниям, проведение молекулярной аллергодиагностики; при подходе «снизу вверх» (bottom-up approach) на начальном этапе используются поликомпонентные биочипы для компонент-разделенной аллергодиагностики с большим набором аллергенов, например Аллергочип ISAC, содержащий 112 компонентов из 48 источников аллергенов [166].

Таким образом, для обеспечения качественной медицинской помощи, при проведении аллергодиагностики в педиатрической практике необходимо оптимизировать процесс, использовать современные информативные диагностические методы исследования, с целью снижения экономических затрат обосновать, определить и минимизировать количество необходимых аллерготестов, разработать алгоритмы диагностики с учетом региональных климатогеографических особенностей.

1.7. Возможности информационно-коммуникационных технологий в системе оказания медицинской помощи

В современном здравоохранении, где информационно-коммуникационные технологии играют все более значимую роль, важной задачей становится организация дистанционного предоставления высококвалифицированной медицинской помощи [239]. Применение телемедицинских методов в здравоохранении может эффективно решать проблемы долгосрочного и регулярного мониторинга астмы и аллергических болезней, что способствует достижению и поддержанию контроля над болезнью и улучшению качества жизни [178].

Десятилетиями не существовало международно признанного определения телемедицины. Исследование, опубликованное в 2007 г., обнаружило 104 публикации с определением этого слова [237]. В связи с этим ВОЗ приняла следующее широкое определение телемедицины: «Предоставление услуг здравоохранения с использованием информационных и коммуникационных технологий для обмена достоверной информацией, диагностики, лечения и профилактики заболеваний и травм, проведения исследований и оценки, а также для непрерывного образования медицинских работников с целью улучшения здоровья населения и сообществ» [201].

В целом ВОЗ подчеркивает, что телемедицина включает четыре важных элемента:

- ее целью является предоставление клинической поддержки;
- она направлена на преодоление географических барьеров и соединение пользователей, находящихся в разных местах;
- она использует различные типы информационных технологий;
- ее целью является улучшение состояния здоровья пациента.

В настоящее время термин "телемедицина" обозначает удаленное предоставление медицинских услуг с помощью компьютерных и телекоммуникационных технологий в любом месте, в том случае, когда географическое расстояние является критическим фактором [12].

Учитывая, что поздняя диагностика аллергических болезней и астмы является серьезной проблемой, пациенты с первыми симптомами респираторной аллергии часто неправильно классифицируются в звене первичной медицинской помощи и, как следствие, не получают адекватной терапии в течение длительного периода. В связи с этим был разработан электронный мониторинг аллергических болезней - скрининг: предмедицинская система ранней диагностики аллергии и астмы с применением онлайн-инструментов [109]. Концепция основана на опроснике с встроенными алгоритмами, включает 24 вопроса и оценивает индивидуальный риск развития аллергических заболеваний. Процесс занимает около 5 минут. Вопросы выбираются в зависимости от предыдущих ответов. Результат отображается в виде расчета риска для выбранных аллергических болезней (астма, аллергический ринит, атопический дерматит и аллергия на яд насекомых). Для разработки алгоритма использовались данные из Эпидемиологического исследования аллергии в Польше (ЕСАР) (www.ecap.pl). Более 20 000 человек откликнулись на опросник исследования, и почти 5000 прошли аллергологическое обследование. Для разработки алгоритма использовались различные методы статистического анализа, включая искусственную нейронную сеть [193].

По данным ВОЗ, использование мобильных и беспроводных технологий для поддержания достижения целей в области здравоохранения (мобильное здравоохранение (mHealth)) может трансформировать предоставление медицинских услуг во всем мире в сторону большей доступности и увеличения охвата [171].

В 2015 г. был инициирован и в 2016 г., одновременно с утверждением пересмотренной версии руководства ARIA (Allergic rhinitis and its impact on asthma – Аллергический ринит и его влияние на астму), запущен проект MASK (Mobile airways sentinel network), - информационно-коммуникационная система, ориентированная на пациентов с аллергическим ринитом [162; 24]. Бесплатное приложение Дневник Аллергии - Allergy Diary

(MACVIA ARIA) доступно в 23 странах на 16 языках (на территории Российской Федерации не работает), используется адаптированный для каждой страны список лекарственных препаратов, а также визуальная аналоговая шкала для оценки контроля над ринитом, которая заполняется пациентом ежедневно; информация объединяется с данными о воздействии аллергенов и поллютантов (POLLAR). В приложение также интегрирован вопросник CARAT (Control of allergic rhinitis and asthma test – Тест контроля аллергического ринита и астмы), с помощью которого можно оценить контроль над симптомами АР и бронхиальной астмы за последние 2–4 нед (на русский язык не переведен) [162; 24; 161].

С помощью электронных дневников, доступных через смартфоны [164; 185; 232] или других инструментов мобильного здравоохранения может проводиться отбор пациентов для аллерген-специфической иммунотерапии [77]. Такие дневники должны содержать вопросы о симптомах АР и о применении фармакотерапии. Основываясь на задокументированных пациентом данных, врачи могут оценить контроль над болезнью, связь симптомов с воздействием пылевых и других аллергенов, приверженность терапии. Врачи также могут оценить продолжительность неконтролируемых симптомов и их влияние на продуктивность или успеваемость. Электронная система поддержки принятия клинических решений (MASK e-CDSS) может помочь в отборе пациентов для АСИТ в будущем [112]. Для оценки эффективности терапии аллергического ринита необходимо использовать валидизированные шкалы оценки симптомов и использования лекарственных средств. ЕААСІ определила Шкалу оценки назальных симптомов ринита с учетом потребности в медикаментах (Combined symptom medication score - CSMS), когда оценивается степень выраженности назальных и конъюнктивальных симптомов, а также потребность в фармакотерапии, в качестве унифицированного стандарта для первичных конечных точек в исследованиях [196]. Недостатком приложений может являться высокая стоимость их разработки и внедрения, необходимость введения

персональных данных. С помощью более простых инструментов удаленного мониторинга, например онлайн-вопросников (гугл-формы и др.), можно быстро собрать необходимые данные, однако они не подходят для длительного наблюдения, в связи с отсутствием в них напоминаний.

В условиях новых вызовов принципы телемедицины становятся наиболее востребованными. Во время пандемии, в связи с самоизоляцией и переходом на дистанционное обучение, возникла значительная потребность в телемедицинских технологиях для проведения удаленных консультаций и дистанционного мониторинга состояния здоровья пациентов, снижения количества визитов пациентов в клинику.

1.8 Особенности заболеваемости коронавирусной инфекцией у детей с астмой и аллергией

С декабря 2019 г. стало известно о новом коронавирусе SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2), который вызывал тяжелые пневмонии у жителей г. Ухань в Китае [62], а с 30 января 2020 г. Всемирной организацией здравоохранения была объявлена пандемия COVID-19 (CoronaVirus Disease — коронавирусная болезнь-2019). 31 января 2020 года в России были выявлены первые два случая заражения COVID-19. Первый случай заболевания COVID-19 в Москве был зарегистрирован 2 марта. С 29 марта по 9 июня 2020 г. в Москве действовал режим самоизоляции. Далее, с октября 2020 г. противопандемические мероприятия были снова введены в Москве и в регионах Российской Федерации.

Согласно имеющимся исследованиям во время пандемии COVID-19 заболеваемость у детей оказалась значительно ниже по сравнению со взрослыми. По данным наблюдений китайских исследователей не было обнаружено, что астма является фактором риска тяжелого течения COVID-19 [94]. Эти предварительные результаты указывали на возможное наличие каких-то особенностей у пациентов с БА и аллергией, которые могут уменьшать вероятность заболевания или тяжелого течения COVID-19 у таких пациентов. Предполагалось, что это может быть связано с особенностями

экспрессии рецептора ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа (АПФ 2). АПФ2 экспрессируется в клетках тканей легких, кишечника, почек, сосудов и бокаловидных энтероцитах слизистой оболочки полости носа. Наибольшая экспрессия гена рецептора АПФ2 определяется в носовой полости, а наименьшая – в легочных альвеолах [65]. Из носа вирус SARS-CoV-2 попадает в нижние дыхательные пути и, далее, в альвеолы, где он прикрепляется к рецепторам АПФ2, расположенным на альвеолярных клетках I и II типов, которые также экспрессируют клеточную трансмембранную сериновую протеазу типа 2 (ТСП2). Имеются сообщения о том, что у детей в альвеолярных клетках меньше этих молекул, чем у взрослых [205]. Что наиболее важно, клетки, экспрессирующие как АПФ 2, так и ТСП2, довольно редко встречаются у детей, но их количество увеличивается с возрастом. Эти так называемые «двойные положительные клетки» сверхэкспрессируют IL-6 и IL-6R, что приводит к гиперактивации иммунной системы и возможному запуску цитокинового шторма, который происходит у взрослых [152]

Дополнительно было обнаружено, что, экспрессия рецептора АПФ2 снижается у пациентов с atopической БА и у тех, кто получает ингаляционные глюкокортикоиды [100]. Кроме того, у пациентов детского возраста с T2-воспалением отмечается повышенная экспрессия ТСП2 [233].

Однако остается до конца неясным, входят ли дети с аллергией и астмой в группу риска по развитию и тяжелому течению COVID-19, изменилась ли заболеваемость респираторными инфекциями у детей с БА и аллергией, а также течение астмы во время COVID-19. Разработка и внедрение в условиях новых вызовов простых в применении дистанционных технологий для быстрого сбора необходимых качественных сведений, оценки и контроля за состоянием здоровья пациентов детского возраста с астмой и аллергией, представляется актуальной, позволит обеспечить адекватную оценку ситуации.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, в специализированном подразделении – отделении стационарозамещающих технологий НИИ педиатрии (зав. отделением – к.м.н. А.А. Алексеева) и в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей Научно-клинического центра №2 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского» (руководитель – академик РАН, профессор, д.м.н. Л.С. Намазова-Баранова, директор – академик РАН, профессор, д.м.н. К.В. Котенко).

2.1 Дизайн исследования

Дизайн исследования представлен на рис.5.

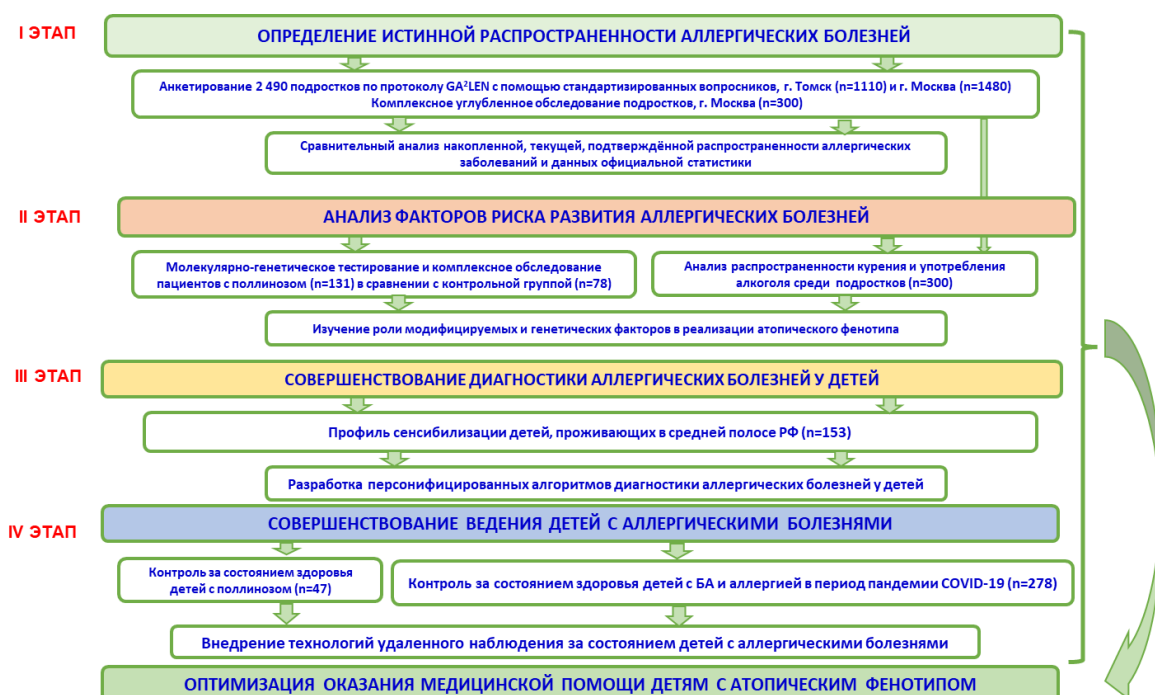


Рисунок 5. Дизайн исследования

На I этапе работы для выявления истинной распространенности аллергических болезней у детей 15–18 лет проведено клинко-эпидемиологическое исследование с использованием стандартизованной

методологии GA²LEN. В Российской Федерации в соответствии с Федеральным законом от 24 июля 1998 года № 124-ФЗ (ред. от 29.12.2022) педиатры наблюдают подростков до 17 лет включительно. По определению ВОЗ подростковым считается возраст до 19 лет включительно. Использование европейской методологии GA²LEN позволило включить в исследование подростков до 18 лет включительно.

На основании предварительно рассчитанной выборки, с учетом ожидаемого участия в среднем 10-15% приглашенных к участию предварительно проинформированных об исследовании респондентов, для оценки распространенности аллергических болезней были проанализированы данные анкетирования 2490 детей 15-18 лет (1480 респондентов, проживающих в г. Москве и 1010 – в г. Томске) – 19,5% из случайной выборки 12803 подростков (5000 – Москва, 7803 – Томск), которым по почте было одновременно направлено по почте приглашение принять участие. Респондент, который вернул в исследовательский центр заполненную анкету (Приложение А) по почте, считался согласившимся на участие в исследовании (данное условие было описано для пациентов и их родителей в письме — приглашении, конверты для возврата анкеты были вложены исследователями в общий пакет для участника при рассылке). В случае отсутствия ответа от респондента в течение 40 дней с момента рассылки протоколом исследования была предусмотрена повторная отправка общего пакета для участника (письмо — приглашение к участию, анкета, конверт для обратной отправки в исследовательский центр). В случае повторного отсутствия в течение 40 дней ответного письма допускалась третья (последняя) рассылка.

Далее было проведено интервьюирование и комплексное аллергологическое обследование (физикальный осмотр, лабораторно-инструментальное обследование – исследование сенсибилизации и определение показателей функции внешнего дыхания) 300 подростков г.

Москвы, случайно отобранных из группы заполнивших вопросники участников.

Критериями включения в исследование данного этапа были:

- подписанное ребенком 15–18 лет и его законным представителем информированное согласие;
- полное заполнение вопросника, готовность к интервьюированию и согласие пройти обследование.

На II этапе работы проведено изучение роли факторов риска в развитии аллергических болезней - как генетической предрасположенности, так и факторов окружающей среды (экспосома), включая воздействие табачного дыма. Проводилось интервьюирование 300 подростков г. Москвы, включенных в клинико-эпидемиологическое исследование I этапа, с использованием дополнительного стандартизированного вопросника (Приложение Б) для сбора информации о симптомах и факторах риска, связанных с бронхиальной астмой, аллергией и болезнями органов дыхания.

Для определения клинико-иммуногенетических особенностей проведено исследование случай-контроль, оценены данные обследования 209 пациентов (131 ребенка с сезонными проявлениями аллергии и 78 детей без аллергии), проживающих в средней полосе Российской Федерации.

Основная группа

Критерии включения в основную группу данного этапа работы:

- пациенты в возрасте от 3 лет до 17 лет включительно;
- установленный диагноз «Поллиноз»;
- подписанное законным представителем и ребенком, достигшим 15 лет, информированное согласие.

Критерии невключения в основную группу данного этапа работы:

- отсутствие установленного диагноза «Поллиноз».

Контрольная группа

Критерии включения в контрольную группу данного этапа работы:

- пациенты в возрасте от 3 лет до 17 лет включительно;

- отсутствие установленного аллергологического диагноза;
- отсутствие отягощенной наследственности по аллергическим болезням;
- подписанное законным представителем и ребенком, достигшим 15 лет, информированное согласие.

Критерии не включения в контрольную группу данного этапа работы:

- наличие установленного аллергологического диагноза;
- наличие отягощенной наследственности по аллергическим болезням.

Для определения клинико-иммуногенетических особенностей были проанализированы данные 131 пациента с поллинозом основной группы и 78 детей без аллергии, проживающих в средней полосе Российской Федерации.

В целях совершенствования принципов диагностики аллергических болезней, для определения основных клинико-иммунологических профилей и оценки распространенности сенсибилизации у детей с различными нозологическими формами аллергии *на III этапе работы* были проанализированы данные 153 пациентов: 73 детей с подозрением на наличие атопии и 80 – с установленным диагнозом аллергической болезни. Дети были распределены в 4 группы на основании наличия или отсутствия диагноза аллергической болезни, характера жалоб.

Группа «Донозологическая диагностика сенсибилизации» (ДДС)

Критерии включения:

- возраст от 0 до 17 лет 11 мес.;
- отсутствие установленного диагноза аллергической болезни, при наличии клинических проявлений, подозрения на наличие аллергии;
- отсутствие симптомов аллергии при наличии отягощенной наследственности по аллергическим болезням.

Группа «Пищевая аллергия» (ПА)

Критерии включения:

- возраст от 0 до 17 лет включительно;

- наличие жалоб на аллергические реакции, возникающие, предположительно, после употребления каких-либо продуктов.

Группа «Поливалентная сенсibilизация» (ПВС)

Критерии включения:

- возраст от 0 до 17 лет включительно;
- наличие проявлений мультиморбидного фенотипа, наличие установленного диагноза аллергической болезни (аллергический ринит, пищевая аллергия, атопический дерматит, бронхиальная астма).

Группа «Поллиноз» (ПЗ)

Критерии включения:

- возраст от 0 до 17 лет включительно;
- наличие жалоб на аллергические реакции, возникающие в весенне-летний период, связанные с пылением растений;
- наличие установленного диагноза «Поллиноз».

На данном этапе профили сенсibilизации были изучены у 73 детей группы «Донозологическая диагностика сенсibilизации» - с подозрением на наличие аллергии, без установленного аллергологического диагноза или с отягощенным наследственным анамнезом по аллергии, у 26 пациентов группы «Пищевая аллергия», у 20 - группы «Поливалентная сенсibilизация» и 34 детей группы «Поллиноз».

На IV этапе работы в целях совершенствования ведения детей с аллергическими заболеваниями был проведен анализ применения технологий удаленного наблюдения для выбора оптимальной методологии контроля за состоянием здоровья пациентов детского возраста.

Для объективной оценки тяжести симптомов поллиноза и эффективности АСИТ с аллергеном пыльцы березы сублингвальным способом введения, 47 пациентам с поллинозом, законные представители которых согласились принять участие в длительном мониторинге (из группы детей, обследованных на II этапе работы), были представлены модифицированные вопросники (электронные и бумажные версии)

(Приложение В), с целью проведения клинико-фармакологической оценки в течение всего периода цветения деревьев. Вопросник для суммарной комбинированной оценки тяжести симптомов аллергического ринита, аллергического конъюнктивита и потребности в фармакотерапии необходимо было заполнять ежедневно в течение месяца – в период цветения березы. Проанализированы данные полностью заполненных вопросников, предоставленных 17 (36%) пациентами (12 - электронные и 5 - бумажные версии).

Эффективность применения технологии мониторинга состояния пациентов с поллинозом стала основанием для разработки в период начала пандемии COVID-19 электронных вопросников для детей с бронхиальной астмой и другими аллергическими заболеваниями с целью анализа особенностей заболеваемости и течения новой коронавирусной инфекции. К участию в исследовании после первого пандемического подъема заболеваемости были приглашены 200 родителей пациентов с аллергическими болезнями; было проанализировано 188 (94%) заполненных анкет (Приложение Г) и данные, выкопированные из амбулаторных карт (форма 112/у) 12 детей данной группы, перенесших COVID-19 или находившихся в контакте с больными COVID-19, которые прошли комплексное обследование.

Для изучения респираторной заболеваемости и особенностей течения бронхиальной астмы в 2019 г. и в начале пандемии COVID-19 в 2020 г. с применением дистанционных технологий на данном этапе работы было проведено ретроспективное сравнительное наблюдательное исследование 90 детей – проанализированы данные вопросника, специально разработанного для осуществления сбора максимально полной и корректной информации о состоянии здоровья ребенка и основных параметрах здоровья в условиях удаленного наблюдения (Приложение Д) для интервьюирования родителей пациентов через телефонный контакт и медицинских карт пациентов (форма 112/у).

Основная группа

Критерии включения в основную группу на данном этапе:

- возраст от 6 до 17 лет включительно;
- диагноз БА различной степени тяжести;
- дети, прошедшие комплексное обследование в 2019 г. и находящиеся под наблюдением аллерголога-иммунолога.

Критерии невключения в основную группу на данном этапе:

- наличие хронического заболевания (например, сахарного диабета, артериальной гипертензии, муковисцидоза, первичного иммунодефицита, бронхоэктазов), течение которого могло бы повлиять на исходы.

Контрольная группа

Критерии включения в контрольную группу на данном этапе:

- пациенты в возрасте от 6 до 17 лет включительно. с аллергическими болезнями (атопический дерматит, поллиноз, аллергический ринит, пищевая аллергия или крапивница);
- пациенты в возрасте от 6 до 17 лет включительно без установленного диагноза аллергической болезни;
- пациенты, проходившие комплексное обследование в 2019 г.;
- пациенты, не имеющие симптомов астмы, без установленного диагноза БА.

Критерии невключения в контрольную группу на данном этапе:

- пациенты с установленным диагнозом БА;
- наличие хронического заболевания (например, сахарного диабета, артериальной гипертензии, муковисцидоза, первичного иммунодефицита, бронхоэктазов), течение которого могло бы повлиять на исходы.

Анализ респираторной заболеваемости и особенностей течения бронхиальной астмы в период первой волны пандемии COVID-19 с января по май 2020 г. осуществлен у 60 детей основной группы с диагнозом «Бронхиальная астма» и 30 детей контрольной группы без данного диагноза и не имеющих астмаподобных симптомов.

Далее, для анализа частоты заболеваемости COVID-19 и особенностей течения болезни в период последующих пандемических подъемов (с мая 2020 г. по октябрь 2021 г.), были разработаны онлайн-вопросники (Приложение Е), приглашены к участию 90 респондентов – родителей пациентов от 6 до 17 лет включительно, участвовавших в анкетировании в начале пандемии, из них согласились принять участие родители 74 пациентов (82%). Проанализированы результаты анкетирования родителей 49 пациентов с диагнозом бронхиальная астма и 25 - без данного диагноза, сведения уточняли при интервьюировании, осуществляя телефонный контакт с родителями некоторых пациентов.

2.2 Методы исследования

В ходе проведения работы использованы аналитический, эпидемиологический, клинический (физикальный осмотр, сбор анамнеза и жалоб, оценка жизненно важных функций и контроля над болезнью), лабораторно-инструментальные (аллергологические - определение сенсibilизации, молекулярно-генетические, анализ легочной функции и наличия аллергического воспаления в дыхательных путях), экспериментальный (апробация разработанных алгоритмов и моделей), исторический, статистический, методы искусственного интеллекта.

Аналитический метод применяли на всех этапах исследования для анализа деперсонализированных баз данных пациентов с аллергическими болезнями, сформированных на основании сведений, выкопированных из историй болезней, амбулаторных карт пациентов, наблюдавшихся в многопрофильной педиатрической клинике третьего уровня, а также из заполненных при анкетировании и интервьюировании вопросников.

Метод также использовали для формирования обоснованного персонифицированного алгоритма диагностики детей с аллергическими болезнями, для проведения работы по анализу доступных источников данных об использовании и возможном внедрении информационно-коммуникационных технологий в современное здравоохранение; анализа

промежуточных и окончательных результатов работы и формирования основных выводов диссертационного исследования.

Эпидемиологический метод включал анкетирование – скрининговое и интервьюирование, формирование выборки.

- На I этапе для анкетирования подростков использовали основной стандартизированный вопросник GA²LEN, который состоял из 4 разделов: паспортные данные; вопросы о наличии у респондента бронхиальной астмы (БА) и астмаподобных симптомов, аллергического ринита (АР), атопического дерматита (АтД). Для интервьюирования на II этапе использовали дополнительный вопросник для уточнения наличия факторов риска формирования и обострения аллергических болезней, наличия вредных привычек у подростков и их родителей (курение, употребление алкоголя), места проживания пациента.

- Оценку качества жизни, связанного с состоянием здоровья, у подростков проводили с применением стандартизированного вопросника EuroQol- 5 Dimension (EQ-5D), включающего описание профиля здоровья и визуальную аналоговую шкалу (EQ ВАШ). Профиль здоровья описывается пятью компонентами: мобильность, уход за собой, обычная активность (например, работа, учеба, работа по дому, семейные обязанности, отдых), боль/дискомфорт, тревога/депрессия, каждый из которых имеет 3 уровня возможных измерений: уровень 1 - нет проблем, уровень 2 - небольшие проблемы, уровень 3 - значительные проблемы. Респондент должен отметить один из уровней в каждой группе, который точнее всего отражает его состояние в момент анкетирования. Для оценки общего состояния здоровья использовали визуальную аналоговую шкалу, в которой цифра 100 соответствовала «оптимальному здоровью», а 0 – «худшему здоровью».

- Для объективной оценки тяжести симптомов поллиноза и эффективности АСИТ с аллергеном пыльцы березы сублингвальным способом на IV этапе с целью проведения клинико-фармакологической оценки тяжести симптомов в период цветения деревьев были представлены

модифицированные [112] вопросники (Приложение В), учитывающие проявления риноконъюнктивального синдрома (зуд, чихание, насморк, заложенность носа, зуд/покраснение глаз, слезотечение). С целью однородной оценки тяжести клинических симптомов использовали балльную оценку от 0 до 3 баллов, где 0 – отсутствие клинических проявлений, 1 – слабые проявления (признак/симптом присутствует, но минимален; легко переносится), 2 - умеренные проявления (среднетяжелый признак/симптом, который беспокоит, терпимый), 3 – тяжелые проявления (признак/симптом, который трудно терпеть; ухудшает качество жизни и/или сон). Для оценки объема фармакотерапии дети/родители указывали ежедневно используемые препараты: антигистаминные лекарственные средства (системные, местные), глюкокортикостероиды для местного применения (назальные спреи), антилейкотриеновые препараты. При этом на основании ступенчатого подхода к терапии прием антигистаминных препаратов оценивали в «1» балл, применение местных глюкокортикостероидов в комбинации или без – в «2» балла, применение антилейкотриеновых препаратов в комбинации или без оценивался – как «3» балла. Далее, на основании полученных данных, рассчитывали средний ежедневный балл симптомов риноконъюнктивального синдрома $(0-3)+(0-3)+(0-3)+(0-3)+(0-3)+(0-3)/6$, ежедневный балл фармакотерапии (0-3) и ежедневную суммарную клинико-фармакологическую оценку по формуле: $(0-3)+(0-3)+(0-3)+(0-3)+(0-3)+(0-3)/6+(0-3)$. Таким образом, суммарная максимальная оценка была равна «6» баллам, минимальная - «0» баллам (табл. 1). Оценивали также средний балл ежедневной суммарной клинико-фармакологической оценки за весь период цветения.

Таблица 1 – Оценка симптомов

Балл	Симптомы	Балл	Симптомы
Назальные		0	Отсутствуют
0–3	Зуд	1	Слабые (признак/симптом присутствует, но минимален;
0–3	Чихание		
0–3	Насморк		

0–3	Заложенность	2	легко переносится)
<i>Глазные</i>			
0–3	Зуд/Красные глаза		
0–3	Слезотечение	3	Умеренные (среднетяжелый признак/симптом, который беспокоит, терпимый)
		3	Тяжелые (признак/симптом, который трудно терпеть; ухудшает качество жизни и/или сон)
Средний ежедневный балл = [(0–3) + (0–3) + (0–3) + (0–3) + (0–3) + (0–3)] / 6			

- Продолжительность и интенсивность цветения березы в сезон пыления оценивали по данным пыльцевого мониторинга (<https://pollen.club/>). Концентрацию пыльцы березы оценивали в баллах: 0 – нулевая концентрация, 1 – низкая (1 - 30 единиц на м³), 2 – средняя (31-100 единиц на м³), 3 – высокая (100 - 1000 единиц на м³), 4 – очень высокая (более 1000 единиц на м³), 5 экстра высокая (более 5000 единиц на м³). Учитывали метеорологические элементы погоды в период цветения березы.

- Для анализа респираторной заболеваемости и особенностей течения бронхиальной астмы в начале пандемии COVID-19 на IV этапе был разработан вопросник, включивший вопросы о наличии сопутствующих заболеваний, сенсibilизации к аллергенам, заболеваемости респираторными инфекциями верхних и нижних дыхательных путей в 2019 и 2020 гг., вакцинации от гриппа, а также о течении астмы, уровне контроля над заболеванием, частоте обострений астмы, приверженности терапии в 2019 и 2020 гг.

Использовали следующие клинические и лабораторно-инструментальные методы исследования.

Клинические методы включали сбор жалоб, аллергоанамеза, физикальное обследование, оценку жизненно важных функций, контроля над болезнью.

Контроль над бронхиальной астмой оценивали по результатам теста по контролю над астмой (АСТ-тест для детей старше 12 лет и С-АСТ – тест для пациентов от 6 до 12 лет). «Тест по контролю над астмой» состоит из 5 вопросов, предназначенных для ребенка старше 12 лет (5-балльная шкала: от 1 до 5 баллов). Оценка за «Тест по контролю над астмой у детей» 20 баллов и выше соответствует контролируемой астме, 16-19 баллов означает, что астма контролируется недостаточно эффективно; результат менее 16 баллов соответствует неконтролируемой астме, пациенту рекомендуется воспользоваться помощью врача для пересмотра плана лечения. С-АСТ состоит из 7 вопросов, вопросы 1–4 предназначены для ребенка (4-балльная оценочная шкала ответов: от 0 до 3 баллов), а вопросы 5–7 — для родителей (6-балльная шкала: от 0 до 5 баллов). Результатом теста является сумма оценок за все ответы в баллах (максимальная оценка — 27 баллов), от результата зависят рекомендации по дальнейшему лечению. Оценка за «Тест по контролю над астмой у детей» 20 баллов и выше соответствует контролируемой астме, 19 баллов и ниже означает, что астма контролируется недостаточно эффективно; результат ниже 12 баллов соответствует неконтролируемой астме, пациенту рекомендуется воспользоваться помощью врача для пересмотра плана лечения.

Лабораторно-инструментальные методы

Аллергологические методы применяли для определения сенсibilизации – проводили исследование кожной чувствительности к аллергенам и определение аллергенспецифических антител класса IgE.

Исследование кожной чувствительности с помощью прик-тестов у пациентов на I этапе проводили с использованием ингаляционных аллергенов производства ALK-SCHERAX, Германия. Исследование кожной чувствительности к аллергенам на III этапе проводили с использованием стандартных пылевых аллергенов производства ФГУП НПО «Микроген» Минздрава России, бытовых, эпидермальных и пищевых – производства АО «Биомед» им. И.И. Мечникова. В качестве позитивного контроля для

определения реактивности кожи использовали раствор дигидрохлорида гистамина, для исключения травматической реактивности кожи и наличия дермографизма – отрицательный контроль (физиологический раствор). Оценка результатов кожных тестов проводилась по стандартной схеме.

Для проведения иммунологического и молекулярно-генетических исследований всем пациентам производилось взятие цельной венозной крови.

Иммунологическое исследование аллергенспецифических антител (sIgE) проводили методом непрямой иммунофлуоресценции на автоматическом анализаторе ImmunoCAP250 (UniCAP System, Thermo Fisher Scientific, ранее Phadia AB), тест считали положительным при значении концентрации IgE $\geq 0,35$ кЕ/л, интерпретация результатов представлена в таблице 2.

Определение концентрации общего IgE в сыворотке крови также проводили методом непрямой иммунофлуоресценции на автоматическом анализаторе ImmunoCAP250.

Таблица 2 – Интерпретация результатов исследования специфических IgE

Концентрация sIgE, кЕ/л	Класс сенсibilизации	Оценка уровня
менее 0,01		Недетектируемый
0,01-0,34	0	Очень низкий
0,35-0,69	1	Низкий
0,70-3,49	2	Средний
3,50-17,49	3	Умеренно высокий
17,5-49,9	4	Высокий
50,0- 99,90	5	Очень высокий
более 100	6	Предельно высокий

При проведении **молекулярно-генетического исследования** геномную ДНК выделяли из образцов крови методом фенол-хлороформной экстракции. Качество и количество выделенной геномной ДНК оценивали при помощи спектрофотометра NanoVue (GE Healthcare), а также флуориметра нового поколения Qubit 3.0 (Invitrogen). Таргетные геномные области амплифицировали с использованием метода ПЦР в режиме реального времени на термоциклере «ABI StepOnePlus» («Applied Biosystems», США) в 10 мкл реакционной смеси AmpliTaq Gold (Thermo Fisher Scientific, США), содержащей 500 нмоль праймеров («Евроген», Россия), 250 нмоль флуоресцентных зондов («ДНК-Синтез», Россия) и 50-100 нг геномной ДНК. Условия ПЦР: 95°C/3 мин – 1-й цикл; 94°C/10 с, 54-66°C/60 с – 40 циклов. В качестве красителей в зондах использовали флуоресцентные красители – FAM (карбоксифлуоресцеин) и HEX (гексахлорофлуоресцеин), а также тушитель флуоресценции – BHQ (black hole quencher). Обозначения полиморфных маркеров соответствуют принятым в базе данных dbSNP. Исследованы аллели, генотипы и гаплотипы полиморфных маркеров генов-кандидатов, вовлеченных в atopический иммунный ответ, кодирующих белки цитокинов -IL13 (rs1800925, rs20541), IL4 (rs2243250), рецептора IL4RA (rs1805010, rs1805015, rs1801275, rs8832), образраспознающего рецептора TLR4 (rs10983755).

Для анализа легочной функции пациентам старше 5 лет проводили исследование функции внешнего дыхания с пробой с бронхолитиком (с сальбутамолом или препаратом ипратропия бромид + фенотерол). Исследования функции внешнего дыхания производили на аппарате MasterScreen («VIASYS Healthcare GmbH», Германия). Оценивали основные параметры: кривая выдоха ФЖЕЛ (поток-объем), ПСВ (пиковая скорость выдоха), МОС 25%, 50%, 75% (максимальная объемная скорость в % от ЖЕЛ), ОФВ1 (объем форсированного выдоха за 1 секунду).

Определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) для выявления эозинофильного воспаления дыхательных путей проводили с применением прибора NObreath (Bedfont Scientific Ltd., England) (табл. 3).

Таблица 3 – Интерпретация результатов FeNO в выдыхаемом воздухе у детей

Уровень NO	Значения (ppb)
Нормальный	5-20
Умеренно повышенный	21-35
Высокий	>35

Апробация разработанных в исследовании алгоритмов, прототипов моделей осуществляли в реальной клинической практике, используя **экспериментальный метод** (проводили в соответствии с дизайном работы на соответствующих этапах исследования для достижения сформулированной цели).

2.3 Методы статистической обработки

Расчет необходимого объема выборки на 1 этапе осуществили с применением формулы

$$n = \frac{z^2 \frac{p}{2} (1-p)}{d^2}$$

где $z^2 \frac{p}{2}$ - 1,96² (уже рассчитанный коэффициент, при условии доверительного интервала 95%),

P – предполагаемая распространенность,

D – точность.

При расчете использовали ожидаемую распространенность одной из исследуемых нозологий, значение которой выше заложенной точности

(точность должна быть менее или равна $\frac{1}{4}$ от распространенности (лучше менее), – для AP - 9%:

- распространенность (p) 9%, для расчёта, соответственно, 0,09

точность (d) - 2%, для расчёта, соответственно, 0,02

$$N = 1,96^2 \times 0,09(1-0,09)/0,0004 =$$

$$3,8416 \times 0,09 \times 0,91 / 0,0004 = 0,314627 / 0,0004 = 786,5676 \text{ чел.}$$

Таким образом, с учетом ожидаемого 6-10% отклика на приглашение к участию в анкетировании, было направлено более 12 тыс. писем с информацией об исследовании и анкетами для заполнения.

Статистический анализ был выполнен с использованием R, версии 4.1.3. Количественные показатели проверяли на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при $n < 50$) и Колмогорова–Смирнова (при $n \geq 50$). Описание количественных признаков выполнено с указанием медианы и интерквартильного размаха - Медиана (ИКР/Q1, Q3). Сравнение количественных признаков независимых групп проводили при помощи критерия Манна-Уитни (в случае сравнения 2-х групп) или критерия Краскела-Уоллиса (≥ 3 групп). Для сравнения категориальных признаков использовали критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона и точный критерий Фишера (при числе наблюдений в одной из ячеек таблицы $2 \times 2 \leq 5$); коэффициент α -Кронбаха применяли для определения внутренней надежности вопросников. Поправка на множественные сравнения (q) была рассчитана для корректировки множественной проверки гипотез, на результаты q следует ориентироваться, выявляя значимые различия при сравнении более 2-х групп. Различия $p < 0,05$ учитывали как статистически значимые. Для определения предикторов использовали логистический регрессионный анализ. Построение модели проводили с пошаговым расширением количества предикторов путем добавления факторов, приводящих к улучшению показателей модели по информационному критерию Акаике (AIC). Анализ связей между показателями выполняли на основе расчета корреляций с применением коэффициента тау-b (τ) Кендалла.

Для итоговой модели рассчитывали ROC-кривую для оценки чувствительности и специфичности модели. Результаты регрессионного анализа для каждой переменной представили в виде значений отношений шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ У ПОДРОСТКОВ В РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНАХ РФ

3.1 Клинико-эпидемиологическое исследование распространенности аллергических болезней с применением стандартизированной методологии GA²LEN

Официальная статистика распространенности заболеваний, фиксируя обращаемость в медицинские организации, характеризует только зарегистрированную заболеваемость. Истинная распространенность аллергических болезней может быть определена с помощью стандартизированной методологии – анкетирования и интервьюирования достаточной выборки респондентов с применением специальных инструментов-вопросников.

Методология GA²LEN (Global Allergy and Asthma European Network — Глобальная сеть по аллергии и астме в Европе), включающая стандартизированные инструменты (вопросники) и протокол комплексного обследования - одномоментное исследование в сплошной выборке детей, признана оптимальным инструментом для изучения эпидемиологии аллергических болезней, в том числе в возрастной группе 15-18 лет [122; 129]. Письмо-приглашение к участию в исследовании содержало краткую информацию об исследовании и вопросник, состоявший из 4 разделов: паспортные данные; вопросы о наличии астмаподобных симптомов и установленного диагноза бронхиальная астма, либо проявлений аллергического ринита и/или атопического дерматита. На основании предварительно рассчитанной выборки, с учетом ожидаемого участия в среднем 10% приглашенных к участию предварительно проинформированных об исследовании респондентов, для оценки распространенности аллергических болезней были проанализированы данные анкетирования (Приложение А) 2490 детей 15-18 лет (1480 респондентов, проживающих в г. Москве и 1010 – в г. Томске) – 19,5% из случайной выборки 12803 подростков (5000 – Москва, 7803 – Томск),

которым было одновременно направлено приглашение принять участие по почте. Далее было проведено интервьюирование и комплексное аллергологическое обследование (физикальный осмотр, лабораторно-инструментальное обследование – исследование сенсибилизации и определение показателей функции внешнего дыхания) 300 подростков г. Москвы, случайно отобранных из группы заполнивших вопросники участников.

Критериями включения в исследование были:

- подписанное ребенком 15–18 лет и его законным представителем информированное согласие;
- полное заполнение вопросника, готовность к интервьюированию и согласие пройти обследование.

Среди подростков преобладали девочки (56,8%) (табл.4), медиана возраста подростков составила 15,00 [15,00; 17,00] лет, значимых различий среди мальчиков и девочек не отмечалось ($p=0,276$) (табл. 5).

Таблица 4 – Распределение подростков, включённых в исследование
GA²LEN, по полу

Показатель	Общие		Москва		Томск	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Пол						
Мальчики	1074	43,1	696	45,1	378	40,0
Девочки	1416	56,8	849	54,9	567	60,0

Таблица 5 – Распределение подростков, включённых в исследование
GA²LEN, по полу и возрасту

Показатель	Все пациенты, Ме (Q1; Q3)	Мальчики, Ме (Q1; Q3)	Девочки, Ме (Q1; Q3)	p*
Возраст	15,00 [15,00; 17,00]	15,00 [15,00; 16,00]	15,00 [15,00; 17,00]	0,276

Примечание: *тест Манна-Уитни

Установлена распространенность астмаподобных симптомов (АПС), сообщенных подростками диагнозов БА, симптомов аллергического ринита и атопического дерматита по результатам ответов на вопросы участников. Далее был проведен анализ данных выборочного комплексного углубленного обследования 300 подростков, проходивших анкетирование, проживающих в Москве, имеющих и не имеющих симптомы и/или диагнозы аллергических болезней. Обследование включало сбор аллергологического анамнеза, осмотр, проведение кожного тестирования, определение общего и специфических IgE к бытовым, пыльцевым и инфекционным аллергенам, исследование функции внешнего дыхания с пробой с бронходилататорами (сальбутамол). Подростки также заполняли анкету качества жизни, связанного со здоровьем EQ - 5D.

3.2 Распространенность астмаподобных симптомов и частота диагнозов

БА, о которых сообщили подростки исследуемой популяции

Согласно протоколу исследования, факт наличия астмаподобных симптомов (АПС) подтверждали при положительном ответе на вопрос: «Беспокоило ли Вас затрудненное или свистящее дыхание в любое время за последние 12 месяцев?». Распространенность клинически диагностированной БА оценивали на основании ответа «да» на вопросы: «Была ли у Вас когда-либо бронхиальная астма?», «Был ли подтвержден этот диагноз врачом?».

О наличии АПС при анкетировании сообщили 19,9% всех респондентов, включенных в исследование. Анализ распространенности данного параметра показал, что как для популяции в целом, так и отдельно взятых регионов проживания (Москва и Томск) показатели, характеризующие наличие симптомов астмы у респондентов, не имели значимых различий ($p > 0,05$). Однако, об астмаподобных симптомах заявило значимо большее число девочек в сравнении с мальчиками во всей популяции подростков (61,2%, при $p = 0,039$), а также среди детей 15-18 лет, проживающих в Томске (68,2%, при $p = 0,003$) (рис. 6).

В то же время о наличии диагноза БА сообщили 7,2% подростков (в 2,7 раз меньше в сравнении с распространенностью АПС в исследовании): 7,3% - в Москве и 7,1% в Томске ($p=0,981$). Распределение подростков, указавших на наличие диагноза БА, по полу в целом в исследуемой популяции и при внутригрупповом анализе в Томске было сопоставимым, в то время как в Москве о диагнозе БА чаще сообщали мальчики в сравнении с девочками (66,2% и 33,8%, при $p=0,035$) (рис. 6).

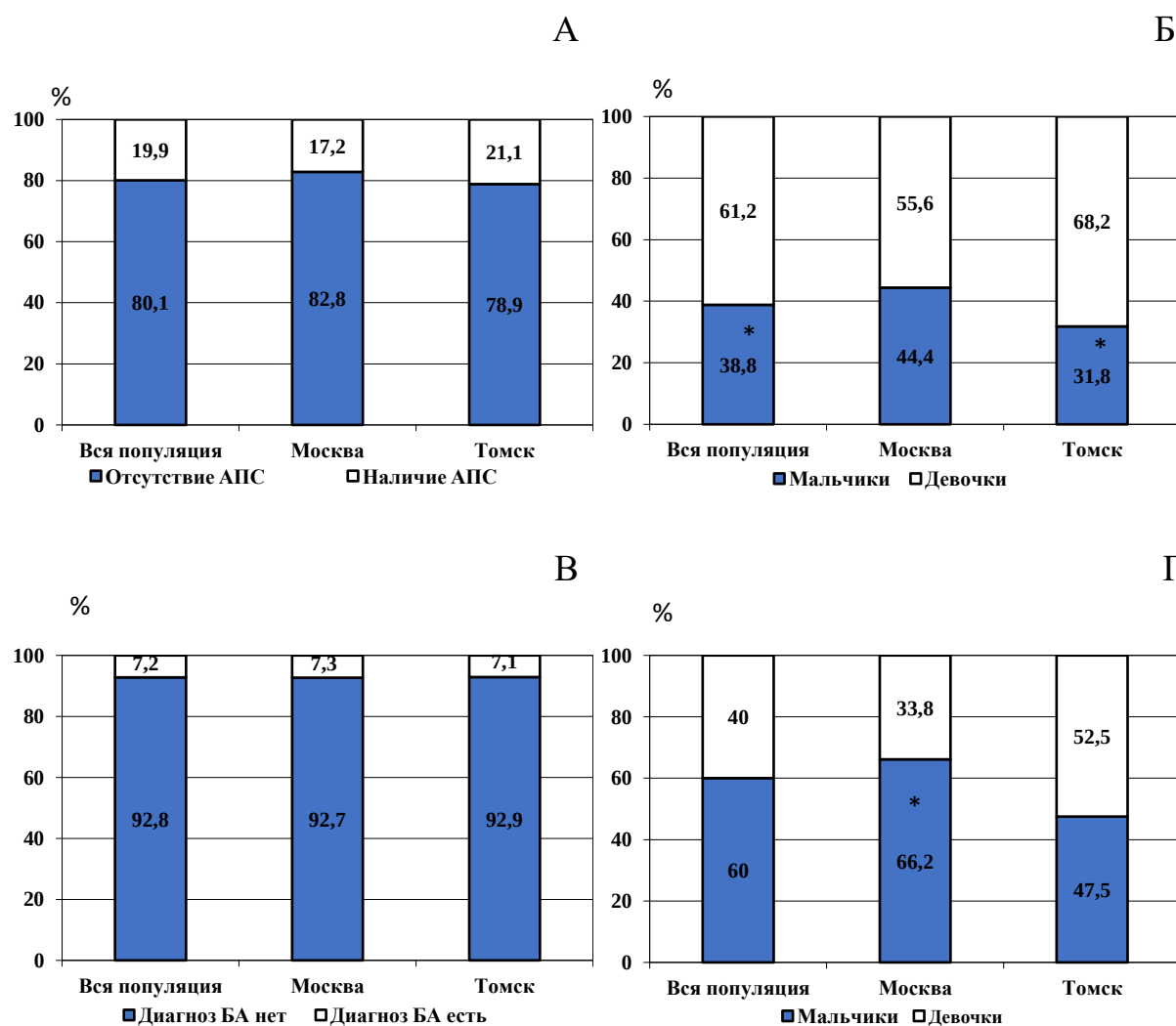


Рисунок 6. Распространенность АПС и диагноза БА в исследуемой популяции подростков (по ответам на вопросы).

Примечание: А – распространенность астмаподобных симптомов (АПС) в зависимости от региона проживания, Б – распространенность АПС в зависимости от пола и региона проживания, В – количество респондентов, заявивших о наличии диагноза БА, в зависимости от региона проживания, Г – количество респондентов, заявивших о наличии диагноза БА, в

зависимости от пола и региона проживания; * $p < 0,05$ при сравнении показателя в группе мальчиков и девочек (тест χ^2).

3.3 Анализ распространенности астмаподобных симптомов и диагнозов астмы, о которых сообщили пациенты, по данным интервьюирования и результаты комплексного обследования (подростки г. Москвы, n=300)

Из группы заполнивших вопросники подростков г. Москвы были случайно отобраны 300 человек, согласившихся пройти интервьюирование (с применением дополнительного вопросника (Приложение Б)) и комплексное аллергологическое обследование (физикальный осмотр, лабораторно-инструментальное обследование – исследование сенсибилизации и определение показателей функции внешнего дыхания).

Среди 52 (17,3%) респондентов, сообщивших о возникновении свистящих хрипов за последние 12 месяцев, у 31% свистящие хрипы сопровождались удушьем, у 45% свистящие хрипы отмечались вне заболевания вирусной инфекцией (табл. 6).

Таблица 6 – Распространенность АПС среди обследованных подростков

Показатель	n (%)
Беспокоило ли вас затрудненное или свистящее дыхание в любое время за последние 12 месяцев?	
Да	52 (100%)
Испытывали ли вы удушье при появлении свистящего дыхания?	
Нет	34 (69%)
Да	15 (31%)
Пропущенные значения	3
Возникали ли у вас приступы затрудненного или свистящего дыхания, когда у вас не было простуды?	
Нет	28 (55%)
Да	23 (45%)
Пропущенные значения	1

Из-за ощущения стеснения в груди за последние 12 месяцев просыпались 4% из 299 ответивших на этот вопрос респондентов, из-за приступа одышки за последние 3 месяца - 43% из 300 ответивших респондентов: 50% из них сообщили, что просыпались из-за приступа затрудненного дыхания один раз в неделю. Из-за приступа кашля за последние 12 месяцев просыпались 15% из 300 ответивших респондентов.

Из 296, ответивших на данный вопрос респондентов 5,1% указали, что когда-либо в жизни имели астму. Среди респондентов, сообщивших о наличии астмы, 87% отметили, что астма была подтверждена врачом: из них у 26,7% - было обострение астмы за последние 12 месяцев (табл. 7).

Таблица 7 – Распространенность астмаподобных симптомов и диагнозов БА среди интервьюированных пациентов

Показатель	n (%)
Просыпались ли вы от ощущения стеснения в груди в любое время за последние 12 месяцев?	
Да	12 (4,0%)
Нет	287 (96%)
Пропущенные значения	1
Просыпались ли вы от приступа одышки за последние 3 месяца?	
Да	6 (43%)
Нет	8 (57%)
Пропущенные значения	286
Просыпались ли вы от приступа одышки в среднем по крайней мере один раз в неделю за последние 3 месяца?	
Да	3 (50%)
Нет	3 (50%)
Пропущенные значения	294
Просыпались ли вы от приступа кашля в любое время за последние 12 месяцев?	
Да	45 (15%)
Нет	251 (85%)

Пропущенные значения	4
Была ли у вас астма когда-либо?	
Да	15 (5,1%)
Нет	281 (95%)
Пропущенные значения	4
Было ли подтвержден этот диагноз врачом?	
Да	13 (87%)
Нет	2 (13%)
Пропущенные значения	285
Были ли у вас приступы астмы в течение последних 12 месяцев?	
Да	4 (27%)
Нет	11 (73%)
Пропущенные значения	285

Медиана возраста возникновения первого приступа астмы по ответам респондентов составила 9,0 [5,2; 11,8] лет, медиана возраста развития последнего приступа астмы - 16,00 [14,00; 17,00] лет. Медиана количества приступов за последние 3 месяца по сообщениям респондентов составила 1,50 [0,75; 2,50), медиана количества ночных пробуждений из-за астмы - 5,00 [5,00; 5,00]. Только 21% подростков, указавших на наличие диагноза БА, указали, что принимали лекарства от астмы в связи с заболеванием (табл. 8).

Таблица 8 – Характеристика симптомов астмы у обследованных подростков

Показатель	Все респонденты
Сколько вам было лет, когда у вас случился первый приступ астмы?	
N	14
Медиана (Q1; Q3)	9,0 [5,2; 11,8]
Мин-Макс	3,0 -15,0
Пропущенные значения	286
Сколько вам было лет, когда у вас развился последний приступ астмы	
N	15
Медиана (Q1; Q3)	16,00 [14,00; 17,00]

Мин-Макс	11,00 - 8,00
Пропущенные значения	285
Сколько приступов астмы у Вас было за последние 12 месяцев?	
N	4
Медиана (Q1; Q3)	1,50 [0,75; 2,50]
Мин-Макс	0,00 - 4,00
Пропущенные значения	296
Сколько раз просыпались из-за астмы за последние 3 месяца?	
N	10
Медиана (Q1; Q3)	5,00 [5,00; 5,00]
Мин-Макс	3,00 - 5,00
Пропущенные значения	290
Как часто у вас были проблемы с дыханием из-за астмы за последние 3 месяца	
N	13
Медиана (Q1; Q3)	5,00 [4,00; 5,00]
Мин-Макс	3,00 - 500
Принимаете ли вы в настоящее время любые лекарства, включая ингаляторы, аэрозоли или таблетки от астмы?	
Да	4 / 19 (21%)
Нет	15 / 19 (79%)
Пропущенные значения	281

Среди 282 интервьюированных, 3,9% подростков сообщили о госпитализации в возрасте до двух лет по поводу заболевания легких. На наличие тяжелых инфекций дыхательных путей до возраста 5 лет указали 3,8% из 293 ответивших на вопрос респондентов (табл.9).

Таблица 9 – Заболевания легких и инфекции дыхательных путей у респондентов

Показатель	n (%)
Госпитализировали ли вас в возрасте до 2-х лет по поводу заболевания легких	

Показатель	n (%)
Да	11 (3,9%)
Нет	271 (96%)
Пропущенные значения	21
У вас были тяжелые инфекции дыхательных путей до возраста 5 лет	
Да	11 (3,8%)
Нет	260 (89%)
Пропущенные значения	22 (7,5%)

Ингаляционные препараты для улучшения дыхания в течение последних 12 месяцев получали 4,8% респондентов, из них 4 (57%) – применяли ингаляции бета-2-агониста короткого действия (один подросток использовал 11 ингаляций в день в течение последней недели и не получал препараты базисной терапии). Базисную терапию получали 7 респондентов: по 1 пациенту получали комбинацию ИГК и ДДБА (500 мкг/сут по флутиказону) и монотерапию беклометазоном; 5 - принимали антилейкотриеновые препараты. Метилксантины внутрь получали 2 человека, никто из опрошенных не применял пероральных глюкокортикоидов (табл. 10)

Таблица 10 – Фармакотерапия респондентов с БА

Показатель	n = 300, n (%)
Принимали ли вы ингаляционные (не назальные) препараты для улучшения дыхания за последние 12 месяцев?	
Нет	280 (95%)
Да	14 (4,8%)
Пропущенные значения	6
Ингаляции бета-2-агониста короткого действия	

Показатель	n = 300, n (%)
Да	4 (57%)
Нет	3 (43%)
Пропущенные значения	293
<i>Если принимали, то сколько ингаляций в день за последнюю неделю?</i>	
0	1 (33%)
11	1 (33%)
1	1 (33%)
Пропущенные значения	297
Ингаляции бета-2-агониста длительного действия	
Нет	6 (86%)
Да	1 (14%)
Пропущенные значения	293
<i>Если использовали, то сколько ингаляций в день вы использовали за последнюю неделю?</i>	
Да	2 (100%)
Пропущенные значения	297
Использовали в комбинации с ГК?	
Да	1 (50%)
Нет	1 (50%)
Пропущенные значения	298
Использование ИГК	
Да	3 (50%)
Нет	3 (50%)

Показатель	n = 300, n (%)
Пропущенные значения	294
<i>Доза ИГК</i>	
100 мкг	1 (33%)
250 мкг	1 (33%)
Нет данных	1 (33%)
Пропущенные значения	297
<i>Если используется ИГК, то какой?</i>	
Бекламетазон	1 (50%)
Флутиказон	1 (50%)
Пропущенные значения	297
Принимали ли вы какие-либо капсулы/таблетки для облегчения дыхания за последние 12 месяцев?	
Нет	273 (97%)
Да	9 (3,2%)
Пропущенные значения	18
Метилксантины для приема внутрь	
Нет	8 (80%)
Да	2 (20%)
Пропущенные значения	290
Глюкортикоиды для приема внутрь	
Нет	10 (100%)
Пропущенные значения	290
Антилейкотриеновые препараты	

Показатель	n = 300, n (%)
Да	5 (100%)
Пропущенные значения	295

По результатам комплексного обследования медиана общего IgE составила 44 (20; 108; мин. 2, макс. 2 574) кЕд/л. При определении sIgE к аллергенам в сыворотке крови методом ImmunoCAP (n = 243) выявлено, что 9% детей были сенсibilизированы к рыжему таракану, 7% - к пыльце тимофеевки, 5% - к *Staphylococcal enterotoxin B*, 4% - к *Staphylococcal enterotoxin C*, 3% - к *Staphylococcal enterotoxin A*, по 0,4% - к *Cladosporium Herbarum* и *Alternaria alternata*.

По результатам кожного тестирования чаще всего подростки данной группы были сенсibilизированы к пыльце тимофеевки (31% случаев), реже всего – к пыльце постенницы (5% случаев) (табл. 11).

Таблица 11 – Сенсibilизация по результатам кожного тестирования

Показатель	n =300, %
Тимофеевка	31
Смесь злаковых трав*	16
<i>D. pteronyssinus</i>	25
Кошка	14
Береза	14
Таракан	12
Олива	15
Грибы <i>Alternaria</i>	9
Собака	14
Полынь	28
Постеница	5
<i>D. Farinae</i>	25

Примечание: *состав смеси злаковых трав (райграс французский, ежа сбр., овсяница луговая, тимopheевка луговая, мятлик луговой)

По результатам исследования функции внешнего дыхания у 15 (5%) подростков были выявлены умеренные нарушения проходимости бронхов, положительная проба с бронхолитиком (сальбутамол) отмечена у 3 (1%) человек.

Таким образом, по результатам комплексного обследования в группе случайно отобранных 300 подростков г. Москвы, диагноз БА был верифицирован у 5,1% детей: в 5,7% случаев – у подростков с астматическими симптомами, в 4,9% случаев – у детей, не имевших симптомов болезни, по данным анкетирования. При этом, по данным Минздрава России, в 2008 г. общая заболеваемость подростков 15-17 лет БА в г. Москве составляла 2,84%; через 10 лет, в 2018 г., показатель составил 2,5%, что свидетельствует об отсутствии динамики и о сохраняющейся тенденции к гиподиагностике болезни.

По результатам проведенного клинико-эпидемиологического исследования, истинная распространенность БА (подтвержденная по результатам комплексного обследования) в 4 раза меньше встречаемости астматических симптомов, в 1,4 раза ниже частоты диагнозов астмы, - о которых сообщали подростки, но, при этом, в 2 раза выше данных официальной статистики (рис. 7).

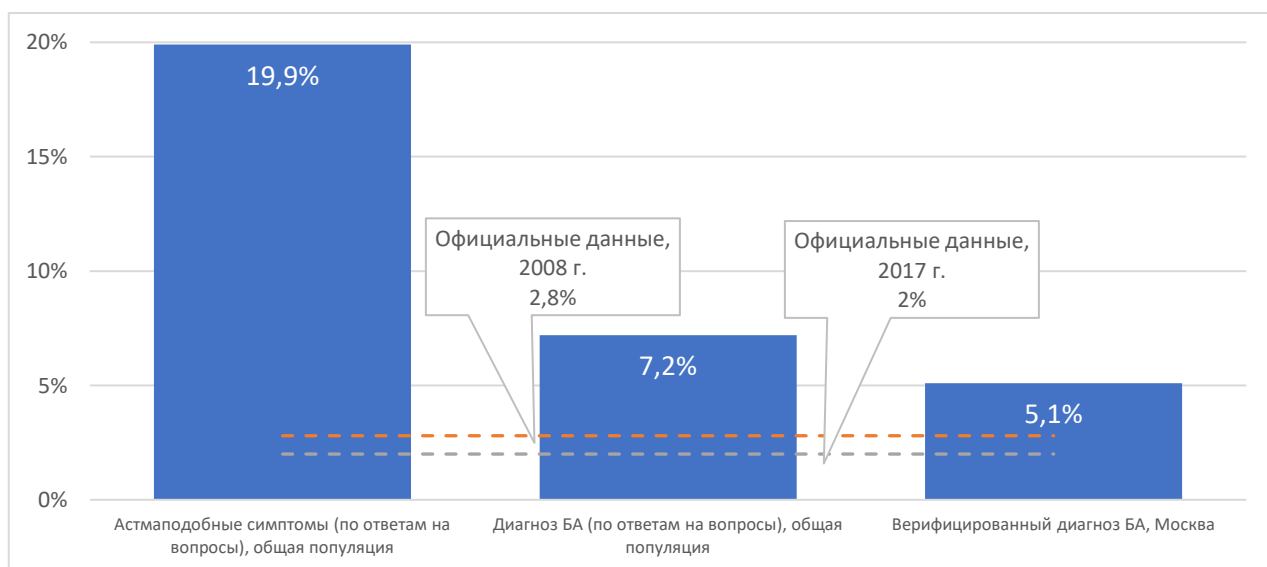


Рисунок 7. Распространенность бронхиальной астмы в исследуемой
популяции

3.4 Распространенность аллергического ринита в исследуемой популяции подростков

Наличие симптомов АР оценивали по положительному ответу на вопрос: «Возникали ли у Вас аллергические реакции со стороны носа, включая сенную лихорадку (насморк, зуд, чихание)?». Пациентом, страдающим АР, считали респондента, который указал ответ «да» на вопрос: «Беспокоила ли Вас аллергия со стороны носа (насморк, зуд, чихание) за последние 12 месяцев?». На основании положительного ответа на вопрос: «Беспокоила ли Вас когда-нибудь аллергия со стороны носа (насморк, зуд, чихание) в течение более 4 дней в неделю?» и вопроса: «бывало ли, что аллергия (насморк, зуд, чихание) постоянно сохранялась в течение более 4 недель?» респондентов стратифицировали на имеющих интермиттирующий или персистирующий АР.

Распространенность аллергического риноконъюнктивита (АРК) определяли по совокупности симптомов АР и положительному ответу на вопрос: «Отмечаете ли Вы зуд и покраснение глаз в то время, когда Вас беспокоит аллергия со стороны носа?».

Проведенный анализ полученных данных показал, что доля респондентов, сообщивших о наличии симптомов аллергического ринита в анамнезе, составила 34,2%. При этом установлено, что девочки значимо чаще указывали на наличие АР в сравнении с мальчиками (37,4% и 30,4%, соответственно, при $p=0,044$). Та же тенденция установлена и для г. Томска – доля лиц женского пола, имеющих симптомы ринита, больше в сравнении с лицами мужского пола (38,57% и 27,27%, соответственно, при $p=0,0001$). Сравнивая респондентов по данному признаку в зависимости от региона проживания, достоверных отличий между Москвой и Томском выявлено не было (рис. 8).

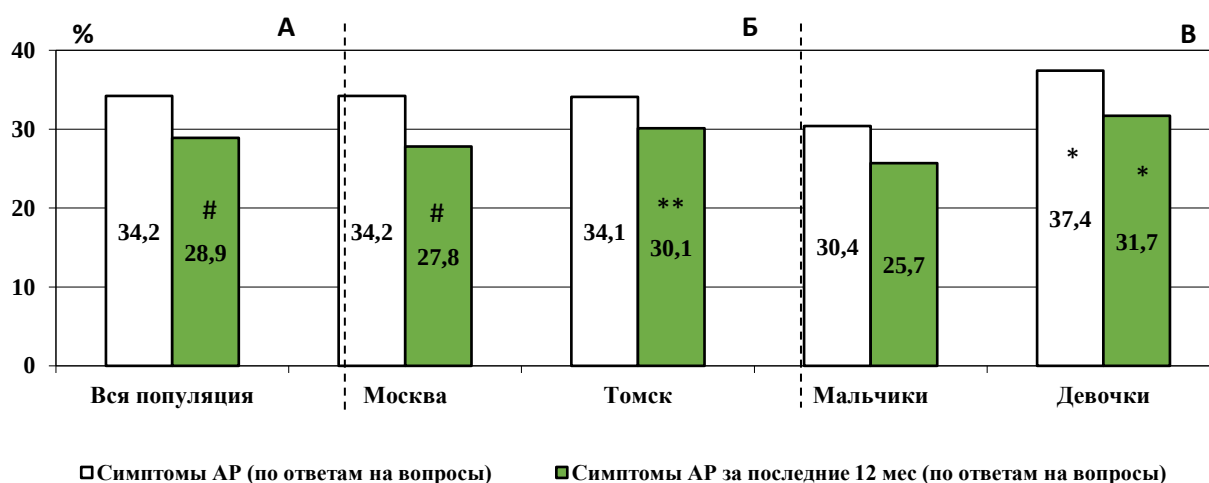


Рисунок 8. Распространенность аллергического ринита в исследуемой популяции подростков.

Примечание: А – распространенность во всей популяции, Б – распространенность в зависимости от региона проживания, В – распространенность в зависимости от пола; * $p < 0,05$ при сравнении показателя в группе мальчиков и девочек (тест χ^2); ** $p < 0,05$ при сравнении аналогичных показателей в Москве и Томске (тест χ^2); # $p < 0,05$ при сравнении аналогичных показателей в различных группах заболеваний (тест χ^2).

На симптомы АР за последние 12 мес. указали 86,45% от числа респондентов с симптомами АР когда-либо в анамнезе. Подростки женского пола в 1,55 раз чаще указывали на наличие АР ($p = 0,044$). Не выявлено различий между мальчиками и девочками, проживающими в Москве, по частоте встречаемости ринита, тогда как в Томске зарегистрировано значимо большее число лиц женского пола с данными симптомами в сравнении с лицами мужского пола ($p = 0,001$). Установлено также, что мальчики в Москве чаще указывали на наличии данного заболевания в сравнении с лицами мужского пола, проживающими в Томске ($p = 0,028$). Однако доля девочек с симптомами АР в Томске была значимо больше лиц женского пола с данными проявлениями в Москве ($p = 0,042$), при этом о наличии симптомов АР когда-либо в анамнезе сообщали чаще, чем о симптомах АР за последние 12 мес. как во всей популяции, так и в г. Москве (при $p = 0,0125$ и $p = 0,026$,

соответственно). Различий между данными симптомами в зависимости от пола респондентов выявлено не было. При этом дети от 15 до 18 лет с интермиттирующим и персистирующим течением ринита в каждой отдельной группе не имели достоверных отличий как по полу, так и по региону проживания.

Сочетание симптомов АР и поражения слизистой оболочки глаз (конъюнктивита) выявлено у 45,56% респондентов, сообщивших о наличии симптомов АР за последние 12 мес. Зарегистрировано значимо большее число лиц женского пола с аллергическим риноконъюнктивитом как в общей популяции респондентов, указавших на наличие симптомов ($p=0,021$), так и среди подростков, проживающих в Томске ($p=0,009$). В Москве же подобной тенденции отмечено не было.

3.5 Анализ распространенности симптомов аллергического ринита и риноконъюнктивита, о которых сообщили пациенты, по данным интервьюирования и результаты комплексного обследования (подростки г. Москвы, $n=300$)

По результатам интервьюирования группы случайно отобранных 300 подростков г. Москвы, среди 289 респондентов, ответивших на данный вопрос, только 10,4% указали, что имели аллергический ринит, в том числе сезонный. Среди 292, ответивших на вопрос респондентов, у 3,4% когда-либо был диагностирован хронический синусит или назальные полипы (табл. 12).

Таблица 12 – Распространенность симптомов АР у подростков в исследовании

Показатель	n (%)
Возникали ли у вас аллергические реакции со стороны носа, включая сенную лихорадку (насморк, зуд, чихание)	
Да	30 (10%)
Нет	259 (90%)

Показатель	n (%)
Пропущенные значения	11
Говорил ли вам когда-либо врач, что у вас хронический синусит или полипы носа?	
Да	10 (3,4%)
Нет	282 (97%)
Пропущенные значения	8

При этом, за последние 5 лет назальные стероиды использовали 17%, антигистаминные препараты – 40% ответивших подростков (табл.13).

Таблица 13 – Противоаллергическая фармакотерапия

Показатель	n /N/ %
За последние 5 лет принимали ли вы какие-либо лекарства от проблем со стороны носа или полиноза?	
Да	42/109 (39%)
Нет	67/109 (61%)
Пропущенные значения	191
За последние 5 лет пользовались ли вы когда-либо назальными стероидами?	
Да	19/114 (17%)
Нет	95/114 (83%)
Пропущенные значения	186
За последние 5 лет пользовались ли вы когда-либо антигистаминными таблетками, спреями для носа или глазными каплями	
Да	120/300 (40%)
Нет	180/300 (60%)

При проведении комплексного обследования в данной группе диагноз АР был верифицирован у 10,4 % участников: у 10,8 % детей, имевших

симптомы по итогам опроса и у 9,7 % подростков, не указавших на данные проявления. По данным Минздрава России, в 2008 г. общая заболеваемость АР подростков 15-17 лет составляла 0,6%; при этом, через 10 лет, в 2018 г. показатель составил 0,9%, что, несмотря на некоторый рост, свидетельствует о сохранении тенденции к гиподиагностике болезни.

По результатам проведенного клинико-эпидемиологического исследования, истинная распространенность АР (подтвержденная по результатам комплексного обследования) была примерно в 3,2 раза меньше, чем встречаемость симптомов, в 2,8 раза ниже частоты симптомов АР, отмечавшихся за последние 12 мес., о которых сообщили подростки, и в 20,8 (!) раз выше данных официальной статистики (рис. 9).

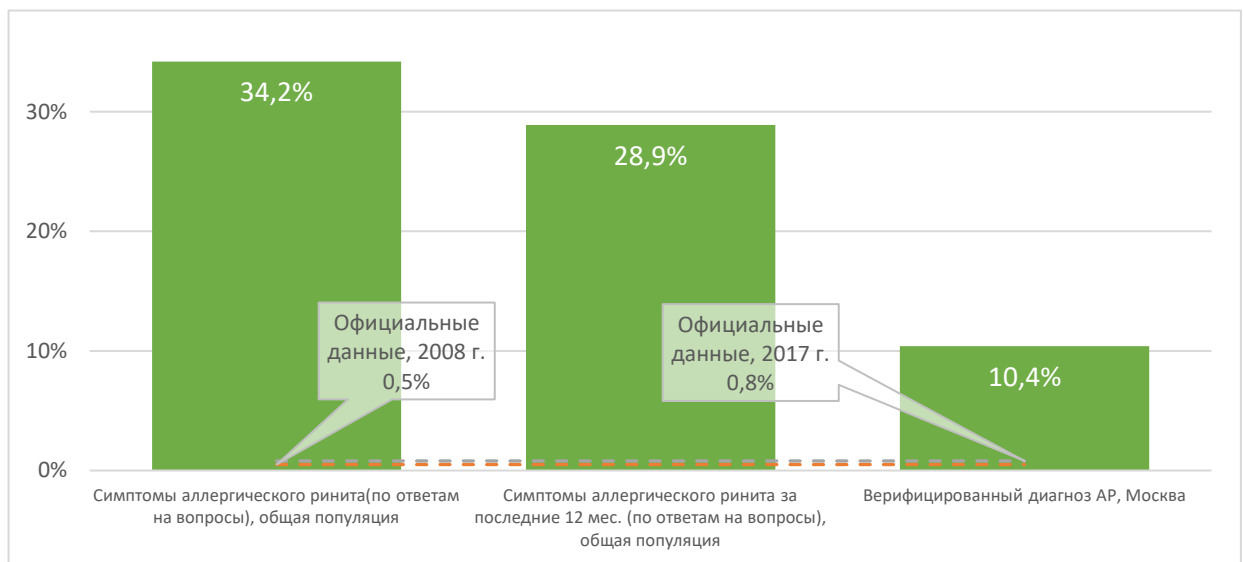


Рисунок 9. Распространенность аллергического ринита у участников исследования

3.6 Распространенность АтД в исследуемой популяции подростков

Ответ «да» на вопрос: «Была ли у Вас когда-нибудь экзема или любая кожная аллергия?», указывал на симптомы АтД у респондента в анамнезе. Наличие АтД фиксировали при положительном ответе на вопрос: «Отмечали ли Вы когда-либо зудящую сыпь, которая проходила, а затем возникала вновь на протяжении, по крайней мере, 6 месяцев?».

Доля респондентов, указавших наличие симптома «зудящая сыпь» составила 33,35% от всех подростков, включенных в исследование. При этом доля лиц женского пола как в общей популяции респондентов, так и по отдельно взятым регионам России была достоверно больше, чем доля мальчиков ($p < 0,05$) (рис. 10).

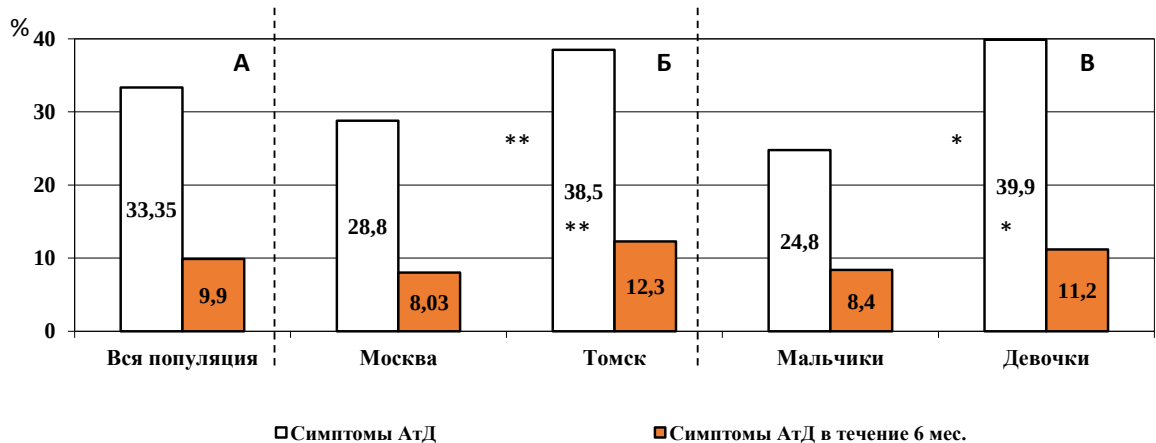


Рисунок 10. Распространенность атопического дерматита в исследуемой популяции подростков.

Примечание: А – распространенность во всей популяции, Б – распространенность в зависимости от региона проживания, В – распространенность в зависимости от пола; * $p < 0,05$ при сравнении показателя в группе мальчиков и девочек (тест χ^2); ** $p < 0,05$ при сравнении аналогичных показателей в Москве и Томске (тест χ^2)

Наиболее часто наличие симптома «зудящая сыпь» на протяжении по крайней мере, 6 мес. отмечали респонденты, включённые в исследование в Томске в сравнении с Москвой ($p = 0,001$ и $p = 0,026$, соответственно). На наличие симптома «зудящая сыпь» на протяжении по крайней мере, 6 мес. указали 9,9% всех подростков, среди них доля девочек была в 1,67 раз больше в сравнении с лицами мужского пола ($p = 0,039$). Сравнивая всех детей по данному признаку в зависимости от региона проживания можно отметить, что подростки в целом, а также мальчики в Сибири достоверно чаще имели данные симптомы ($p = 0,002$).

3.7 Анализ распространенности симптомов атопического дерматита, о которых сообщили пациенты, по данным интервьюирования и результаты комплексного обследования (подростки г. Москвы, n=300)

По результатам интервьюирования 34% респондентов сообщили, что у них когда-либо была экзема или другая кожная аллергия, 7% - отмечали когда-либо преходящую зудящую сыпь на протяжении по крайней мере 6 месяцев (табл. 14).

Таблица 14 – Распространенность симптомов АД у подростков в исследовании

Показатель	n (%)
Была ли у вас когда-либо экзема или любая кожная аллергия?	
Да	101 (34%)
Нет	195 (66%)
Пропущенные значения	4
Отмечали ли вы когда-либо преходящую зудящую сыпь на протяжении по крайней мере 6 месяцев?	
Да	21 (7%)
Нет	275 (93%)
Пропущенные значения	4
Возникала ли у вас эта зудящая сыпь в следующих участках кожи: локтевой сгиб, подколенная ямка, передняя поверхность лодыжек, под ягодицами или вокруг шеи, ушей или глаз?	n/N (%)
Да	16 / 23 (70%)
Нет	7 / 23 (30%)
Пропущенные значения	277
Появлялась ли эта зудящая сыпь на кистях?	

Да	13 / 17 (76%)
Нет	4 / 17 (24%)
Пропущенные значения	283

При этом, 47 (16%) подростков указали, что имели когда-либо реакции при употреблении определенных продуктов; из них 29 - уточнили на какие именно продукты реагировали. При оценке реакций на пищевые продукты из большой 8-ки аллергенов: реакцию на рыбу отметили 10% респондентов, по 1 человеку указали, что реагировали на молоко, яйцо, арахис, лобстера. Большинство из ответивших отмечали реакции при употреблении различных гистаминолибераторов - апельсинов (34%) и/или шоколада (21%). По 1 человеку отметили реакции на кокос, лимон, грибы, чипсы, манную кашу. По 1 человеку отметили реакции на перекрестные аллергены растительного происхождения (сливу, помидоры, киви, морковь). Большинство (71%) отмечали кожные проявления/зуд кожи, 32% - покраснение глаз, слезотечение, 26% - зуд, покалывание или отек рта/губ/глотки, 23% - затрудненное глотание, по 19% - одышку при употреблении определенных продуктов, диарею или рвоту, 13% - выделения или заложенность носа при употреблении определенных продуктов. Таким образом, среди респондентов по всей видимости чаще отмечались патологические реакции на пищевые продукты, не связанные с иммунными механизмами, чем истинная пищевая аллергия, в основе которой лежат иммунные механизмы.

При комплексном обследовании данной группы (случайно отобранных 300 подростков г. Москвы), АД был установлен у 6,9 % участников: у 11,3 % детей, ранее указавших на симптомы болезни и у 5,4 %, считавших, что они здоровы.

По официальным данным, в 2008 г. общая заболеваемость АД подростков 15-17 лет составляла 1,3%; при этом, через 10 лет, в 2018 г. показатель составил 0,9%, что свидетельствует о высокой потребности

совершенствования сбора и регистрации статистических сведений о заболеваемости АтД. Истинная распространенность атопического дерматита по данным исследования оказалась примерно в 5 раз меньше встречаемости симптомов, в 1,4 раза меньше «текущей заболеваемости», о которых сообщали подростки и при этом в 5 раз выше данных официальной статистики (рис. 11).

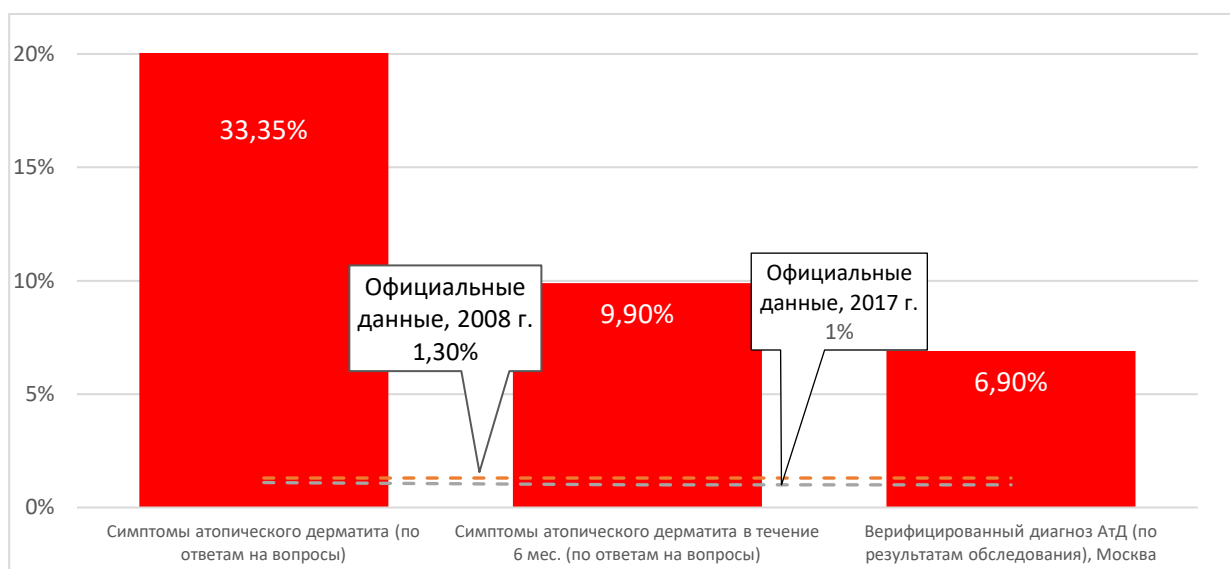


Рисунок 11. Распространенность атопического дерматита у участников исследования

3.8 Дополнительные результаты интервьюирования (подростки г. Москвы, n=300)

Интервьюирование группы случайно отобранных 300 подростков г. Москвы включало дополнительно определение качества жизни, связанного со здоровьем, с использованием стандартизованного инструмента EQ-5D (рис. 12).

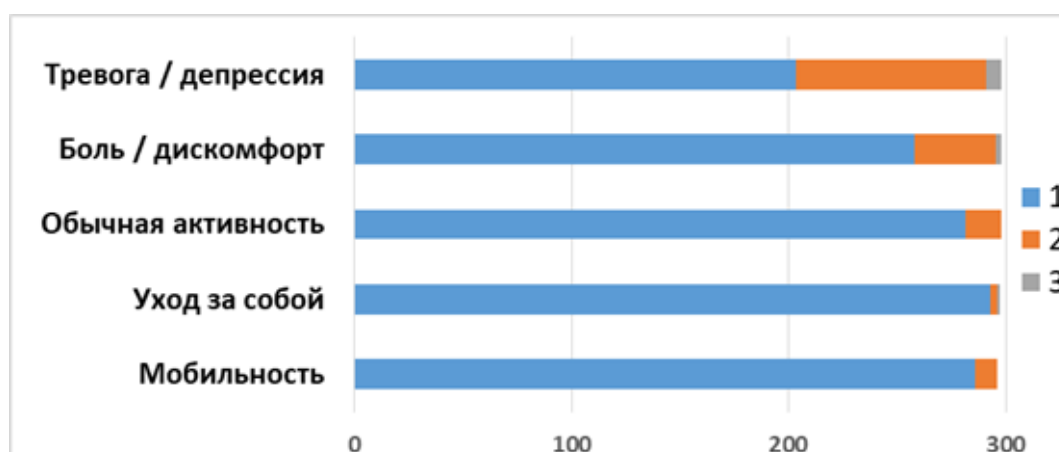


Рисунок 12. Оценка качества жизни, связанного со здоровьем, московских подростков по шкале EQ-5D (n=300). Примечание: уровень 1 – отсутствие проблем; уровень 2 – небольшие проблемы; уровень 3 – значительные проблемы.

Анализ профиля здоровья респондентов, ответивших на вопросники (n=299), показал, что у большинства подростков не было отмечено проблем (уровень 1) по следующим компонентам: мобильности (96%), уходе за собой (98%), обычной активности (94%), боли/дискомфорте (86%), тревоге/депрессии (68%). Однако, у 30% респондентов были выявлены небольшие проблемы (уровень 2), а у 2% значительные проблемы (уровень 3) при оценке компоненты тревога/депрессия. При этом девочки, значимо чаще мальчиков сообщали о наличии небольших/значительных проблем, связанных с тревогой/депрессией ($p=0,008$) (табл.15). При оценке других компонент значимой разницы в зависимости от пола выявлено не было (табл. 15).

Средняя балльная самооценка по шкале (EQ ВАШ) составила 84,8 баллов (min 15, max 100). Значимой разницы в самооценке здоровья по шкале EQ ВАШ между мальчиками и девочками выявлено не было ($p=0,062$) (табл.15, рис. 13).

В таблице 15 представлены различия самооценки здоровья подростков по всем компонентам в зависимости от пола.

Таблица 15 – Самооценка здоровья подростков в зависимости от пола

Характеристика	м, N = 83 n (%)	ж, N = 216 n (%)	p*
Мобильность			0,5
1	79,0 (95,2%)	207,0 (97,2%)	
2	4,0 (4,8%)	6,0 (2,8%)	
Уход за собой			0,068
1	80,0 (96,4%)	213,0 (99,5%)	

Характеристика	м, N = 83 n (%)	ж, N = 216 n (%)	p*
2	2,0 (2,4%)	1,0 (0,5%)	
3	1,0 (1,2%)	0,0 (0,0%)	
Обычная активность			0,8
1	79,0 (95,2%)	202,0 (94,0%)	
2	4,0 (4,8%)	13,0 (6,0%)	
Боль / дискомфорт			0,8
1	73,0 (88,0%)	185,0 (86,0%)	
2	10,0 (12,0%)	27,0 (12,6%)	
3	0,0 (0,0%)	3,0 (1,4%)	
Тревога / депрессия			0,008
1	67,0 (80,7%)	136,0 (63,3%)	
2	14,0 (16,9%)	74,0 (34,4%)	
3	2,0 (2,4%)	5,0 (2,3%)	
Характеристика	м, N = 83 Me [Q1; Q3]	ж, N = 216 Me [Q1; Q3]	p**
Самооценка здоровья по шкале EQ ВАШ	90 [80; 95]	90 [75; 95]	0,062
Примечание: * критерий Фишера, ** тест Манна-Уитни			

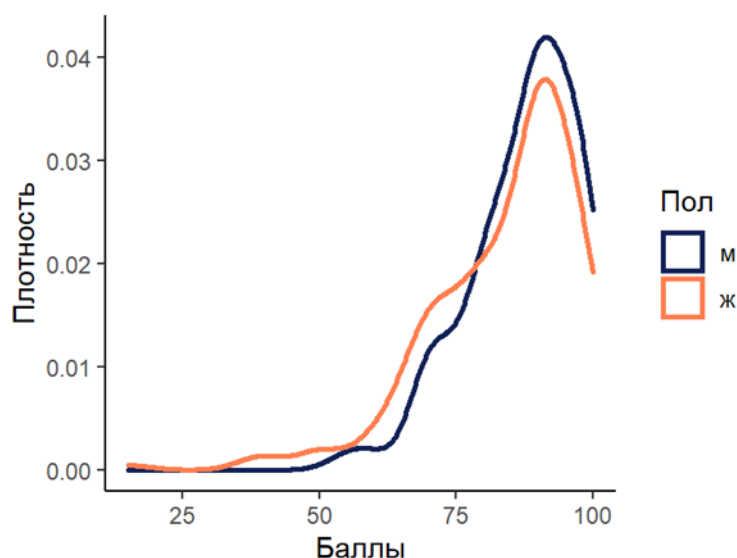


Рисунок 13. Распределение баллов самооценки здоровья по шкале EQ
ВАШ

При построении модели логистической регрессии выявлено, что шансы девочек иметь проблемы, связанные с тревогой/депрессией, были в 2,3 выше, чем у мальчиков (ОШ 2,43; 95% ДИ 1,35; 4,61, $p=0,004$) (табл. 16).

Таблица 16 – Риск иметь проблемы, связанные с тревогой/депрессией в зависимости от пола

Характеристика	N (уровень 1)	N (уровень 2/3)	ОШ	95% ДИ	p
Пол					
м	83	16	—	—	
ж	215	79	2,43	1,35; 4,61	0,004

Выявлено, что большинство детей (86%), отметивших значительные проблемы (уровень 3) при оценке компонента тревога/депрессия, имели какие-либо симптомы аллергии: 71% - проявления аллергического ринита, 43% - астмаподобные, 14% - симптомы АтД. Подростки, указавшие на наличие эпизодов затруднённого свистящего дыхания за последние 12 мес., а также с сезонными и круглогодичными проявлениями аллергического

ринита, значимо чаще имели небольшие/значительные (2/3 уровень) проблемы, связанные с тревогой/депрессией в сравнении с детьми без данных симптомов ($p=0,032$ и $p=0,024$ соответственно) (табл. 17).

Таблица 17 – Проблемы тревоги/депрессии, связанные с симптомами
АБ

	Беспокоило ли Вас затрудненное или свистящее дыхание в любое время за последние 12 мес.		p^*	Страдаете ли Вы любой аллергией со стороны носа, включая сенную лихорадку		p^*
	да	нет		да	нет	
Тревога / депрессия			0,032			0,024
Уровень 1	27 (55%)	174 (71%)		15 (50%)	178 (70%)	
Уровень 2/3	22 (45%)	72 (29%)		15 (50%)	75 (30%)	
Примечание: * тест χ^2 Пирсона						

При построении моделей логистической регрессии было выявлено, что у пациентов, положительно ответивших на вопрос «Беспокоило ли вас затрудненное или свистящее дыхание в любое время за последние 12 месяцев?», был выше риск в 1,97 раз (ОШ 1,97; 95% ДИ 1,05;3,68), на вопрос «Страдаете ли вы любой аллергией со стороны носа, включая сенную лихорадку?» - в 2,41 раз (ОШ 2,41; 95% ДИ 1,11;5,21), на вопрос «Беспокоили ли вас когда-либо чихание, выделения из носа или заложенность носа, когда у вас не было простуды или гриппа?» - в 2,88 раз (ОШ 2,88; 95% ДИ 1,72;4,85) иметь проблемы, связанные с тревогой/депрессией (табл. 18).

Таблица 18 – Риск пациентов с симптомами АБ иметь проблемы, связанные с тревогой/депрессией

Симптомы АБ	ОШ	95% ДИ	р
Беспокоило ли вас затрудненное или свистящее дыхание в любое время за последние 12 месяцев?	1,97	1,05; 3,68	0,034
Просыпались ли вы от приступа одышки в любое время за последние 12 месяцев	2,71	0,79; 9,62	0,11
Была ли у вас астма когда-либо?	1,19	0,36; 3,56	0,8
Страдаете ли вы любой аллергией со стороны носа, включая сенную лихорадку?	2,41	1,11; 5,21	0,025
Беспокоили ли вас когда-либо чихание, выделения из носа или заложенность носа, когда у вас не было простуды или гриппа?	2,88	1,72; 4,85	<0,001
Были ли у вас когда-либо экзема или любая кожная аллергия?	1,31	0,78; 2,20	0,3

Резюме

Таким образом, истинная распространенность аллергических болезней по результатам клинико-эпидемиологического исследования и проведенного комплексного обследования, существенно ниже встречаемости симптомов (для БА – в 4 раза, для АР – в 3,2 раза, для АтД – в 5 раз), меньше «текущей заболеваемости» по данным анкетирования (для БА и АтД - в 1,4 раза, для АР – в 2,8 раза), и значительно выше официальных статистических

показателей (для БА – в 2 раза, для АР – в 20,8 раз, для АТД – в 5 раз). При этом сравнение показателей официальной статистики в динамике свидетельствует, что сохраняется проблема гиподиагностики аллергических болезней, а методология сбора и регистрации официальных статистических сведений требует совершенствования.

Подростки с симптомами астмы и проявлениями аллергического ринита значимо чаще имели сниженное качество жизни, связанное со здоровьем, в том числе проблемы, обусловленные тревогой/депрессией в сравнении с детьми без данных симптомов ($p=0,032$ и $p=0,024$ соответственно)

Выявленная распространенность аллергических болезней обуславливает высокую потребность персонификации программ профилактики как дебюта проявлений, так и обострений уже сформировавшегося хронического аллергического воспаления, разработки прогностической модели реализации атопии у детей, а также совершенствования программ диагностики и ведения детей с аллергическими заболеваниями, в том числе с применением оптимальных инструментов для мониторинга состояния для улучшения качества их жизни.

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

На II этапе работы изучили роль факторов риска в развитии аллергических болезней - как генетической предрасположенности, так и внешних факторов экспосомального воздействия.

4.1 Распространенность курения, как фактора риска развития аллергических болезней и заболеваний органов дыхания, среди московских подростков

Проанализированы результаты интервьюирования 300 подростков г. Москвы, включенных в клинико-эпидемиологическое исследование I этапа, с использованием дополнительного стандартизированного вопросника. Проведена оценка наследственной предрасположенности, распространенности активного и пассивного курения, наличия животных в доме, места проживания респондентов и других элементов экспосомы как факторов риска развития АБ и заболеваний органов дыхания.

Активное и пассивное курение детей оценивалось по их ответам на вопросник. Проводился анализ моделей курения и связи с вышеуказанными состояниями здоровья, изучались первоначальные попытки участников прекратить их привычку к курению. Подростков спрашивали курят ли они обычно, и тем, кто дал утвердительные ответы, было предложено уточнить количество сигарет, которые они курили в день. Детей спрашивали также, сколько членов их семьи курят, количество дней в течение месяца, когда они обычно вдыхают табачный дым от людей, которые курят. Проверялись все источники табачного дыма, а также связь между астмой и воздействием табачного дыма из окружающей среды на детей. Оценивалась распространенность курения среди родителей, связь их курения с наличием аллергических заболеваний и заболеваний органов дыхания среди детей. Были собраны данные относительно воздействия материнского и отцовского курения на детей до рождения и в раннем возрасте.

75 (25,3%) ответивших респондентов, заявили, что они когда-либо курили в течение года (это означало 20 пачек сигарет или 360 г табака в течение жизни или, по крайней мере, по одной сигарете в день или одной сигаре в неделю в течение одного года) (табл. 19).

Таблица 19 – Распространенность курения по результатам интервьюирования подростков

Показатель	n (%)
Вы когда-нибудь курили в течение года?	
Да	75 (25%)
Нет	221 (75%)
Пропущенные значения	4
Вы сейчас курите (в течение одного месяца)?	
Да	51 (68%)
Нет	24 (32%)
Пропущенные значения	225
Вы бросили курить или стали меньше курить?	
Да	38 (55%)
Нет	31 (45%)
Пропущенные значения	231
Сколько вы сейчас в среднем курите?	Все респонденты
Число сигарет в день	
N	52
Медиана [Q1; Q3]	10,0 [4,0; 15,0]
Диапазон	1,0, 20,0

Пропущенные значения	248
Число сигарилл в день	
N	17
Медиана [Q1; Q3]	0,00 [0,00; 0,00]
Диапазон	0,00, 20,00
Пропущенные значения	283
Количество сигар в неделю	
N	17
Медиана [Q1; Q3]	0,00 [0,00, 0,00]
Диапазон	0,00, 2,00
Пропущенные значения	283
Табака для трубки унций в неделю ### унции	
N	15
Медиана [Q1; Q3]	0 [0; 0]
Диапазон	0; 90
Пропущенные значения	285
Табака для трубки грамм в неделю ### граммы	
N	13
Медиана [Q1; Q3]	0,00 [0,00; 0,00]
Диапазон	0,00; 3,00
Пропущенные значения	287
До того, как вы бросили или стали меньше курить, сколько вы в среднем курили?	Все респонденты
Число сигарет в день	

N	36
Медиана [Q1; Q3]	10,0 [7,8, 15,0]
Диапазон	1,0; 30,0
Пропущенные значения	264
Число сигарилл в день	
N	14
Медиана [Q1; Q3]	0,00 [0,00; 0;00]
Диапазон	0,00; 0,00
Пропущенные значения	286
Количество сигар в неделю	
N	14
Медиана [Q1; Q3]	0,00 [0,00; 0,00]
Диапазон	0,00; 2,00
Пропущенные значения	286
Табака для трубки унций в неделю ##унции	
N	14
Медиана [Q1; Q3]	0,00 [0,00; 0,00]
Диапазон	0,00; 0,00
Пропущенные значения	286
Табака для трубки грамм в неделю ### граммы	
N	12
Медиана [Q1; Q3]	0,00 [0,00; 0,00]
Диапазон	0,00; 0,00

Пропущенные значения	288
----------------------	-----

При этом большинство начали курить в возрасте 16 лет (средний возраст начала курения - $15,35 \pm 1,7$ лет). Среди подтвердивших факт курения в течение месяца до анкетирования, 68% употребляли 10,0 [4,0, 15,0] сигарет в день. Из респондентов, которые курили ранее, 55% сообщили, что прекратили или стали курить реже, большинство – к возрасту 18 лет.

4.2 Связь между статусом курения и распространенностью АБ

При проведении статистического анализа значимой связи между статусом курения участников исследования и наличием симптомов астмы ($p=0,152$), симптомов АР ($p=0,908$), симптомов АтД ($p=0,922$) выявлено не было (табл.20).

Таблица 20 – Влияние курения участников исследования на наличие симптомов АБ

			Активное курение	
Показатель	Все пациенты, n (%)	Да, N = 75, n (%)	Нет, N = 221, n (%)	p*
Симптомы астмы	91 (31%)	28 (37%)	63 (29%)	0,152
Симптомы аллергического ринита	101 (34%)	26 (35%)	75 (34%)	0,908
Симптомы атопического дерматита	104 (35%)	26 (35%)	78 (35%)	0,922

Примечание: *тест χ^2 Пирсона

Также не было отмечено значимой связи с симптомами АБ у участников, подвергавшихся воздействию пассивного курения (табл. 21).

Таблица 21 – Влияние пассивного курения на наличие симптомов АБ

			Пассивное курение	
Показатель	Все пациенты ¹	Да, N = 78 ¹	Нет, N = 212 ¹	p*
Симптомы астмы	88 (30%)	30 (38%)	58 (27%)	0,068
Симптомы аллергического ринита	98 (34%)	30 (38%)	68 (32%)	0,308
Симптомы атопического дерматита	103 (36%)	32 (41%)	71 (33%)	0,234

Примечание: *тест χ^2 Пирсона

Анализ пассивного курения участников исследования.

Большинство из ответивших респондентов (83,9%) отметили, что когда-либо подвергались воздействию пассивного курения. Однако в течение последних 12 месяцев только 27% респондентов подвергались регулярному воздействию табачного дыма, медиана количества регулярно куривших в их семье составила 1,00 [1,00; 2,00] человек. Большинство респондентов (68 (87,2%)) не сталкивались с людьми, регулярно курящими в помещении, где они находились. Медиана количества часов, когда подростки подвергались воздействию табачного дыма, составила 3,0 [1,0; 5,0] (табл. 22).

Таблица 22 – Распространенность пассивного курения по результатам интервьюирования подростков

Показатель	n / N (%)
Регулярно подвергались воздействию табачного дыма в течение последних 12 месяцев	
Нет	212 / 290 (73%)
Да	78 / 290 (27%)

Показатель	n / N (%)
Пропущенные значения	10
Сколько человек в вашей семье регулярно курят?	
N	78
Медиана (Q1; Q3)	1,0 [1,0; 2,0]
Диапазон	0,0; 10,0
Пропущенные значения	219
Регулярно ли курят в помещении, где вы находитесь?	
Нет	68 / 78 (87%)
Да	10 / 78 (13%)
Пропущенные значения	219
Сколько часов в день вы подвергаетесь воздействию табачного дыма других людей	
N	70
Медиана (Q1; Q3)	3,0 [1,0; 5,0]
Диапазон	0,0; 20,0
Пропущенные значения	227
Дома	
N	33
Медиана (Q1; Q3)	1,0 [0,0; 3,0]
Диапазон	0,0; 10,0
Пропущенные значения	264
На рабочем месте	
N	30

Показатель	n / N (%)
Медиана (Q1; Q3)	1,0 [0,0; 4,0]
Диапазон	0,0; 10,0
Пропущенные значения	267
В барах, ресторанах, кинотеатрах и подобных социальных заведениях	
N	32
Медиана (Q1; Q3)	1,0 [1,0; 2,0]
Диапазон	0,0, 6,0
Пропущенные значения	265
В другом месте	
N	36
Медиана (Q1; Q3)	1,5 [0,0; 2,0]
Диапазон	0,0; 10,0
Пропущенные значения	261

Курение родителей участников исследования.

Согласно ответам, больше респондентов (34%) имели отцов, чем матерей (7,9%), регулярно куривших в течение их детства/до их рождения. Значимой связи между статусом курения родителей участников исследования и наличием АБ выявлено не было (табл. 23).

Таблица 23 – Курение родителей участников исследования и
аллергические болезни

			отец курил	
Показатель	Все пациенты, n / N (%)	нет, N = 158, n / N (%)	да, N = 102, n / N (%)	p*

симптомы астмы	79 / 259 (31%)	43 / 158 (27%)	36 / 101 (36%)	0,151
Пропущенные значения	1	0	1	
симптомы аллергического ринита	92 / 259 (36%)	61 / 158 (39%)	31 / 101 (31%)	0,194
Пропущенные значения	1	0	1	
симптомы атопического дерматита	90 / 259 (35%)	53 / 158 (34%)	37 / 101 (37%)	0,611
Пропущенные значения	1	0	1	
			мать курила	
Показатель	Все пациенты, n / N (%)	нет, N = 256, n / N (%)	да, N = 23, n / N (%)	p*
симптомы астмы	84 / 278 (30%)	77 / 256 (30%)	7 / 22 (32%)	0,865
Пропущенные значения	1	0	1	
симптомы аллергического ринита	97 / 278 (35%)	91 / 256 (36%)	6 / 22 (27%)	0,435
Пропущенные значения	1	0	1	
наличие атопического дерматита	97 / 278 (35%)	87 / 256 (34%)	10 / 22 (45%)	0,279
Пропущенные значения	1	0	1	

Примечание. * тест χ^2 Пирсона

При проведении статистического анализа значимой связи между курением отца в детстве участников исследования и их госпитализацией по поводу заболевания легких выявлено не было ($p=0,7$). При этом, была выявлена значимая связь курения матери участников исследования, когда они были детьми/до их рождения и их госпитализацией по поводу заболевания легких, в том числе бронхиальной обструкции, в возрасте до 2-х лет (ОШ 7,46; 95% ДИ 1,75 – 29,1; $p=0,004$) (табл. 24).

Таблица 24 – Риск госпитализации по поводу заболевания легких

Госпитализации в возрасте до 2-х лет из-за болезни легких	ОШ	95% ДИ	р
Вероятный фактор риска			
Курение отца в детстве/до рождения респондентов	1,32	0,34; 5,04	0,7
Курение матери в детстве/до рождения респондентов	7,46	1,75; 29,1	0,004

4.3 Определение предикторов развития аллергических болезней у детей

Для выявления взаимосвязи наследственной предрасположенности, а также воздействия внешних факторов экспозомы с развитием симптомов БА были построены модели логистической регрессии. Учитывался возраст матери при рождении ребенка, отягощенность наследственности по БА со стороны матери, отца, братьев и сестер. Проанализирована роль следующих воздействий окружающей среды в развитии симптомов БА: активное и пассивное курение, регулярный сон со старшими детьми до возраста 5 лет, посещение детского учреждения до возраста 5 лет, наличие тяжелых инфекций дыхательных путей до возраста 5 лет, наличие животных (кошки и/или собаки) в доме в течение первого года жизни, возрасте от 1 до 4 лет, от 5 до 15 лет, основное место проживания до возраста 5 лет (ферма, деревня, небольшой город, пригород, центр города), частота проезжающих мимо дома машин, грузовиков и автобусов. Для оценки качества модели использовался информационный критерий AIC или Akaike (чем меньше значение, тем выше качество модели). Значение информационного критерия AIC для прогностической модели развития симптомов БА составило 358,9 (рис. 14).

$$\text{logit}(\text{симптомы астмы} = 1) = \log \left(\frac{\text{Pr}(\text{симптомы астмы} = 1)}{1 - \text{Pr}(\text{симптомы астмы} = 1)} \right) = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3)}}, \text{ где}$$

$$\beta_0 + \beta_1 x + \beta_2 x + \beta_3 x =$$

$$-1.6258 + 1.2043 * \text{АтД/АР/поллиноз у матери} + 1.5172 * \text{БА у отца}$$

$$+ 1.5172 * \text{посещение детского сада до 5 лет}$$

Рисунок 14. Формула модели логистической регрессии для прогнозирования развития симптомов БА.

Примечание: Результат выражения — это вероятность развития симптомов заболевания, при заданных значениях предикторов x_1, x_2, x_3 ; $\beta_0, \beta_1, \beta_2, \beta_3$ - коэффициенты регрессии; x_1, x_2, x_3 - значения соответствующих предикторов.

Для понимания влияния изменения предиктора на шансы результата ниже приведены ОШ развития симптомов БА в зависимости от факторов (экспоненты коэффициентов модели логистической регрессии).

Было выявлено, что риск развития симптомов БА повышается в 4,6 раз – при наличии БА у отца (ОШ 4.56, 95% ДИ 1,16; 22,3, $p=0,037$), в 3,3 раза – при наличии АтД/АР/поллиноза у матери (ОШ 3,33, 95% ДИ 1,56; 7,25, $p=0,002$), в 1,5 раза – при посещении детского учреждения до возраста 5 лет (ОШ 1,51, 95% ДИ 1,04; 2,19, $p=0,029$) (табл. 25, рис. 15).

Таблица 25 – Предикторы развития симптомов БА

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
АтД/АР/поллиноз у матери	3,33	1,56; 7,25	0,002
БА у отца	4,56	1,16; 22,3	0,037
Посещал детское учреждения до возраста 5 лет	1,51	1,04; 2,19	0,029

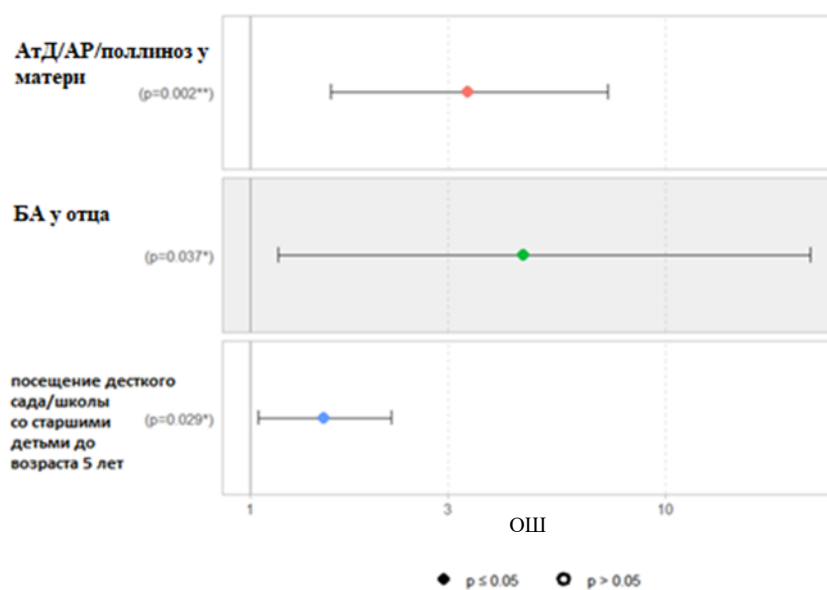


Рисунок 15. Предикторы развития симптомов БА

В ходе работы были выявлены предикторы развития симптомов аллергического ринита, построена модель логистической регрессии. Информационный критерий AIC для модели прогнозирования развития симптомов АР составил 362,6 (рис. 16).

$$\text{logit}(\text{симптомы АР} = 1) = \log \left(\frac{\text{Pr}(\text{симптомы АР} = 1)}{1 - \text{Pr}(\text{симптомы АР} = 1)} \right) = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \beta_4 x_4)}}, \text{ где}$$

$$\beta_0 + \beta_1 x + \beta_2 x + \beta_3 x + \beta_4 x =$$

$$-1.86105 + 0.03266 * \text{возраст матери} + 0.81583 * \text{АтД/АР/поллиноз у матери}$$

$$+ 0.57495 * \text{проживание в центре города до 5 лет}$$

$$+ 2.17551 * \text{инфекции дыхательных путей до 5 лет}$$

Рисунок 16. Формула модели логистической регрессии для прогнозирования развития симптомов АР.

Примечание: Результат выражения — это вероятность развития симптомов заболевания, при заданных значениях предикторов x_1, x_2, x_3, x_4 ; $\beta_0, \beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4$ - коэффициенты регрессии; x_1, x_2, x_3, x_4 - значения соответствующих предикторов.

Для понимания влияния изменения предиктора на шансы результата ниже приведены ОШ развития симптомов АБ в зависимости от факторов (экспоненты коэффициентов модели логистической регрессии) (табл. 26, рис. 17). Предикторами развития симптомов АР были - наличие АтД/АР/поллиноза у матери (ОШ 2,26; 95% ДИ 1,05; 4,89; $p=0,036$), проживание в центре города до возраста 5 лет (ОШ 1,78, 95% ДТ 1,05; 3,01, $p=0,032$) и тяжелые инфекции дыхательных путей до возраста 5 лет (ОШ 8,81, 95% ДТ 2,14; 59,6, $p=0,007$).

Таблица 26 – Предикторы развития симптомов аллергического ринита

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
Возраст матери	1,03	1,00; 1,07	0,053
АтД/АР/поллиноз у матери	2,26	1,05; 4,89	0,036
Проживание в центре города до возраста 5 лет	1,78	1.05; 3.01	0,032
Тяжелые инфекции дыхательных путей до 5 лет	8,81	2,14; 59,6	0,007

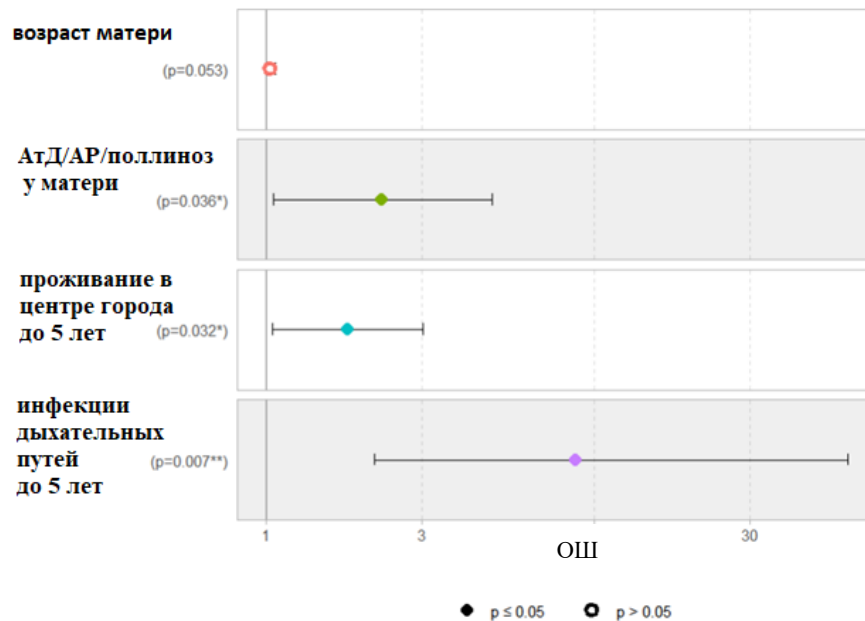


Рисунок 17. Предикторы развития симптомов АР

В ходе работы были выявлены предикторы развития симптомов атопического дерматита, построена модель логистической регрессии. Информационный критерий AIC для модели прогнозирования развития симптомов АтД составил 359,5 (рис. 18).

$$\text{logit}(\text{симптомы АтД} = 1) = \log \left(\frac{\text{Pr}(\text{симптомы АтД} = 1)}{1 - \text{Pr}(\text{симптомы АтД} = 1)} \right) = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \beta_4 x_4)}}, \text{ где}$$

$$\beta_0 + \beta_1 x + \beta_2 x + \beta_3 x + \beta_4 x =$$

$$-2.18943 + 0.05273 * \text{возраст матери} + 1.09214 * \text{АтД/АР/поллиноз у матери}$$

$$+ 2.02744 * \text{БА у отца} + 1.45196 * \text{инфекции дыхательных путей до 5 лет}$$

Рисунок 18. Формула модели логистической регрессии для симптомов АтД. Примечание: результат выражения — это вероятность развития симптомов заболевания, при заданных значениях предикторов x_1, x_2, x_3, x_4 ; $\beta_0, \beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4$ - коэффициенты регрессии; x_1, x_2, x_3, x_4 - значения соответствующих предикторов.

Для понимания влияния изменения предиктора на шансы результата ниже приведены ОШ развития симптомов АБ в зависимости от факторов (экспоненты коэффициентов модели логистической регрессии). На риск развития симптомов АтД значимо влияли возраст матери (ОШ 1,05, 95%ДИ 1,02; 1,09, $p=0,004$), наличие АтД/АР/поллиноза у матери (ОШ 2,98, 95%ДИ

1,36; 6,73, $p=0,007$), наличие БА у отца (ОШ 7,59, 95%ДИ 1,61; 56,4, $p=0,019$) и перенесённые тяжёлые инфекции дыхательных путей до возраста 5 лет (ОШ 4,27, 95%ДИ 1,12; 20,7, $p=0,044$) (табл. 27, рис. 19).

Таблица 27 –Предикторы развития симптомов атопического дерматита

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
Возраст матери	1,05	1,02; 1,09	0,004
АтД/АР/поллиноз у матери	2,98	1,36; 6,73	0,007
БА у отца	7,59	1,61; 56,4	0,019
Инфекции дыхательных путей до 5 лет	4,27	1,12; 20,7	0,044

Дети, у которых в доме была собака в возрастные периоды от 1 до 4 лет и с 5 до 15 лет, чаще имели симптомы атопического дерматита ($p=0,029$, $p=0,005$), аналогичная ситуация отмечалась при наличии кошки в доме на первом году жизни ($p=0,049$), в возрасте от 1 до 4 лет ($p=0,007$) и в возрасте от 5 до 15 лет ($<0,001$) (табл. 28).

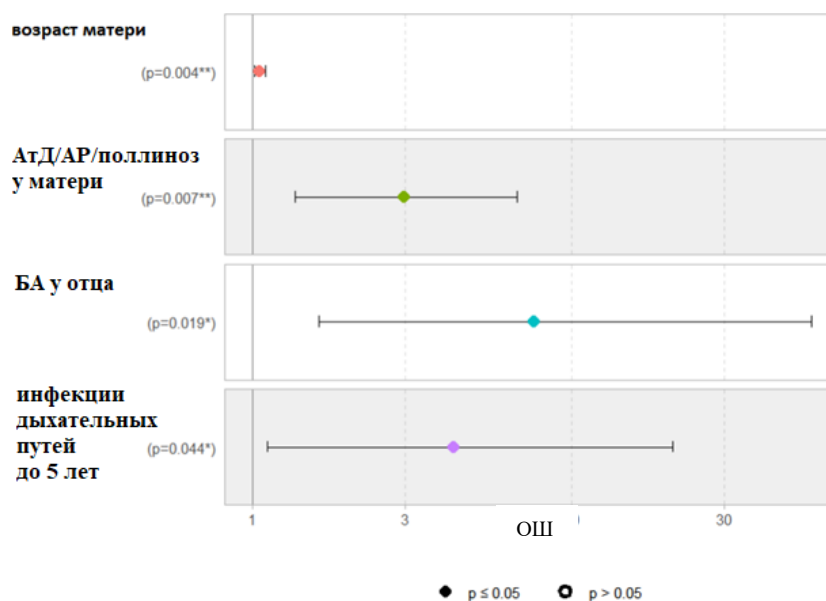


Рисунок 19. Предикторы развития симптомов АтД

Таблица 28 – Частота развития симптомов АтД у пациентов при наличии животных в доме

Показатель	Все пациенты, n / N (%)	Отсутствие симптомов, N = 193, n / N (%)	Симптомы АтД, N = 107, n / N (%)	p*
Собака в доме в течение первого года жизни				0,068
Нет	203 / 288 (70%)	139 / 188 (74%)	64 / 100 (64%)	
Да	81 / 288 (28%)	48 / 188 (26%)	33 / 100 (33%)	
Не знаю	4 / 288 (1.4%)	1 / 188 (0.5%)	3 / 100 (3.0%)	
Пропущенные значения	15	5	7	
Собака в доме в возрасте от 1 до 4 лет				0,029
Нет	206 / 265 (78%)	143 / 173 (83%)	63 / 92 (68%)	
Да	50 / 265 (19%)	25 / 173 (14%)	25 / 92 (27%)	
Не знаю	9 / 265 (3,4%)	5 / 173 (2,9%)	4 / 92 (4.3%)	
Пропущенные значения	38	20	15	
Собака в доме в возрасте от 5 до 15 лет				0,005
Нет	185 / 266 (70%)	130 / 173 (75%)	55 / 93 (59%)	
Да	79 / 266 (30%)	43 / 173 (25%)	36 / 93 (39%)	
Не знаю	2 / 266 (0.8%)	0 / 173 (0%)	2 / 93 (2.2%)	
Пропущенные значения	37	20	14	
Кошка в доме в течение первого года жизни				0,049

Нет	145 / 284 (51%)	104 / 188 (55%)	41 / 96 (43%)	
Да	133 / 284 (47%)	82 / 188 (44%)	51 / 96 (53%)	
Не знаю	6 / 284 (2,1%)	2 / 188 (1,1%)	4 / 96 (4,2%)	
Пропущенные значения	19	5	11	
Кошка в доме в возрасте от 1 до 4 лет				0,007
Нет	171 / 266 (64%)	124 / 175 (71%)	47 / 91 (52%)	
Да	85 / 266 (32%)	46 / 175 (26%)	39 / 91 (43%)	
Не знаю	10 / 266 (3,8%)	5 / 175 (2,9%)	5 / 91 (5,5%)	
Пропущенные значения	37	18	16	
Кошка в доме в возрасте от 5 до 15 лет				<0,001
Да	136 / 269 (51%)	76 / 174 (44%)	60 / 95 (63%)	
Нет	131 / 269 (49%)	98 / 174 (56%)	33 / 95 (35%)	
Не знаю	2 / 269 (0,7%)	0 / 174 (0%)	2 / 95 (2,1%)	
Пропущенные значения	34	19	12	

Примечание: * точный тест Фишера; тест χ^2 Пирсона

Резюме

Таким образом, с помощью стандартизированной методологии, были получены данные о влиянии наследственной предрасположенности к аллергии в сочетании с воздействием внешних факторов экспозома (инфекции дыхательных путей, проживание в центре города, наличие

животных в доме, курение) на развитие АБ и заболеваний органов дыхания у детей.

В ходе работы подтверждена роль такого модифицируемого фактора экспосомы как курение, в повышении риска госпитализации детей в возрасте до двух лет по причине заболевания легких, включая эпизоды бронхиальной обструкции, обусловленные астмой, что подчеркивает важность разработки эффективных программ по прекращению курения для подростков – будущих родителей. В России запрещена продажа и использование сигарет / любых никотинсодержащих продуктов, похожих на сигареты, для лиц моложе 18 лет, однако табак по-прежнему доступен, и подростки продолжают курить. Дальнейшие усилия должны быть направлены на поощрение прекращения курения особенно среди подростков, пациентов, страдающих астмой и другими заболеваниями органов дыхания и сердечно-сосудистой системы, которые продолжают курить, а также беременных женщин и матерей, защиту людей, которые не курят, но подвергаются воздействию вторичного табачного дыма, на разработку стратегий предотвращения употребления табака среди детей до 11 лет и старше. Осуществление мер по защите детей от доступа к табаку вблизи школ, строгое регулирование маркетинга и продаж, а также высокий уровень цен на табачные изделия должны дополнять эти усилия.

Установлены предикторы развития симптомов атопического дерматита, бронхиальной астмы и аллергического ринита. Выявлена связь наличия животных в доме детей с их раннего возраста и симптомов АД.

4.4 Определение факторов риска формирования поллиноза у детей, проживающих в средней полосе РФ

Далее, для уточнения характеристик уже сформированного клинико-иммуногенетического профиля ребенка с аллергией были изучены данные детей с сезонными аллергическими проявлениями – наиболее частым фенотипом аллергии. Оценены данные молекулярно-генетического

тестирования и клинико-инструментального, лабораторного обследования 131 пациента с поллинозом и сопутствующими аллергическими болезнями, проживающего в средней полосе Российской Федерации в сравнении с 78 пациентами из группы контроля.

С целью определения пациентов из группы риска по формированию поллиноза были исследованы аллели и генотипы полиморфных маркеров генов-кандидатов, вовлеченных в атопический иммунный ответ, кодирующих белки цитокинов - IL13 (rs1800925, rs20541), IL4 (rs2243250), рецептора IL4RA (rs1805010, rs1805015, rs1801275, rs8832) у пациентов основной группы с поллинозом (n=131) и у детей из группы контроля (n=78), не страдающими аллергическими болезнями, без отягощенного наследственного анамнеза по аллергии.

Большинство детей с поллинозом (85%) имели отягощенный наследственный анамнез по аллергическим болезням. У 58% пациентов анамнез был отягощен по линии какого-либо родителя (у 33% - по линии матери, у 25% - по линии отца), у 21% пациентов анамнез был отягощен как по линии отца, так и по линии матери, у 23% - по второй линии родства. Половина пациентов (52%) имела отягощенный наследственный анамнез по поллинозу (табл. 29). В группу контроля были включены пациенты без известного отягощенного анамнеза по аллергическим болезням.

Таблица 29 – Отягощенность наследственного аллергологического анамнеза у пациентов с поллинозом

Показатель	Все пациенты, N=131 n / N (%)	Девочки, N = 48 n / N (%)	Мальчики, N = 83 n / N (%)	p*
Наследственность по аллергии				0,312
Да	112 / 131 (85%)	43 / 48 (90%)	69 / 83 (83%)	
Нет	19 / 131 (15%)	5 / 48 (10%)	14 / 83 (17%)	

Наследственность по поллинозу				0,411
Да	67 / 130 (52%)	27 / 48 (56%)	40 / 82 (49%)	
Нет	63 / 130 (48%)	21 / 48 (44%)	42 / 82 (51%)	
Пропущенные значения	1	0	1	
Наследственность по аллергии по линии обоих родителей				0,732
Нет	103 / 130 (79%)	38 / 47 (81%)	65 / 83 (78%)	
Да	27 / 130 (21%)	9 / 47 (19%)	18 / 83 (22%)	
Пропущенные значения	1	1	0	
Наследственность по аллергии у одного родителя				0,068
не отягощена	54 / 126 (43%)	16 / 48 (33%)	38 / 78 (49%)	
по линии матери	41 / 126 (33%)	15 / 48 (31%)	26 / 78 (33%)	
по линии отца	31 / 126 (25%)	17 / 48 (35%)	14 / 78 (18%)	
Пропущенные значения	5	0	5	
Наследственность по второй линии родства				0,172
не отягощена	100 / 130 (77%)	33 / 47 (70%)	67 / 83 (81%)	
отягощена	30 / 130 (23%)	14 / 47 (30%)	16 / 83 (19%)	
Пропущенные значения	1	1	0	

Примечание: * тест Манна-Уитни; тест χ^2 Пирсона

В основной группе (n=131) в исследование было включено 83 (63%) мальчика и 48 (37%) девочек, в контрольной группе (n=78) – 44 (56%) мальчика и 34 (44%) девочки. Медиана возраста детей с поллинозом составила 10,5 лет [7,7; 14,4], различия медиан возраста мальчиков и девочек были не значимы (p=0,463). Медиана возраста детей контрольной группы составила 9,5 [6,3;13,2] лет. Клиническая характеристика пациентов основной группы представлена в таблице 30. Патологическое течение беременности отмечено у 34% матерей, чаще всего участники исследования рождались в марте (20 (17%) пациентов). На грудном вскармливании на первом году жизни, медиана продолжительности которого составила 6 [3, 12] месяцев, находились 85% пациентов основной группы. АД в раннем возрасте имели 64% детей с поллинозом. Медиана возраста дебюта симптомов поллиноза у пациентов составила 4,00 (3,00, 6,00; мин. – 1, макс. – 15) года. Половина пациентов основной группы имели дома животных и /или ковры.

Таблица 30 – Клиническая характеристика пациентов основной группы

Показатель	Все пациенты, N=131 n / N (%)	Девочки, N = 48 n / N (%)	Мальчики, N = 83, n / N (%)	p*
Возраст, медиана (Q1; Q3)	10,5 [7,7;14,4]	9,8 [7,8; 13,9]	10,8 [7,7; 15,3]	0,463
Диапазон	3,3;17,9	4,2; 17,7	3,3; 17,9	
Грудное вскармливание, мес.				0,311
N	85	33	52	
Медиана (Q1; Q3)	6 [3; 12]	6 [3; 18]	6 [3; 11]	
Диапазон	0; 36	0; 36	0; 24	
Пропущенные значения	46	15	31	
Возраст дебюта				0,481

поллиноза				
N	118	44	74	
Медиана (Q1; Q3)	4,00 [3,00; 6,00]	4,50 [3,00, 6,25]	4,00 [3,00, 5,75]	
Диапазон	1,00, 15,00	1.50, 13.00	1,00, 15.00	
Пропущенные значения	13	4	9	
Течение беременности				0,734
без патологии	69 / 104 (66%)	26 / 38 (68%)	43 / 66 (65%)	
с патологией	35 / 104 (34%)	12 / 38 (32%)	23 / 66 (35%)	
Пропущенные значения	27	10	17	
Атопический дерматит в раннем возрасте				0,501
Да	84 / 131 (64%)	29 / 48 (60%)	55 / 83 (66%)	
Нет	47 / 131 (36%)	19 / 48 (40%)	28 / 83 (34%)	
Элиминационный режим				0,784
Соблюден	54 / 107 (50%)	19 / 39 (49%)	35 / 68 (51%)	
есть животные и/или ковры	53 / 107 (50%)	20 / 39 (51%)	33 / 68 (49%)	
Пропущенные значения	24	9	15	

Примечание: * тест Манна-Уитни; тест χ^2 Пирсона

Чаще всего пациенты с поллинозом (17% случаев) были рождены в марте (рис. 20).

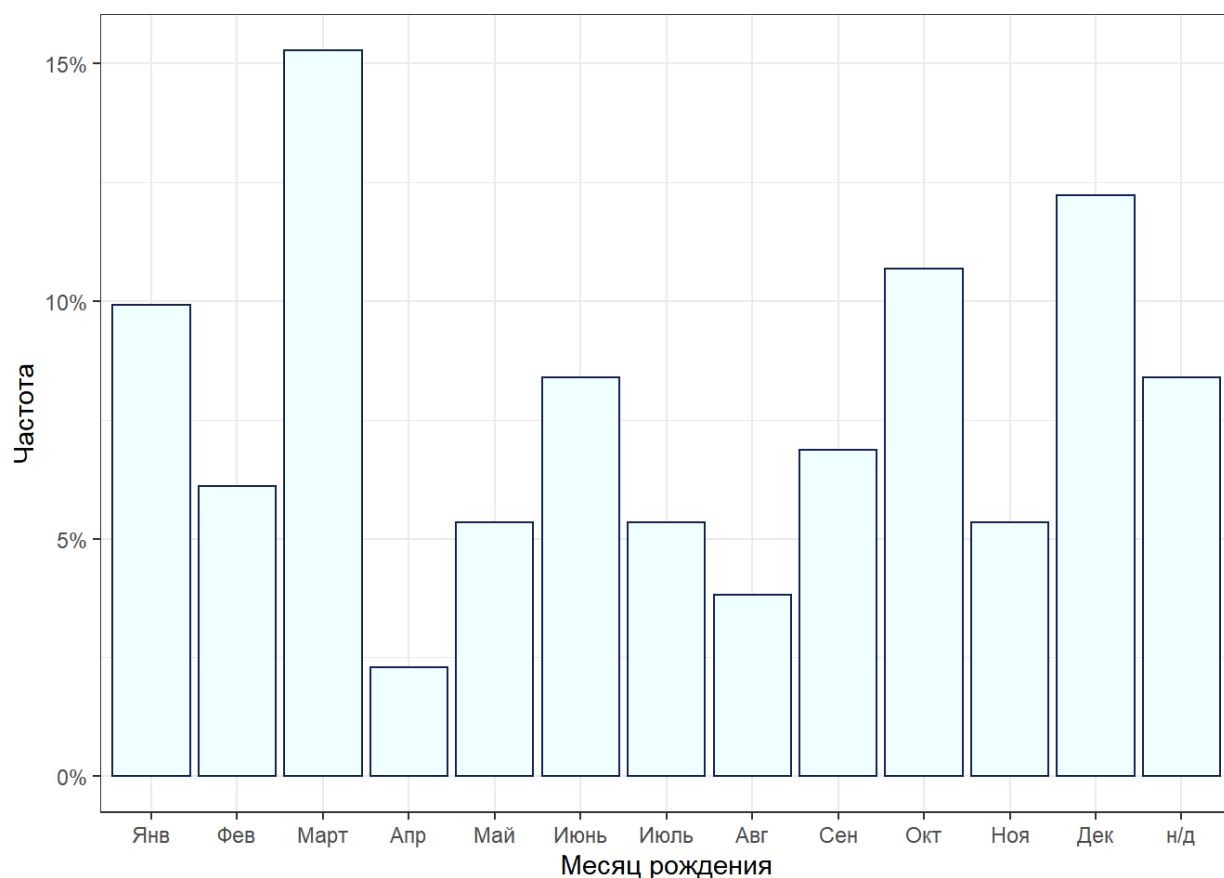


Рисунок 20. Месяц рождения пациентов с поллинозом

Диагноз: «Поллиноз» выставлялся при наличии у детей сезонных проявлений риноконъюнктивального синдрома (ркс) и/или бронхообструкции в весенний и/или летний период и сенсibilизацией к пыльце растений (деревья и/или травы) по результатам кожного тестирования и/или определения в крови специфических IgE. У большинства пациентов симптомы поллиноза отмечались в мае (89%) и в апреле (86%). Чаще всего (у 59 (45%) пациентов), симптомы поллиноза отмечались как в апреле, так и в мае (рис. 21).

85% пациентов имели сопутствующий аллергический круглогодичный ринит (КАР), 58% - бронхиальную астму, большинство (70%) легкого течения, 25% - атопический дерматит, значимой разницы в распространенности болезней между мальчиками и девочками выявлено не было ($p > 0,05$) (табл. 31).

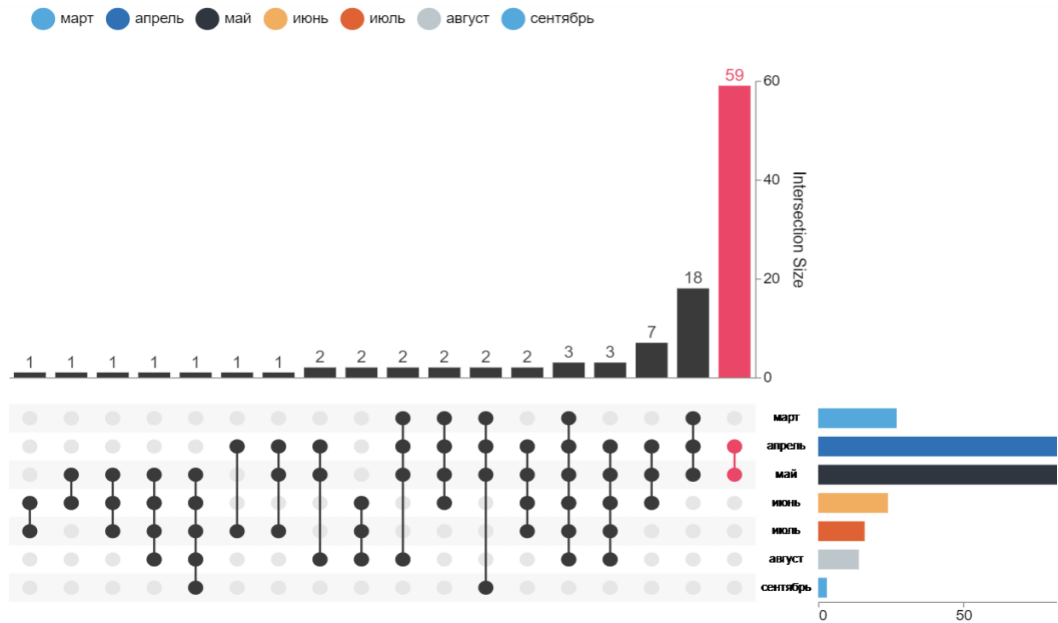


Рисунок 21. Период возникновения симптомов поллиноза

Таблица 31 – Распространенность сопутствующих заболеваний у участников исследования

Показатель	Все пациенты, n / N (%)	Девочки, N = 48, n / N (%)	Мальчики, N = 83, n / N (%)	p*
Круглогодичный аллергический ринит				0,294
Да	112 / 131 (85%)	39 / 48 (81%)	73 / 83 (88%)	
Нет	19 / 131 (15%)	9 / 48 (19%)	10 / 83 (12%)	
АтД				0,197
Нет	98 / 131 (75%)	39 / 48 (81%)	59 / 83 (71%)	
Да	33 / 131 (25%)	9 / 48 (19%)	24 / 83 (29%)	
БА				0,497

Да	76 / 131 (58%)	26 / 48 (54%)	50 / 83 (60%)	
Нет	55 / 131 (42%)	22 / 48 (46%)	33 / 83 (40%)	
Течение бронхиальной астмы				0,657
легкое	53 / 76 (70%)	19 / 26 (73%)	34 / 50 (68%)	
среднетяжелое	10 / 76 (13%)	2 / 26 (7,7%)	8 / 50 (16%)	
тяжелое течения	13 / 76 (17%)	5 / 26 (19%)	8 / 50 (16%)	
Нет БА	55	22	33	
Сезонный аллергический конъюнктивит				0,984
Да	112 / 131 (85%)	41 / 48 (85%)	71 / 83 (86%)	
Нет	19 / 131 (15%)	7 / 48 (15%)	12 / 83 (14%)	
Сезонная бронхиальная астма				0,524
Да	97 / 131 (74%)	34 / 48 (71%)	63 / 83 (76%)	
Нет	34 / 131 (26%)	14 / 48 (29%)	20 / 83 (24%)	
Ангioneвротический отек в период цветения				0,710
Нет	123 / 131 (94%)	46 / 48 (96%)	77 / 83 (93%)	
Да	8 / 131 (6,1%)	2 / 48 (4,2%)	6 / 83 (7,2%)	
Сезонный аллергический ринит				0,550
Да	121 / 131	44 / 48	77 / 83	

	(92%)	(92%)	(93%)	
Нет	9 / 131 (6,9%)	3 / 48 (6,2%)	6 / 83 (7,2%)	
да	1 / 131 (0,8%)	1 / 48 (2,1%)	0 / 83 (0%)	

Примечание: * тест Манна-Уитни; тест χ^2 Пирсона; точный тест Фишера

Мультиморбидный атопический фенотип (≥ 3 диагнозов аллергических болезней) был выявлен у 80 (61%) детей. 37% пациентов с поллинозом одновременно имели сопутствующие КАР и БА, 8% - КАР и АтД, 15% - КАР, БА и АтД (рис. 22).

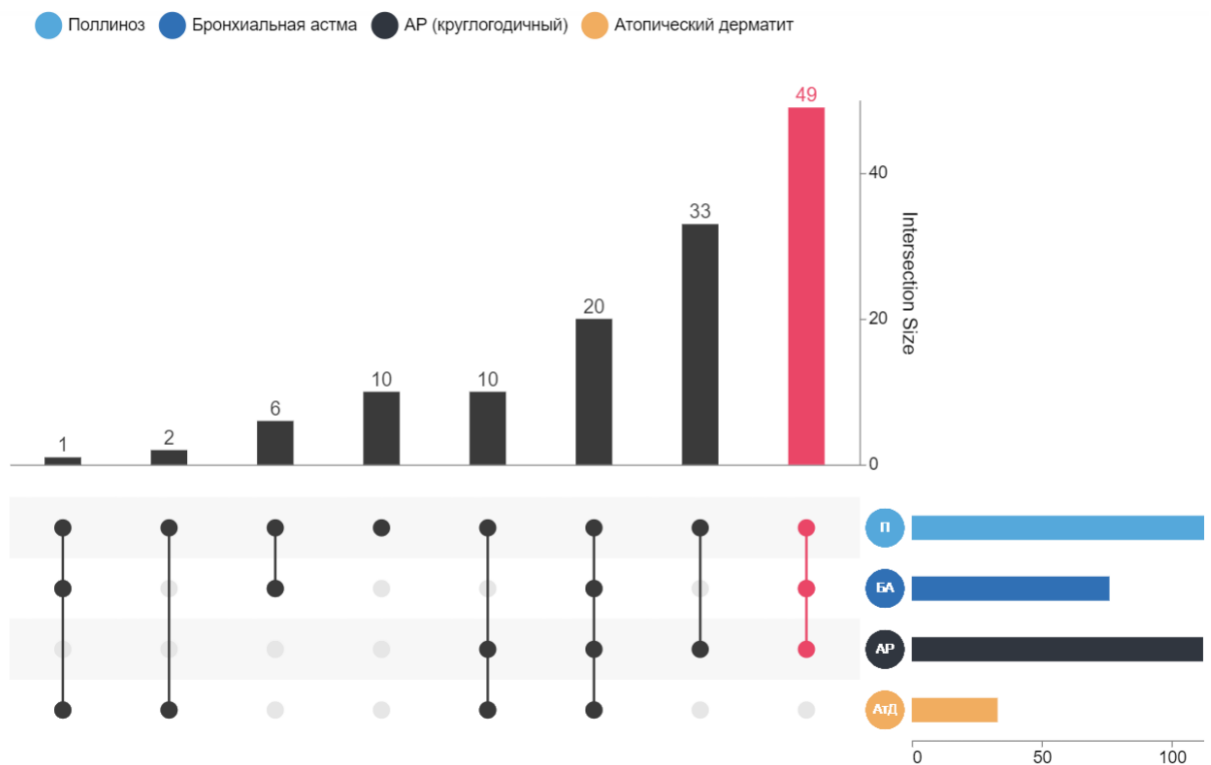


Рисунок 22. Сочетание диагнозов аллергической болезни у участников исследования

80 (61%) пациентов имели в структуре поллиноза одновременно сезонный аллергический ринит, конъюнктивит и бронхиальную астму (рис. 23). 42% пациентов имели проявления орального аллергического синдрома при употреблении перекрестных пищевых аллергенов.

Выявлено, что мультиморбидный атопический фенотип был значимо ассоциирован с патологическим течением беременности матери ($p=0,005$), ранним дебютом поллиноза ($p<0,001$), более высокими значениями медианы общего IgE ($p=0,05$), с проявлениями АтД в раннем возрасте ($p=0,036$) (табл. 32).

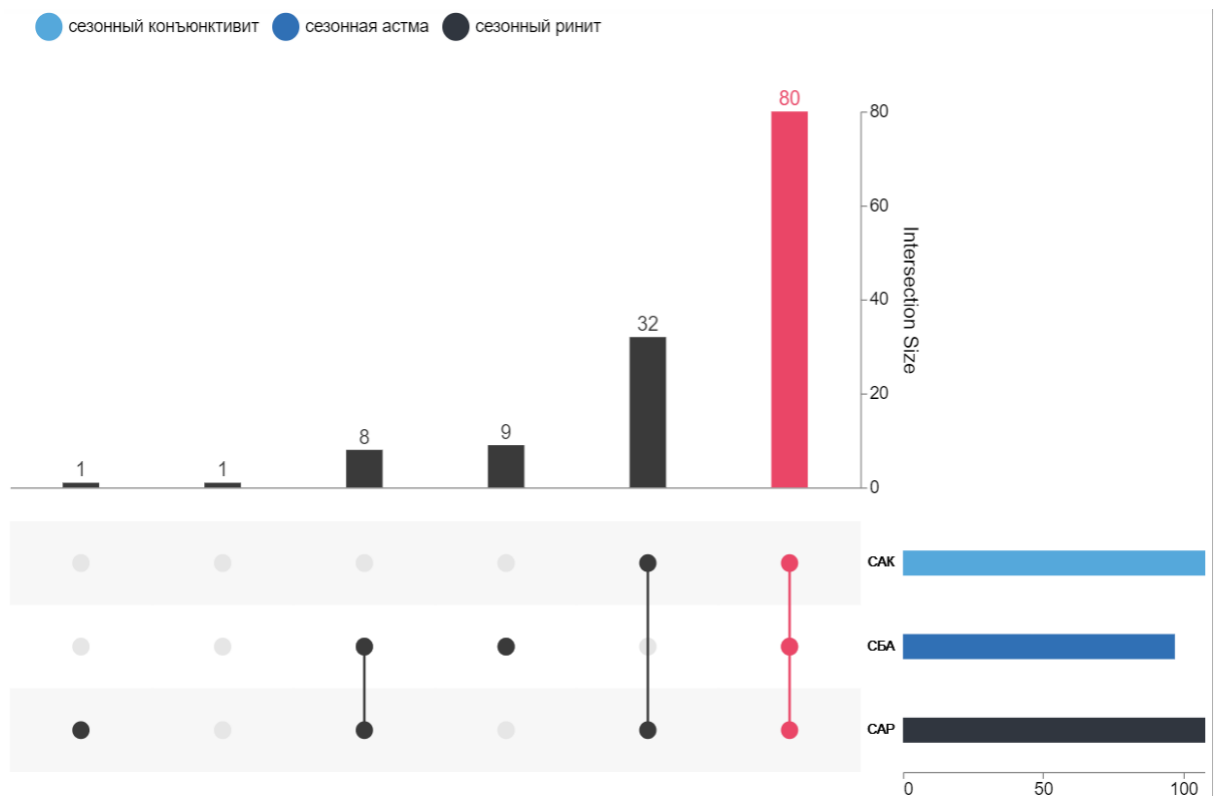


Рисунок. 23 Проявления аллергии в структуре поллиноза

Таблица 32 – Характеристика детей с мультиморбидным атопическим фенотипом (МАФ)

Показатель	Все пациенты, n / N (%)	Дети без МАФ, N = 51, n / N (%)	Дети с МАФ, N = 80, n / N (%)	p*
Возраст дебюта поллиноза				<0,001
N	118	45	73	

Медиана (Q1; Q3)	4,00 [3,00; 6,00]	5,00 [3,50; 8,00]	4,00 [3,00; 5,00]	
Диапазон	1,00;15,00	2,00; 13,00	1,00, 15,00	
Пропущенные значения	13	6	7	
Течение беременности				0,005
без патологии	69 / 104 (66%)	31 / 37 (84%)	38 / 67 (57%)	
с патологией	35 / 104 (34%)	6 / 37 (16%)	29 / 67 (43%)	
Пропущенные значения	27	14	13	
Атопический дерматит в раннем возрасте	84 / 131 (64%)	24 / 51 (47%)	60 / 80 (75%)	0,001
общий IgE				0,050
N	100	36	64	
Медиана (Q1; Q3)	319 [142; 525]	212 [91; 425]	350 [164; 644]	
Диапазон	12; 13,508	12; 3,000	20; 13,508	
Пропущенные значения	31	15	16	
Грудное вскармливание, мес.				0,082
N	85	28	57	
Медиана (Q1; Q3)	6 [3; 12]	8 [4; 18]	5 [2;12]	
Диапазон	0; 36	0;36	0; 36	
Пропущенные значения	46	23	23	

Примечание:* тест Манна-Уитни; тест χ^2 Пирсона; точный тест Фишера

Чаще всего пациенты были сенсibilизированы к аллергенам пыльцы деревьев (90%), чуть реже – к аллергенам пыльцы злаковых трав (66%), еще реже – к аллергенам пыльцы сорных трав (13%), к аллергенам клещей домашней пыли было сенсibilизировано 42%, к аллергенам животных – 36% пациентов. Большинство пациентов (28%) были сенсibilизировано одновременно только к пыльце деревьев и злаковых трав, 15% - имели сенсibilизацию к аллергенам пыльцы деревьев, 43% имели поливалентную (к 3 и более группам аллергенов) сенсibilизацию, 5% были сенсibilизированы одновременно ко всем группам аллергенов (табл. 33).

Таблица 33 – Частота выявления сенсibilизации к аллергенам по результатам кожного тестирования и/или sIgE в сыворотке крови

Показатель	Все пациенты n / N (%)	Девочки, N = 48 n / N (%)	Мальчики, N = 83 n / N (%)	p*
Общий IgE (кЕд/мл)				0,041
N	100	32	68	
Медиана (Q1; Q3)	319 [142; 525]	172 [95; 479]	362 [181; 537]	
Диапазон	12; 13,508	12; 3,000	20; 13,508	
Пропущенные значения	31	16	15	
Сенсibilизация к деревьям	118 / 131 (90%)	42 / 48 (88%)	76 / 83 (92%)	0,547
Сенсibilизация к злаковым травам	87 / 131 (66%)	33 / 48 (69%)	54 / 83 (65%)	0,667
Сенсibilизация к сорным травам	17 / 131 (13%)	3 / 48 (6,2%)	14 / 83 (17%)	0,081
Сенсibilизация к животным	47 / 131 (36%)	13 / 48 (27%)	34 / 83 (41%)	0,111
Сенсibilизация к клещам домашней пыли	55 / 131 (42%)	15 / 48 (31%)	40 / 83 (48%)	0,058

Примечание: * тест χ^2 Пирсона; точный тест Фишера

При проведении анализа распределения частот аллелей и генотипов в группе пациентов с поллинозом и в контрольной группе была выявлена статистически значимая ассоциация полиморфного маркера *c.223 A>G*, *p.Ile75Val* (rs1805010) гена *IL4RA* с развитием поллиноза. Тест хи-квадрат выявил, что минорный аллель G для полиморфизма rs1805010 гена *IL4RA* значительно чаще встречался у детей с поллинозом в сравнении с контрольной группой ($p = 0,044$). При этом мажорный аллель A значительно чаще встречался у здоровых детей в контрольной группе, в сравнении с детьми с поллинозом ($p = 0,044$) (табл. 34).

Таблица 34 – Распределение частот аллелей A и G варианта rs1805010 гена *IL4RA* среди детей с поллинозом и в группе контроля (мультипликативная модель наследования)

Аллели	Группа I (пациенты с поллинозом), n (%)	Группа II (контроль), n (%)	χ^2	<i>p</i>	ОШ	
	n = 131	n = 78			знач.	95% ДИ
Аллель A	74 (56,5)	55 (70,5)	4,07	0,044	0,4	0,299 – 0,99
Аллель G	57 (43,5)	23 (29,5)			1,84	1,01 – 3,35

Аллель G/G варианта rs1805010 гена *IL4RA* выявлен у 16,9% детей с поллинозом по сравнению с 5,1% детей контрольной группы. Дети с G/G генотипом полиморфного маркера rs1805010 имели в 3,7 раза более высокий риск развития поллиноза в сравнении с детьми из группы контроля, не страдающими аллергическими болезнями ($p = 0,01$; ОШ = 3,73; 95% ДИ, 1,24–11,28, общая модель наследования) (табл. 35). Данные результаты свидетельствуют о высокой прогностической значимости данных полиморфных маркеров для развития поллиноза

Таблица 35 – Распределение частот генотипов AA, AG и GG варианта rs1805010 гена IL4RA среди детей с поллинозом и в группе контроля (общая модель наследования).

Генотип	Группа I (пациенты с поллинозом, n=131), n (%)	Группа II (контроль, n=78), n (%)	χ^2	<i>p</i>	ОШ	
					значение	95%ДИ
A/A	39 (29,8)	36 (46,2)	9,22	0,01	0,496	0,27-0,92
A/G	70 (53,4)	38 (48,7)			1,21	0,66-2,2
G/G	22 (16,8)	4 (5,1)			3,71	1,19- 15,43

Минорный аллель С чаще встречался у детей группы с поллинозом (19,1%) в сравнении с контрольной группой (11,5%) (табл. 36)

Таблица 36 – Распределение частот аллелей Т и С варианта rs1805015 гена IL4RA среди детей с поллинозом и в группе контроля (мультипликативная модель наследования)

Аллели	Группа I (пациенты с поллинозом), n (%)	Группа II (контроль), n (%)	χ^2	<i>p</i>	ОШ	
	n = 131	n = 78 N (%)			знач.	95% ДИ
Аллель Т	106 (80,9)	69 (88,5)	1,53	0,217	0,55	0,21-1,32
Аллель С	25 (19,1)	9 (11,5)			1,8	0,76 – 4,66

Генотип СС варианта rs1805015 гена IL4RA встречался достаточно редко и был выявлен у 4-х пациентов с поллинозом и у 2-х пациентов контрольной группы. Для носителей генотипа СТ варианта rs1805015 гена IL4RA (ОШ = 2,16, 95% ДИ, 0,76–4,66), а также СТ+СС (ОШ = 2,09, 95% ДИ, 1,05 – 4,34) варианта rs1805015 гена IL4RA риск развития поллиноза был выше в 2 раза в сравнении с группой контроля (табл. 37-38).

Таблица 37 – Распределение частот генотипов СС, СТ и ТТ варианта rs1805015 гена IL4RA среди детей с поллинозом и в группе контроля (общая модель наследования).

Генотипы	Группа I (пациенты с поллинозом), n (%)	Группа II (контроль) n (%)	<i>p</i>	ОШ	
	n = 131	n = 78 N (%)		знач.	95% ДИ
<i>TT</i>	85 (64,9)	62 (79,5)	0,072	0,48	0,23-0,96
<i>CT</i>	42 (32,1)	14 (17,9)		2,15	1,05-4,64
<i>CC</i>	4 (3,1)	2 (2,6)		1,20	0,17-13,5

Таблица 38 – Распределение частот генотипов СС, СТ и ТТ варианта rs1805015 гена IL4RA среди детей с поллинозом и в группе контроля (доминантная модель наследования)

Генотипы	Группа I (пациенты с поллинозом), n (%)	Группа II (контроль), n (%)	χ^2	<i>p</i>	ОШ	
	n = 131	n = 78			знач.	95% ДИ
<i>TT</i>	85 (64,9)	62 (79,5)	4,32	0,038	0,48	0,23-0,96
<i>CT+CC</i>	46 (35,1)	16 (20,5)			2,09	1,05-4,34

В результате проведенного исследования не было обнаружено значимой связи поллиноза с полиморфизмом rs8832 гена IL4RA (таблица 39).

Таблица 39 – Распределение частот аллелей А и G варианта rs8832 гена IL4RA среди детей с поллинозом и в группе контроля (мультипликативная модель наследования)

Аллели	Группа I (пациенты с поллинозом), n (%)	Группа II (контроль), n (%)	χ^2	<i>p</i>	ОШ	
	n = 131	n = 78			знач.	95% ДИ
Аллель G	78 (59,5)	50 (64,7)	0,26	0,612	0,82	0,44-1,53
Аллель A	53 (40,5)	28 (35,3)			1,21	0,65-2,27

Генотипы AA и GG варианта rs8832 гена IL4RA встречались с одинаковой частотой как в группе детей с поллинозом, так и в контрольной группе (табл. 40).

Таблица 40 – Распределение частот генотипов AA, AG и GG варианта rs8832 гена IL4RA среди детей с поллинозом и в группе контроля (общая модель наследования)

Генотипы	Группа I (пациенты с поллинозом), n (%)	Группа II (контроль), n (%)	χ^2	<i>p</i>	ОШ	
	n = 131	n = 78			знач.	95% ДИ
Генотип GG	42 (32,1)	34 (43,6)	3,39	0,18	0,61	0,33-1,14
Генотип AG	72 (55,0)	33 (42,3)			1,66	0,91-3,05
Генотип AA	17 (13)	11 (14,1)			0,91	0,38-2,28

Также не было обнаружено значимой связи поллиноза с полиморфизмом rs1801275 гена IL4RA (табл. 41).

Таблица 41– Распределение частот аллелей A и G варианта rs1801275 гена IL4RA среди детей с поллинозом и в группе контроля (мультипликативная модель наследования)

Аллели	Группа I	Группа II	χ^2	<i>p</i>	ОШ
--------	----------	-----------	----------	----------	----

	(пациенты с поллинозом), n (%)	(контроль), n (%)				
	n = 131	n = 78			знач.	95% ДИ
Аллель <i>A</i>	100 (76)	65 (83)	1,05	0,306	0,65	0,29-1,39
Аллель <i>G</i>	31 (24)	13 (16,7)			1,55	0,72-3,47

Значимой разницы в частоте встречаемости генотипов *AA* и *GG* варианта 1801275 гена *IL4RA* группе детей с поллинозом и в контрольной группе выявлено не было ($p=0,21$) (табл. 42).

Таблица 42 – Распределение частот генотипов *AA*, *AG* и *GG* варианта rs1801275 гена *IL4RA* среди детей с поллинозом и в группе контроля (общая модель наследования)

Генотипы	Группа I (пациенты с поллинозом), n (%)	Группа II (контроль), n (%)	<i>p</i>	ОШ	
	n = 131	n = 78		знач.	95% ДИ
Генотип <i>AA</i>	76 (58)	54 (69)	0,21	0,62	0,32-1,15
Генотип <i>AG</i>	47 (35,9)	22 (28)		1,42	0,75-2,76
Генотип <i>GG</i>	8 (6,1)	2 (2,6)		2,46	0,47-24,4

Не было выявлено значимой связи поллиноза с полиморфизмом rs2243250 гена *IL4* (табл. 43).

Таблица 43 – Распределение частот аллелей *T* и *C* варианта rs2243250 гена *IL4* среди детей с поллинозом и в группе контроля (мультипликативная модель наследования)

Аллели	Группа I (пациенты с поллинозом), n (%)	Группа II (контроль), n (%)	χ^2	<i>p</i>	ОШ	
	n = 131	n = 78			знач.	95% ДИ
Аллель <i>C</i>	98 (74,8)	63 (80,8)	0,67	0,412	0,71	0,33-1,47
Аллель <i>T</i>	33 (25,2)	15 (19,2)			1,41	0,68-3,04

Значимой разницы в частоте встречаемости генотипов *CC* и *TT* варианта rs2243250 гена IL4 в группе детей с поллинозом и в контрольной группе выявлено не было ($p=0,32$) (табл. 44).

Таблица 44 – Распределение частот генотипов *CC*, *CT* и *TT* варианта rs2243250 гена IL4 среди детей с поллинозом и в группе контроля (общая модель наследования)

Генотипы	Группа I (пациенты с поллинозом), N (%)	Группа II (контроль), N (%)	<i>p</i>	ОШ	
	n = 131	n = 78		знач.	95% ДИ
Генотип <i>CC</i>	74 (56,5)	50(64,1)	0,32	0,73	0,39-1,34
Генотип <i>TC</i>	48 (36,6)	26 (33,3)		1,16	0,62-2,19
Генотип <i>TT</i>	9 (6,9)	2(2,6)		2,79	0,56-24,24

Не выявлена достоверная связь полиморфизма rs20541 гена IL13 с развитием поллиноза у детей (табл. 45).

Таблица 45 – Распределение частот аллелей *A* и *G* варианта rs20541 гена IL13 среди детей с поллинозом и в группе контроля (мультипликативная модель наследования)

Аллели	Группа I (пациенты с поллинозом), n (%)	Группа II (контроль), n (%)	χ^2	<i>p</i>	ОШ	
	n = 131	n = 78			знач.	95% ДИ
Аллель <i>G</i>	91 (69,5)	57 (73,7)	0,16	0,69	0,84	0,42-1,63
Аллель <i>A</i>	40 (30,5)	21 (26,3)			1,19	0,61-2,36

Генотипы AA и GG одинаково часто встречались у детей с поллинозом (50% и 11,5% соответственно) и у детей контрольной группы (55,1 и 7,7% соответственно) (табл. 46).

Таблица 46 – Распределение частот генотипов AA, AG и GG варианта rs20541 гена IL13 среди детей с поллинозом и в группе контроля (общая модель наследования)

Генотипы	Группа I (пациенты с поллинозом), n (%)	Группа II (контроль), n (%)	χ^2	<i>p</i>	ОШ	
	n = 131	n = 78			знач.	95% ДИ
Генотип <i>AA</i>	66 (50,4)	43 (55,1)	0,91	0,63	0,83	0,45-1,51
Генотип <i>AG</i>	50 (38,2)	29 (37,2)			1,04	0,56-1,95
Генотип <i>GG</i>	15 (11,5)	6 (7,7)			1,55	0,54-5,1

Не выявлена достоверная связь полиморфизма rs1800925 гена IL13 с развитием поллиноза у детей (табл. 47).

Таблица 47 – Распределение частот аллелей Т и С варианта rs1800925 гена IL13 среди детей с поллинозом и в группе контроля (мультипликативная модель наследования)

Аллели	Группа I (пациенты с поллинозом), n (%)	Группа II (контроль), n (%)	χ^2	<i>p</i>	ОШ	
	n = 131	n = 78			знач.	95% ДИ
Аллель <i>T</i>	89 (67,9)	56 (71,8)	0,18	0,67	0,83	0,43-1,6
Аллель <i>C</i>	42 (32,1)	22 (28,2)			1,20	0,78-1,86

Генотипы ТТ и СС одинаково часто встречались у детей с поллинозом (47% и 11,5% соответственно) и у детей контрольной группы (52,6 и 9% соответственно) (табл. 48).

Таблица 48 – Распределение частот генотипов СС, СТ и ТТ варианта rs1800925 гена IL13 среди детей с поллинозом и в группе контроля (общая модель наследования)

Генотипы	Группа I (пациенты с поллинозом), n (%)	Группа II (контроль), n (%)	χ^2	<i>p</i>	ОШ	
	n = 131	n = 78			знач.	95% ДИ
Генотип <i>TT</i>	62 (47)	41(52,6)	0,65	0,72	0,81	0,46-1,42
Генотип <i>TC</i>	54(41)	30(38,5)			1,12	0,63-1,99
Генотип <i>CC</i>	15(11,5)	7(9)			1,31	0,51-3,37

Дополнительный анализ гаплотипов исследованных полиморфных маркеров показал, что сочетанное носительство аллеля G полиморфного маркера rs1805010 гена IL4RA и аллеля C rs1805015 гена IL4RA значительно чаще встречается в группе пациентов с поллинозом ($p < 0,001$, ОШ = 1,76; 95% ДИ, 1,25–2,5,) (табл. 49).

Таблица 49 – Анализ гаплотипов полиморфных маркеров rs1805010 и rs1805015 гена IL4RA

Аллели	Группа I (пациенты с поллинозом)	Группа II (контроль)	p*	ОШ	
				знач.	95% ДИ
rs 1805010 G + rs 1805015 C	164	64	p<0,001	1,76	1,25-2,5
rs 1805010 A + rs 1805015 T	360	248		0,56	0,39-0,79

Примечание: * точный тест Фишера

Резюме

Таким образом, клинико-иммуногенетический профиль детей с поллинозом, проживающих на территории Российской Федерации, характеризовался прогностически значимыми аллелями, генотипами и гаплотипами полиморфных маркеров гена IL4RA. Сочетание факторов - наследственности, экспосомального воздействия и реализованных эпигенетических изменений – значимо повышают риск манифестации сезонных проявлений аллергии. Полученный результат может быть полезен в отношении прогноза ожидаемой пользы и вероятной перспективы применения (при получении дополнительных клинических доказательств эффективности) таргетного препарата – антител к IL4RA – у пациентов с поллинозом, что логично обусловлено общим патогенетическим T2 механизмом воспаления.

ГЛАВА 5. ОПТИМИЗАЦИЯ ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ БОЛЕЗНЯМИ И РИСКОМ ИХ РАЗВИТИЯ

Аллергические болезни манифестируют при обязательном условии формирования сенсibilизации, которая, в свою очередь, может развиваться вследствие влияния экспозома, как при наличии наследственной предрасположенности, так и без нее.

При этом профили сенсibilизации могут различаться в зависимости от географического региона проживания пациента вследствие территориальных отличий естественной экспозиции конкретных аллергенов.

Холистический персонифицированный подход, прогрессивность педиатрической науки и постоянно увеличивающаяся стоимость обследования пациентов обусловили остро назревшую потребность усовершенствовать диагностику аллергических болезней, в том числе для оптимизации расходов.

Для решения данной задачи на III этапе работы были определены основные клинико-иммунологические профили различных нозологических форм аллергии, осуществлена оценка их распространенности, выявлены паттерны сенсibilизации у детей, в том числе до манифестации симптомов у детей группы риска, а также уточнена выявляемость причинно-значимых аллергенов доступными методами определения сенсibilизации у детей.

5.1. Особенности сенсibilизации детей, проживающих в Московской агломерации

Было проведено наблюдательное поперечное исследование одномоментно сформированной сплошной выборки – 153 детей, проживающих в средней полосе Российской Федерации (в Московской агломерации), в возрасте от 1 года до 17 лет включительно.

Дети были распределены в группы на основании диагнозов аллергологических болезней, сообщенных родителями и/или указанных в представленной медицинской документации, и жалоб (либо их отсутствия при наличии наследственной отягощенности).

1-я группа «Донозологическая диагностика сенсibilизации»

Критерии включения: возраст от 0 до 17 лет включительно, отсутствие установленного аллергологического диагноза при наличии клинических проявлений, подозрения на наличие аллергии, отсутствие симптомов аллергии при отягощенной наследственностью по аллергии. Включено 73 ребенка.

2-я группа «Пищевая аллергия»

Критерии включения: возраст от 0 до 17 лет включительно, наличие диагноза пищевая аллергия, жалоб на аллергические реакции, возникающие, предположительно, после употребления каких-либо продуктов. Включено 26 детей.

3-я группа «Поливалентная сенсibilизация»

Критерии включения: возраст от 0 до 17 лет включительно, наличие диагностированных аллергических болезней (аллергический ринит, пищевая аллергия, атопический дерматит, бронхиальная астма) и проявлений мультиморбидного атопического фенотипа. Включено 20 детей

4-я группа «Поллиноз»

Критерии включения: возраст от 0 до 17 лет 11 месяцев, наличие диагноза сезонного аллергического заболевания, наличие жалоб на аллергические реакции, возникающие в весенне-летний период, связанные с пылением растений. Включено 34 ребенка.

Всем детям проведено комплексное аллергологическое обследование, необходимое для подтверждения диагноза, по специально разработанному алгоритму, включавшему:

1. Сбор жалоб, анамнеза, уточнение отягощенности наследственности, определение наличия воздействия факторов экспозомы.
2. Физикальный осмотр.
3. Определение общего IgE и выявление сенсibilизации:
 - кожное тестирование со всеми группами аллергенов,

- определение уровней sIgE в сыворотке крови к предполагаемым причинно-значимым аллергенам.

4. При наличии показаний – проведение исследования функции внешнего дыхания с пробой с бронхолитиком и определения оксида азота в выдыхаемом воздухе детям старше 5 лет.

5. При наличии показаний для реализации мультидисциплинарного подхода – консультации врачом-оториноларингологом и педиатром.

Среди обследованных детей преобладали мальчики (57%). Медиана возраста пациентов составила 8,6 [6,4; 11,2] лет. Грудное вскармливание на 1 году жизни получали 89% детей, 58% - до 6 месяцев.

У всех детей отмечались какие-либо проявления атопии в анамнезе и/или отягощенная наследственность по аллергии. Отягощенная наследственность по аллергическим заболеваниям была отмечена у 74,5% обследованных детей, чаще всего (в 43% случаев) – только по материнской линии. Практически у каждого второго ребенка на первом году жизни отмечались проявления атопического дерматита и/или пищевой аллергии.

Почти у каждого третьего ребенка имелись домашние животные; среди них чаще всего были кошки (42%), несколько реже – собаки (38%), у 12% пациентов – жили и кошка, и собака (табл. 50). При оценке воздействия табачного дыма было выявлено, что отцы курили чаще, чем матери как в период беременности (36% и 12%, соответственно), так и в первые 2 года жизни ребенка (33% и 3,9%, соответственно).

Таблица 50 – Клиническая характеристика участников исследования

Показатель	Группа детей «ДДС» (n = 73),	Группа детей «ПА» (n = 26)	Группа детей «ПВС» (n = 20)	Группа детей «ПЗ» (n = 34)	Всего (n = 153)
Пол (мальчики), n (%)	42 (57,5)	13 (50)	11 (55)	22 (64,7)	88 (57,5)

Пол (девочки), n (%)	31 (42,5)	13 (50)	9 (45)	12 (35,3)	65(42,5)
Возраст, лет, Me (Q1; Q3)	8,2 [6,0;10,5]	7,8 [5,6;8,9]	9,3 [8,1;12,1]	9,8 [7,6;13,4]	8,6 [6,4;11,2]
Отягощенна я наследственн ость по аллергии n (%)	49 (67,1)	21 (80,8)	17 (85)	27 (82,4)	114 (74,5)
из них: по мат. и отц./л, n (%)	9 (18,4)	8 (38,1)	3 (17,6)	4 (14,8)	24 (21,1)
по мат./л, n(%)	23 (46,9)	5 (23,8)	9 (52,9)	12 (44,4)	49 (43)
по отц./л, n(%)	17 (34,7)	8 (38,1)	5 (29,4)	11 (40,7)	41 (36)
Кожные проявления аллергии на 1-м году жизни, n (%)	23 (31,5)	17 (65,4)	14 (70)	20 (58,8)	74 (48,4)
Наличие домашних животных, n (%)	35 (47,9)	3 (11,5)	5 (25)	7 (20,6)	50 (32,7)
из них: кошка и собака, n (%)	6 (17,1)	0	0	0	6 (12)
кошка, n (%)	17 (48,6)	1 (33,3)	2 (40)	1 (14,3)	21 (42)
собака, n (%)	10 (28,6)	1 (33,3)	3 (60)	5 (71,4)	19 (38)
другие, n (%)	2 (5,7)	1 (33,3)	0	1 (14,3)	4 (8)

При исследовании уровня общего IgE в крови (n=149) у 69 детей (46,3%) отмечено его повышение – Me= 92 (27, 306; мин 1; макс 1980) МЕ/мл. Из них у 59 (85,5%) пациентов была выявлена сенсibilизация к тем или иным

аллергенам. Сенсibilизация к тем или иным аллергенам по результатам кожного тестирования и/или определения sIgE была выявлена у 97 (63,4%) детей.

У 80 детей (53,7%) уровень общего IgE был в пределах референсных значений; при этом у 34 (42,5%) из них – была выявлена сенсibilизация к различным аллергенам, у 85,3% – к 3 и более.

Частота выявляемости сенсibilизации по результатам определения sIgE в крови и с применением кожного тестирования различалась.

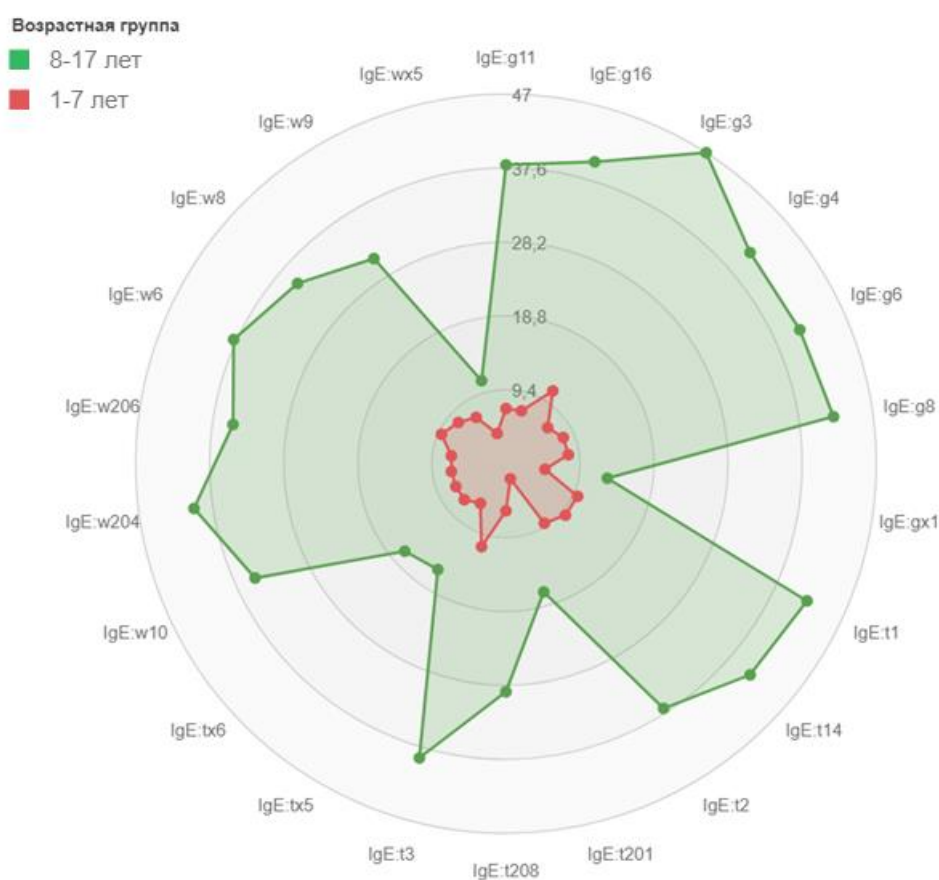


Рисунок 24. Сенсibilизация участников исследования к пыльцевым аллергенам в зависимости от возраста (в долях).

Примечание: IgE g3 - ежа сборная, g4 - овсяница луговая, g6 - тимopheевка луговая, g8 – мятлик луговой, g11 - костер безостый, g16 - лисохвост луговой, gx1 – смесь аллергенов злаковых трав (ежа сборная, овсяница луговая, плевел, тимopheевка луговая, мятлик луговой), t1 - клен ясенелистный, t2 - ольха серая, t3 - береза бородавчатая, t14 - тополь дельтовидный, t201 – ель обыкновенная, t208 - липа мелколистная, tx5 – пыльца раннецветущих деревьев: ольха серая, лещина обыкновенная, вяз, ива белая, тополь, tx6 – пыльца поздноцветущих деревьев: клен ясенелистный, береза белая, бук лесной, дуб белый, грецкий орех, w6 - полынь обыкновенная, w8 - одуванчик лекарственный, w9 - подорожник ланцетовидный, w10 - марь белая, w204 - подсолнечник обыкновенный, w206

- ромашка аптечная, wx5 – смесь аллергенов сорных трав (амброзия высокая, полынь, нивяник, одуванчик, золотарник).

По результатам определения sIgE и/или кожного тестирования наиболее часто выявлялась *сенсibilизация к пыльцевым аллергенам* – у 90 (59%) пациентов, значимо чаще – у детей 8-17 лет $p=0,034$ (табл. 51): как по sIgE в крови – у 80 (54%) детей (табл. 52, рис. 24), так и по данным кожного тестирования – у 71 (46%) пациента, значимо чаще у старших детей, $p=0,002$ и $p=0,003$, соответственно (табл. 53).

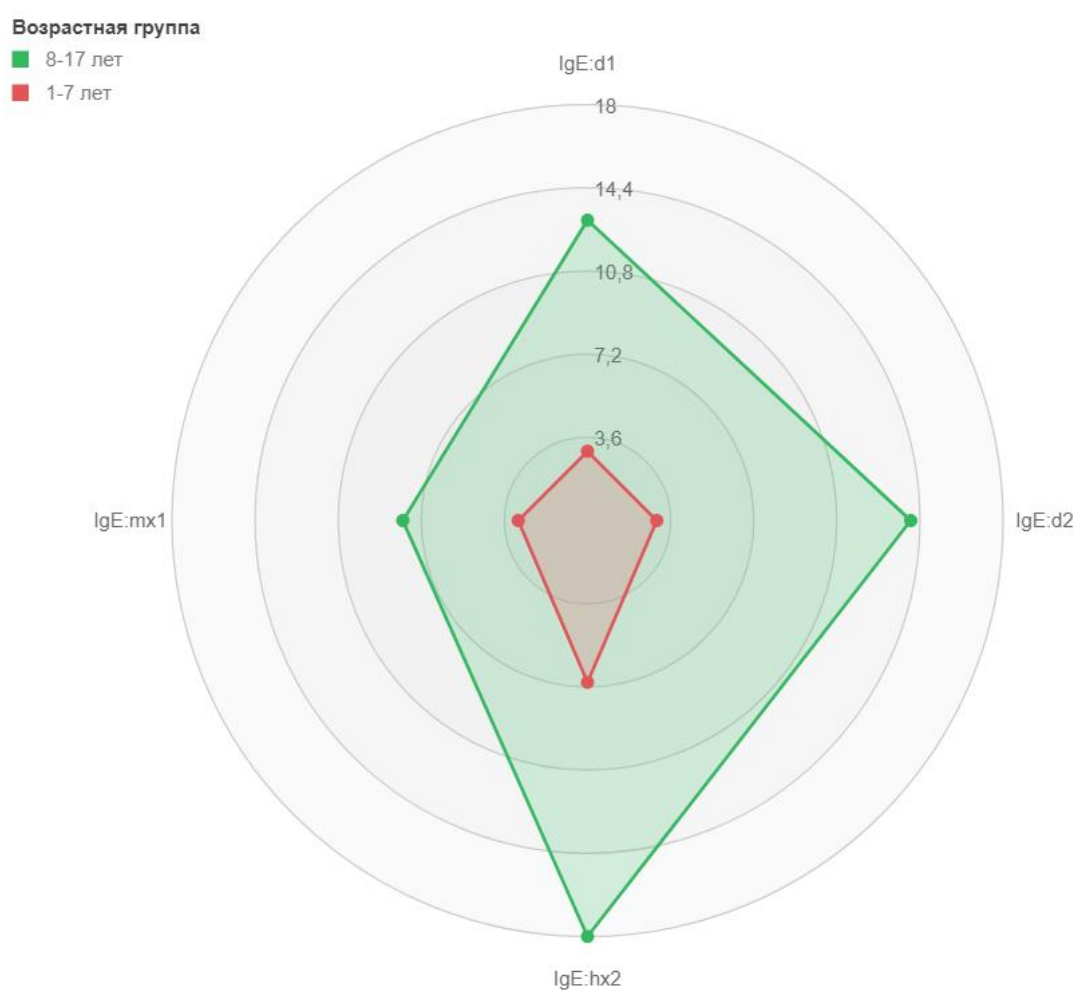


Рисунок 25. Сенсibilизация участников исследования к бытовым аллергенам в зависимости от возраста (в долях).

Примечание: IgE: d1 – клещ домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus*, IgE: d2 – клещ домашней пыли *Dermatophagoides farinae*, IgE:hx2 – смесь бытовых аллергенов, , IgE:mx1 – смесь грибковых аллергенов *Penicillium chrysogenum*, *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus fumigatus*, *Alternaria alternata*.

Сенсибилизация к эпидермальным аллергенам по результатам определения sIgE и/или кожного тестирования выявлена у 45 (29%) пациентов (табл.51), значимо чаще у детей 8 лет и старше ($p=0,016$): у 26 (17%) пациентов по результатам определения sIgE (без возрастных различий) (табл. 52, рис. 26), по данным кожного тестирования – у 36 (24%) пациентов, значимо чаще у детей 8–17 лет, $p=0,017$ (табл. 53).

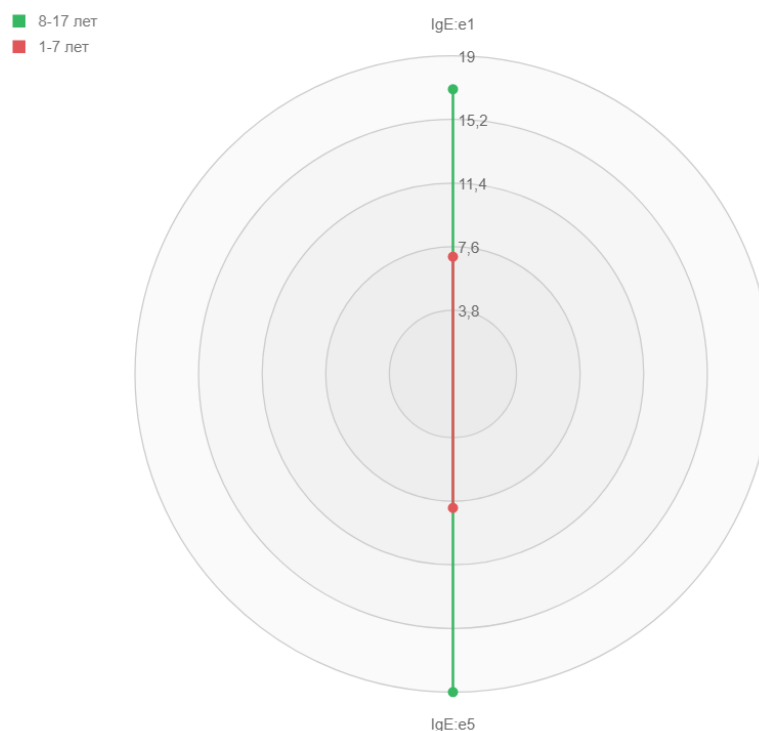


Рисунок 26. Сенсибилизация к эпидермальным аллергенам в зависимости от возраста (в долях).

Примечание: IgE:e1 – эпителий и перхоть кошки, IgE:e5 – перхоть собаки

Сенсибилизация к пищевым аллергенам по результатам определения sIgE и/или кожного тестирования выявлена у 89 (58%) пациентов (табл. 51): в 49% случаев по результатам определения sIgE в сыворотке крови (табл. 52, рис. 26), в 25% случаев – по результатам кожного тестирования (табл. 53) (без значимых возрастных различий).

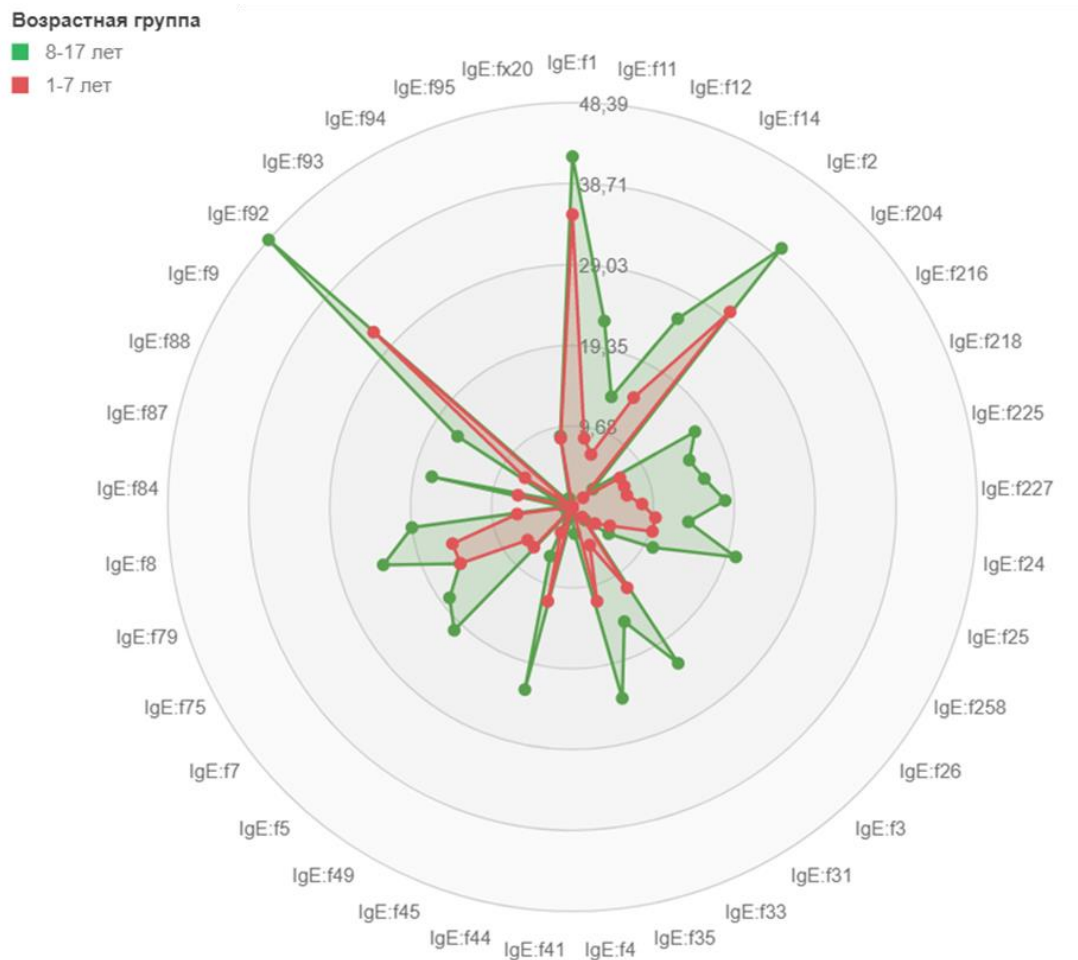


Рисунок 27. Сенсibilизация участников исследования к пищевым аллергенам в зависимости от возраста (в долях).

Примечание: f1 - яичный белок, f2 - молоко коровье, f3 - треска атлантическая, f4 - пшеница, f5 - рожь, f7 - овес, f8 - кукуруза, f9 - рис, f11 - гречиха (крупа гречневая), f12 - горох, f14 - соя, f24 - креветки, f25 - томат, f26 - свинина, f31 - морковь, f33 - апельсин, f35 - картофель, f41 - лосось, f44 - клубника, f45 - дрожжи пекарские, f49 - яблоко, f75 - яичный желток, f79 - глютен, f84 - киви, f87 - дыня, f88 - баранина, f92 - банан, f93 - какао, f94 - груша, f95 - персик, f204 - форель радужная, f216 – капуста кочанная, f218- перец сладкий, f225 - тыква, f227 - свекла, f258 - кальмар, fx20 - зерновые: пшеница, рожь, ячмень, рис.

Таблица 51 – Возрастные различия распространенности сенсibilизации (по результатам определения sIgE и/или кожного тестирования).

Показатель	Все пациенты, n / N (%)	1-7 лет, N=60, n / N (%)	8-17 лет, N=93, n / N (%)	p*	q**
Бытовые аллергены	48/153 (31%)	13/60 (22%)	35/93 (38%)	0,038	0,047

Эпидермальные аллергены	45/153 (29%)	11/60 (18%)	34/93 (37%)	0,016	0,047
Пищевые аллергены	89/153 (58%)	32/60 (53%)	57/93 (61%)	0,330	0,330
Пыльцевые аллергены	90/153 (59%)	29/60 (48%)	61/93 (66%)	0,034	0,047

Примечание: *тест χ^2 Пирсона, **поправка на множественные сравнения

Таблица 52 – Возрастные различия распространенности сенсibilизации по результатам определения sIgE

sIgE	Все пациенты, n / N (%),	1-7 лет, N=60, n / N (%),	8-17 лет, N=93, n / N (%),	p*	q**
Бытовые аллергены	39 / 153 (25%)	11 / 60 (18%)	28 / 93 (30%)	0,103	0,237
Эпидермальные аллергены	26 / 153 (17%)	10 / 60 (17%)	16 / 93 (17%)	0,931	0,957
Пищевые аллергены	75 / 153 (49%)	31 / 60 (52%)	44 / 93 (47%)	0,599	0,957
Пыльцевые аллергены	82 / 153 (54%)	23 / 60 (38%)	59 / 93 (63%)	0,002	0,009

Примечание *тест χ^2 Пирсона, ** поправка на множественные сравнения

Таблица 53 – Возрастные различия распространенности сенсibilизации по результатам кожного тестирования

Кожное тестирование	Все пациенты, n / N (%),	1-7 лет, N = 60, n / N (%),	8-17 лет, N = 93, n / N (%),	p*	q**
Бытовые аллергены	21 / 153 (14%)	5 / 60 (8.3%)	16 / 93 (17%)	0,120	0,135

Кожное тестирование	Все пациенты, n / N (%),	1-7 лет, N = 60, n / N (%),	8-17 лет, N = 93, n / N (%),	p*	q**
Эпидермальные аллергены	36 / 153 (24%)	8 / 60 (13%)	28 / 93 (30%)	0,017	0,034
Пищевые аллергены	38 / 153 (25%)	11 / 60 (18%)	27 / 93 (29%)	0,135	0,135
Пыльцевые аллергены	71 / 153 (46%)	19 / 60 (32%)	52 / 93 (56%)	0,003	0,013

Примечание: *n / N (%), **тест χ^2 Пирсона, *** поправка на множественные сравнения

Гиперчувствительность к одной группе аллергенов, как по результатам выявления специфических IgE в крови, так и по данным кожного тестирования, отмечалась значимо чаще у детей 1–7 лет, при этом сенсibilизация к 2, 3 и 4 группам аллергенов – у детей 8-17 лет, $p=0,034$ (табл. 54).

Таблица 54 – Возрастные различия сенсibilизации к группам аллергенов

Количество групп аллергенов	Все пациенты, n / N (%)	1-7 лет, N = 60, n / N (%)	8-17 лет, N = 93, / N (%)	p*	q**
0	37 / 153 (24%)	17 / 60 (28%)	20 / 93 (22%)	0,034	0,047
1	40 / 153 (26%)	22 / 60 (37%)	18 / 93 (19%)		
2	37 / 153 (24%)	12 / 60 (20%)	25 / 93 (27%)		
3	21 / 153 (14%)	6 / 60 (10%)	15 / 93 (16%)		
4	18 / 153 (12%)	3 / 60 (5,0%)	15 / 93 (16%)		

Примечание: *тест χ^2 Пирсона, ** поправка на множественные сравнения

Резюме

Таким образом, пациенты детского возраста, проживающие в Московской агломерации, наиболее часто сенсibilизированы к группе

пыльцевых аллергенов, реже – к аллергенам других групп, при этом сенсibilизация к бытовым и пищевым аллергенам выявлялась чаще при определении sIgE в крови методом ImmunoCAP, чем при проведении кожного тестирования. Паттерн сенсibilизации характеризовался расширением спектра причинно-значимых аллергенов с возрастом: дети 8 лет и старше значимо чаще, чем дети до 7 лет, были сенсibilизированы к 2 и более группам аллергенов. Показано, что нормальные значения общего IgE не исключают наличия у пациента значимой гиперчувствительности - причинно-значимых аллергенов и диагноза аллергической болезни, что обосновывает проведение диагностического поиска.

В группе пыльцевых аллергенов сенсibilизация к деревьям семейства березовые порядка Букоцветные отмечалась наиболее часто - до 85% случаев при определении sIgE в сыворотке крови, высокой, очень высокой и предельно высокой концентрации (4–6 класс); по результатам кожного тестирования – до 45%, чаще – резко положительная (++++).

Сенсibilизация к аллергенам злаковых трав по результатам определения sIgE в крови наиболее часто - до 70% случаев, определялась к пыльце тимopheевки, мятлика, чаще – средней и умеренно высокой концентрации (2–3 класс), по результатам кожного тестирования – до 37% случаев, чаще резко положительная (++++).

Сенсibilизация к аллергенам сорных трав характеризовалась преимущественно низкой, средней и умеренно высокой концентрацией sIgE (1–3 класс), чаще всего (53% случаев) выявлялась к пыльце полыни, по результатам кожного тестирования – в 34% случаев, преимущественно резко положительная (++++). (табл. 54,55).

Сенсibilизация к эпидермальным аллергенам - специфические IgE в сыворотке крови к перхоти кошки и собаки определялись в 19 и 13% случаев, соответственно; к аллергену перхоти кошки чаще выявлялась умеренно высокой (3 класс), к аллергену перхоти собаки – средней концентрации (2

класс). По результатам кожного тестирования сенсibilизация слабой (+) или средней (++) степени к аллергенам шерсти кошки была выявлена у 21%, к шерсти собаки – у 6% детей. К смеси эпидермальных аллергенов постельного пера сенсibilизации выявлено не было, сенсibilизация к перу подушки по результатам кожных проб – отмечена у 3% пациентов (табл. 54,55).

При определении sIgE в крови сенсibilизация к бытовым аллергенам клеща домашней пыли *D. farinae* и клеща *D. Pteronyssinus* выявлялась в 9 и 6% случаев, соответственно, чаще низкой и средней концентрациями sIgE (1-2 класс). По результатам кожного тестирования сенсibilизация к аллергенам домашней пыли с.519 преимущественно слабой (+) и средней (++) степени была выявлена у 17% детей (табл. 54,55).

Среди наиболее распространенных пищевых аллергенов чаще всего (16% случаев) определялись sIgE к аллергенам яичного белка со средней и умеренно высокой концентрацией (2–3 класс); несколько реже (11% случаев) к сое и к аллергенам коровьего молока (10% случаев) со средней и умеренно высокой концентрацией (2–3 класс); в 7% случаев – низкой или средней концентрации к глютену (1–2 класс), в 6% - к креветке, в 2% - к треске атлантической. По результатам кожного тестирования с пищевыми аллергенами сенсibilизация выявлялась крайне редко: у 3% детей сенсibilизация слабой и умеренной степени была выявлена к аллергенам трески, 2% детей были слабо и умеренно сенсibilизированы к аллергенам коровьего молока и к аллергенам мяса курицы. По 1% случаев составила сенсibilизация слабой (+) степени к аллергенам гречневой крупы, говядины, целого куриного яйца, пшеничной муки (табл. 55, 56).

Таблица 55 – Профили сенсibilизации по результатам определения sIgE в крови

Аллерген	ДДС, % (n/N)*	ПВС, % (n/N)*	ПА, % (n/N)*	ПЗ, % (n/N)*	Во всех группах, % (n/N)*
----------	------------------	------------------	-----------------	--------------	---------------------------------

t3 Береза бородавчатая	– (–/–)	75 (15/20)	27 (7/26)	94 (31/33)	67 (53/79)
t2 Ольха серая	– (–/–)	75 (15/20)	– (–/–)	91 (30/33)	85 (45/53)
t1 Клен ясенелистный	– (–/–)	65 (13/20)	– (–/–)	76 (25/33)	72 (38/53)
t14 Тополь дельтовидный	– (–/–)	50 (10/20)	– (–/–)	70 (23/33)	62 (33/53)
t201 Ель обыкновенная	– (–/–)	10 (2/20)	– (–/–)	15 (5/33)	13 (7/53)
t208 Липа мелколистная	– (–/–)	37 (7/19)	– (–/–)	44 (14/32)	41 (21/51)
tx5 Пыльца деревьев: ольха, лещина, вяз, ива, тополь	18 (13/73)	– (–/–)	– (–/–)	– (–/–)	18 (13/73)
tx6 Пыльца деревьев: клен, береза, бук, дуб, орех	17 (12/72)	– (–/–)	– (–/–)	– (–/–)	17 (12/72)
g3 Ежа сборная	– (–/–)	60 (12/20)	27 (7/26)	70 (23/33)	53 (42/79)
g4 Овсяница луговая	– (–/–)	65 (13/20)	– (–/–)	70 (23/33)	68 (36/53)
g6 Тимофеевка луговая	– (–/–)	60 (12/20)	– (–/–)	76 (25/33)	70 (37/53)
g8 Мятлик луговой	– (–/–)	60 (12/20)	– (–/–)	76 (25/33)	70 (37/53)
g11 Костер безостый	– (–/–)	50 (10/20)	– (–/–)	61 (20/33)	57 (30/53)
g16 Лисохвост луговой	– (–/–)	60 (12/20)	– (–/–)	70 (23/33)	66 (35/53)
gx1 смесь аллергенов злаковых трав (ежа сборная, овсяница луговая, плевел,	10 (7/73)	– (–/–)	– (–/–)	– (–/–)	10 (7/73)

timoфеевка луговая, мятлик луговой)					
w6 Полынь обыкновенная	– (–/–)	45 (9/20)	– (–/–)	58 (19/33)	53 (28/53)
w8 Одуванчик лекарственны й	– (–/–)	40 (8/20)	– (–/–)	58 (19/33)	51 (27/53)
w9 Подорожник ланцетовидны й	– (–/–)	40 (8/20)	– (–/–)	48 (16/33)	45 (24/53)
w10 Марь белая	– (–/–)	45 (9/20)	– (–/–)	52 (17/33)	49 (26/53)
w204 Подсолнечник обыкновенны й	1 (1/73)	35 (7/20)	19 (5/26)	42 (14/33)	18 (27/152)
w206 Ромашка аптечная	– (–/–)	40 (8/20)	– (–/–)	55 (18/33)	49 (26/53)
wx5 смесь аллергенов сорных трав (амброзия высокая, полынь, нивяник, одуванчик, золотарник)	3 (2/73)	– (–/–)	– (–/–)	– (–/–)	3 (2/73)
d1 Клещ домашней пыли <i>D.</i> <i>Pteronyssinus</i>	– (–/–)	0 (0/20)	4 (1/26)	25 (2/8)	6 (3/54)
d2 Клещ домашней пыли <i>D.</i> <i>Farinae</i>	– (–/–)	0 (0/20)	12 (3/26)	25 (2/8)	9 (5/54)
hx2 Смесь бытовых аллергенов	22 (16/72)	– (–/–)	– (–/–)	– (–/–)	22 (16/72)
m2 <i>Cladosporium</i> <i>herbarum</i>	– (–/–)	– (–/20)	– (–/–)	– (–/–)	– (–/20)

m3 <i>Aspergillus fumigatus</i>	– (–/–)	5 (1/20)	– (–/–)	– (–/–)	5 (1/20)
m6 <i>Alternaria alternata</i>	– (–/–)	5 (1/20)	– (–/–)	– (–/–)	5 (1/20)
e1 Кошка (перхоть, эпителий)	19 (14/73)	– (–/–)	– (–/–)	– (–/–)	19 (14/73)
e5 Собака (перхоть)	13 (10/73)	– (–/–)	– (–/–)	– (–/–)	13 (10/73)
ex71 Постельное перо: гуся, курицы, утки, индейки	0(0/66)	– (–/–)	– (–/–)	– (–/–)	0 (0/66)
f1 Яичный белок	12 (9/73)	15 (3/20)	27 (7/26)	– (–/–)	16 (19/119)
f2 Молоко коровье	11 (8/72)	5 (1/20)	12 (3/25)	– (–/–)	10 (12/117)
f3 Треска атлантическая	– (–/–)	5 (1/20)	0 (0/26)	– (–/–)	2 (1/46)
f24 Креветка	7 (5/72)	0 (0/20)	8 (2/26)	– (–/–)	6 (7/118)
f75 Яичный желток	4 (3/72)	5 (1/20)	8 (2/25)	– (–/–)	5 (6/117)
f79 Глютен	3 (2/73)	5 (1/20)	19 (5/26)	– (–/–)	7 (8/119)
f14 Соя	3 (2/71)	25 (7/20)	16 (4/25)	– (–/–)	11 (13/116)

Примечание. * % сенсibilизированных по классам I–VI (количество сенсibilизированных / количество исследований в группе).

Таблица 56 – Профили сенсibilизации по результатам кожного тестирования
(n = 118)

Аллерген	ДДС, n = 58, % (n)*	ПВС, n = 15, %* (n)	ПА, n = 19, % (n)*	ПЗ, n = 26, % (n)*	Всего % (n)*
Береза	19 (11)	80 (12)	32 (6)	92 (24)	45 (53)
Ольха	17 (10)	87 (13)	37 (7)	88 (23)	45 (53)

Дуб	17 (10)	67 (10)	37 (7)	88 (23)	42 (50)
Лещина	16 (9)	80 (12)	32 (6)	88 (23)	42 (50)
Ясень	16 (9)	60 (9)	16 (3)	73 (19)	34 (40)
Клен	12 (7)	53 (8)	16 (3)	58 (15)	28 (33)
Тимофеевк а	21 (12)	53 (8)	11 (2)	69 (18)	34 (40)
Райграс	21 (12)	67 (10)	21 (4)	69 (18)	37 (44)
Ежа сборная	21 (12)	53 (8)	11 (2)	65 (17)	33 (39)
Овсяница	16 (9)	53 (8)	16 (3)	58 (15)	30 (35)
Рожь	21 (12)	33 (5)	5 (1)	54 (14)	27 (32)
Мятлик	12 (7)	27 (4)	5 (1)	46 (12)	20 (24)
Полынь	21 (12)	67 (10)	16 (3)	58 (15)	34 (40)
Одуванчик	12 (7)	47 (7)	11 (2)	30 (8)	20 (24)
Подсолнеч ник	16 (9)	33 (5)	11 (2)	27 (7)	19 (23)
Амброзия	3 (2)	40 (6)	0 (0)	23 (6)	12 (14)
Шерсть кошки	21 (12)	27 (4)	16 (3)	23 (6)	21 (25)
Шерсть собаки	2 (1)	20 (3)	5 (1)	8 (2)	6 (7)
Шерсть кролика	0 (0)	33 (5)	0 (0)	8 (2)	6 (7)
Перхоть лошади	2 (1)	20 (3)	0 (0)	12 (3)	6 (7)
Шерсть морской свинки	0 (0)	13 (2)	0 (0)	4 (1)	3 (3)
Перо подушки	3 (2)	0 (0)	0 (0)	4 (1)	3 (3)
Домашняя пыль с.519	10 (6)	40 (6)	5 (1)	27 (7)	17 (20)

Библиотечная пыль с.219	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Треска	0 (0)	13 (2)	0 (0)	4 (1)	3 (3)
Коровье молоко	2 (1)	7 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
Мясо курицы	2 (1)	7 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
Говядина	0 (0)	0 (0)	5 (1)	0 (0)	1 (1)
Гречневая крупа	0 (0)	7 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Целое куриное яйцо	0 (0)	7 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Пшеничная мука	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (1)	1 (1)

Примечание: * — % сенсibilизированных по классам I–IV (число сенсibilизированных).

Резюме

Полученные на данном этапе работы результаты показали, что дети, проживающие в Московской агломерации, имели чаще всего наиболее выраженную положительную пыльцевую сенсibilизацию к деревьям семейства березовые порядка Букоцветные (березе и ольхе), как по результатам кожного тестирования, так и при определении sIgE в крови, реже – к злаковым травам семейства Мятликовые (тимофеевке и мятлику, сорным травам семейства Астровые (полыни) с меньшим уровнем концентрации sIgE, но резко положительную по результатам кожного тестирования.

Дети были чаще сенсibilизированы к смеси бытовых аллергенов и домашней пыли (слабо или умеренно), реже – к клещам домашней пыли. Среди эпидермальных аллергенов наиболее часто дети были умеренно сенсibilизированы к эпителию/перхоти и шерсти кошки. Из распространенных пищевых аллергенов чаще всего дети были умеренно сенсibilизированы к яичному белку, сое и коровьему молоку по результатам

определения sIgE, при этом по данным кожного тестирования сенсibilизация к пищевым продуктам практически не выявлялась.

5.2. Характеристика основных клинико-иммунологических профилей у детей с аллергией и риском ее развития

На основании выявленных особенностей сенсibilизации были охарактеризованы клинико-иммунологические профили исследуемых групп.

В группе «Донозологическая диагностика сенсibilизации» обследовано 73 ребенка, медиана возраста составила 8,2 [6,0, 10,5] лет. Дети преимущественно предъявляли жалобы на затруднение носового дыхания, частые риниты и острые респираторные инфекции, кашель, реже – сухость и высыпания на коже, 13 детей с отягощенным наследственным анамнезом по аллергии активных жалоб не предъявляли. Чаще всего в данной группе детей по результатам определения sIgE сенсibilизация выявлялась к смеси бытовых аллергенов (22%), к аллергену кошки (18%) и к смесям пыльцы деревьев: tx5 (ольха серая, лещина обыкновенная, вяз толстолистный, ива козья, тополь дельтовидный) - у 18%; tx6 (клён ясенелистный, береза бородавчатая, бук крупнолистный, дуб белый, орех грецкий) - у 17%; немного реже к аллергенам яичного белка и коровьего молока (по 11%), к смеси пыльцы злаковых трав gx1 (10%), еще реже - к смеси пыльцы сорных трав wx5 (3%) (табл.54). По результатам кожного тестирования (n=58) какая-либо сенсibilизация была выявлена у 19 (33%) детей, чаще всего – к шерсти кошки, пыльце деревьев и злаковых трав, домашней пыли, крайне редко – к пищевым аллергенам (табл.55).

В результате проведенного обследования в группе «Донозологическая диагностика сенсibilизации» у 39 (53%) детей был установлен тот или иной диагноз аллергической болезни (как по отдельности, так и в сочетании): наиболее часто диагностировали АР – у 27 (37%) пациентов. ПА была диагностирована у 10 (14%) детей: из них у 4 в виде орального аллергического синдрома в сочетании с поллинозом и у 6 – не-IgE-зависимая

форма ПА. Диагноз поллиноз был установлен 11 (15%) детям, АтД - 4 (5,5%) детям, у 2-х детей (2,7%) диагностирована острая крапивница, у 3 детей (4,1%) – БА.

Среди 13 детей с отягощенной наследственностью по аллергии и отсутствием активных жалоб на момент включения в исследование, у 9 детей сенсibilизации выявлено не было, у 4 детей была выявлена бессимптомная сенсibilизация (sIgE 0-I класса): из них у 3 детей - к пищевым аллергенам (молоко, яичный белок, глютен, бананы, зерновые - пшеница, рожь, ячмень, рис).

Таким образом, среди 153 включенных в исследование пациентов диагноз аллергической болезни был установлен 119 (78%) пациентам, не диагностированы АБ – у 34 (22%) детей из группы «Донозологическая диагностика сенсibilизации». У 30 пациентов было сочетание 2-х и более, у 29 пациентов – 3-х и более диагнозов аллергической болезни.

В группе «Пищевая аллергия» обследовано 26 пациентов (медиана возраста 7,8 (5,6; 8,9) лет). У 8 детей, родители которых считали, что дети имеют аллергические реакции на неопределенные пищевые продукты, пищевая аллергия не была подтверждена, был установлен АтД, проявления купировались при назначении топических средств. У 12 (46%) детей диагностирована не-IgE-зависимая ПА, у 6 (23%) – IgE-зависимая ПА, из них у 2 детей с сопутствующим поллинозом в весенний период был выявлен оральный аллергический синдром на орехи, обусловленный перекрестной сенсibilизацией, еще у 2 детей – гастроинтестинальная форма ПА на БКМ. Из наиболее распространенных пищевых аллергенов чаще всего сенсibilизация выявлялась к аллергенам яичного белка (27%), глютену (19%), сои (16%), коровьего молока (12%), креветки (8%), трески (5%). Таким образом, в данной группе 18 пациентов страдали ПА, 16 (62%) детей - АтД, 5 (19%) - Поллинозом, один (3,8%) ребенок - БА.

В группе «Поливалентная сенсibilизация» обследовано 20 детей (медиана возраста 9,3 (8,1; 12,1) лет). В данной группе отягощенная

наследственность по аллергии (85%) и проявления атопии на первом году жизни (70% случаев) отмечались значительно чаще, уровень общего IgE (Ме=239 (153; 420) МЕ/мл) - значительно выше, чем у детей других групп, $p<0,001$. По результатам определения sIgE/кожного тестирования большинство детей были сенсibilизированы к пыльце березы и ольхи (75/80% и 75/87%, соответственно), чуть реже – к аллергенам злаковых трав (к тимopheевке 60/53%), еще реже – к аллергенам сорных трав (к полыни 45/67%), 15% - к аллергену яичного белка, по 5% - к аллергенам коровьего молока, трески, яичного желтка и глютена, один ребенок был сенсibilизирован к грибам *Alternaria alternata* и *Aspergillus fumigatus* (табл.6). Все дети данной группы имели сочетание 3-х и более диагнозов: 85% детей имели АР, 80% - Поллиноз, 55% - ПА, 30% - АтД, 35% - БА.

Только у детей из групп «Поливалентная сенсibilизация» и «Пищевая аллергия» проводили определение sIgE к пищевым аллергенам злаков и бобовых (гречиха, кукуруза, овес, рис, рожь), овощей (капуста кочанная, морковь, перец сладкий, свекла сахарная, томат, тыква), фруктов и ягод (апельсин, дыня, клубника).

Из аллергенов злаков сенсibilизация наиболее часто выявлялась ко ржи и кукурузе (у 20% в группе «ПВС», у 26% в группе «ПА», с одинаковой выявляемостью для обоих аллергенов), из овощей – к аллергенам моркови (у 20% в группе «ПВС», у 24% в группе «ПА»), томата (у 47% в группе «ПВС», у 20% в группе «ПА») и капусты кочанной (у 40% в группе «ПВС», у 27% в группе «ПА»). Из фруктов и ягод к аллергенам клубники сенсibilизация 1-3 классов определялась у 45% в группе «ПВС», у 16% в группе «ПА», к аллергенам дыни – у 25% в группе «ПВС», у 17% в группе «ПА», апельсина – у 20% в группе «ПВС», у 12% в группе «ПА». Сенсibilизация к злакам, овощам, фруктам и ягодам выявлялась в большинстве случаев у детей с жалобами на сезонные проявления аллергии, сенсibilизированных к пыльцевым аллергенам деревьев и трав, что связано с перекрестными

аллергическими реакциями. Значимой сенсibilизации к аллергенам свинины, баранины и какао у пациентов выявлено не было.

В группе «Поллиноз» обследовано 34 ребенка (медиана возраста 9,8 (7,6;13,4) лет) с жалобами на сезонные проявления аллергии в весенний и/или летний период (у 2-х – только в летний период, у 8 – в весенний и летний период, у остальных – только в весенний период). Сенсibilизация по результатам sIgE/кожного тестирования максимально часто выявлялась к пыльцевым аллергенам березы и ольхи (94/92% и 91/88%, соответственно), реже – к пыльце тимopheевки (76/69%), мятлика (76/46%) и ежи сборной (70/65%), еще реже – к пыльце полыни (58/58%, соответственно). Большинство (59%) детей данной группы имели АтД на первом году жизни; каждый второй ребенок страдал проявлениями ОАС. Из сопутствующих диагнозов у 59% пациентов был диагностирован АР, у 56% - БА, у 50% - ПА, у 21% - АтД, у 1 пациента - крапивница.

При проведении анализа взаимосвязи отдельных жалоб с наличием сенсibilизации было подтверждено, что круглогодичные проявления ринита в два раза чаще сопровождаются сенсibilизацией к аллергенам перхоти кошки, однако данные различия не являлись статистически значимыми ($p=0,248$). Эпизоды кашля, симптомы бронхоспазма значимо чаще отмечаются у детей с сенсibilизацией к аллергенам пыльцы березы ($p<0,001$). Сезонные проявления ринита и конъюнктивита (риноконъюнктивальный синдром) значимо чаще были у детей с сенсibilизацией к пыльцевым аллергенам (табл. 57).

Таблица 57 – Частота выявления значимой сенсibilизации (I–VI класс) при отсутствии/наличии жалоб на сезонные проявления аллергии

Аллерген (всего)	Нет жалоб, % (сенсibilизированных / всего детей)	Есть жалобы, % (сенсibilизированных / всего детей)	p^*	q^{**}
t3 Береза бородавчатая (78)	19 (5/27)	92 (47/51)	$< 0,001$	$< 0,001$

t2 Ольха серая (52)	40 (2/5)	89 (42/47)	0,022	0,056
t1 Клен ясенелистный (52)	40 (2/5)	74 (35/47)	0,137	0,244
t14 Тополь дельтовидный (52)	20 (1/5)	66 (31/47)	0,066	0,125
t201 Ель обыкновенная (52)	0 (0/5)	15 (7/47)	1,000	1,000
t208 Липа мелколистная (50)	0 (0/5)	47 (21/45)	0,066	0,125
tx5 Пыльца деревьев: ольха, лещина, вяз, ива, тополь (73)	11 (7/65)	75 (6/8)	< 0,001	0,002
tx6 Пыльца деревьев: клен, береза, бук, дуб, орех (72)	11 (7/64)	62 (5/8)	0,002	0,011
g3 Ежа сборная (78)	22 (6/27)	71 (36/51)	< 0,001	0,001
g4 Овсяница луговая (52)	40 (2/5)	72 (34/47)	0,163	0,265
g6 Тимофеевка луговая (52)	40 (2/5)	72 (34/47)	0,163	0,265
g8 Мятлик луговой (52)	40 (2/5)	72 (34/47)	0,163	0,265
g11 Костер безостый (52)	40 (2/5)	60 (28/47)	0,639	0,714
g16 Лисохвост луговой (52)	40 (2/5)	68 (32/47)	0,327	0,454
gx1 Пыльца злаковых трав (73)	6 (4/65)	38 (3/8)	0,025	0,060
w6 Полынь	20 (1/5)	57 (27/47)	0,169	0,267

обыкновенная (52)				
w8 Одуванчик лекарственный (52)	20 (1/5)	55 (26/47)	0,183	0,282
w9 Подорожник ланцетовидный (52)	20 (1/5)	47 (22/47)	0,368	0,466
w10 Марь белая (52)	20 (1/5)	53 (25/47)	0,350	0,454
w204 Подсолнечник обыкновенный (151)	4 (4/92)	39 (23/59)	< 0,001	0,000
w206 Ромашка аптечная (52)	20 (1/5)	53 (25/47)	0,350	0,454
wx5 смесь аллергенов сорных трав (амброзия высокая, полынь, нивяник, одуванчик, золотарник) (73)	2 (1/65)	12 (1/8)	0,209	0,305

Примечание. * точный критерий Фишера. * скорректированный уровень значимости с поправкой на множественные сравнения (false discovery rate). Значимой считалась сенсibilизация I–VI класса

Резюме

Таким образом, были определены распространенные клинико-иммунологические профили у детей:

- в группе донозологической диагностики выявлены следующие клинико-иммунологические особенности – у детей с отягощенной наследственностью и отсутствием активных жалоб на симптомы аллергии

(13 (18%)) в большинстве (69% случаев) отсутствовала сенсibilизация, у 31% детей - выявлялась слабая латентная сенсibilизация. При этом, у 53% детей из группы с неспецифическими жалобами, подозрением на наличие аллергии, но без установленных диагнозов выявлялась значимая сенсibilизация и был подтвержден какой-либо диагноз аллергической болезни, наиболее часто – аллергический ринит, подтверждая сохраняющуюся тенденцию к гиподиагностике; у 29% детей из группы с неспецифическими жалобами значимой сенсibilизации выявлено не было, аллергия не подтвердилась.

- профиль пищевой гиперчувствительности, выявленный в группе пищевой аллергии, в два раза чаще характеризовался не-IgE- (46%), чем IgE-зависимым механизмом, сенсibilизация к распространенным пищевым аллергенам выявлялась с частотой до 27% случаев, у 8% проявления были обусловлены перекрестной реактивностью к пыльцевым аллергенам. При этом, в 30% случаев установленный диагноз ПА не подтвердился, что свидетельствует о гипердиагностике данной нозологии.

- клинико-иммунологический профиль при поллинозе преимущественно характеризовался сезонными проявлениями аллергии (включая БА) в весенний период и сенсibilизацией к пыльце деревьев семейства березовых порядка Букоцветные, в 59% случаев - проявлениями атопического дерматита на первом году жизни, сохраняющимися у каждого пятого ребенка в дальнейшем, а также круглогодичными симптомами АР.

- клинико-иммунологический профиль при мультиморбидном атопическом фенотипе характеризовался максимально выраженной поливалентной сенсibilизацией и широким спектром причинно-значимых аллергенов, отягощенной наследственностью по аллергии (до 85% случаев), проявлениями атопии на первом году жизни (у 70% детей), значением уровня общего IgE выше референсных значений ($Me=239$ (153; 420) МЕ/мл), наличием 3-х и более диагнозов у всех пациентов.

5.3. Сравнение выявляемости сенсibilизации при применении различных доступных методов аллергодиагностики

Ранее было показано, что результаты разных методов аллергодиагностики могут не совпадать, в том числе при определении сенсibilизации к некоторым группам аллергенов. Для разработки оптимальных диагностических алгоритмов проведен сравнительный анализ выявляемости сенсibilизации с применением различных диагностических методов (кожное тестирование - стандартными пылецевыми аллергенами производства ФГУП НПО «Микроген» Минздрава России, бытовых, эпидермальных и пищевых – производства АО «Биомед» им. И.И. Мечникова, определение sIgE - методом ImmunoCAP).

Сравнение выявляемости сенсibilизации к одним и тем же аллергенам с применением разных методов диагностики (определения sIgE и кожного тестирования) позволило выявить пары аллергенов, подтвердившие значимость для обоих анализируемых методов: кожная проба (шерсть кошки) — sIgE (перхоть кошки) (коэффициент корреляции Кендалла $\tau = 0,93$; ДИ 95% [0,901; 0,95]); группа пылецевых аллергенов (пары): кожная проба (ежа сборная) — sIgE (gx1 смесь аллергенов злаковых трав) ($\tau = 0,818$; ДИ 95% [0,747; 0,871]), кожная проба (береза) — sIgE (t3 береза бородавчатая) ($\tau = 0,546$; ДИ 95% [0,407; 0,659]), кожная проба (полынь) — sIgE (w6 полынь обыкновенная) ($\tau = 0,499$; ДИ 95% [0,291; 0,663]). Низкая выявляемость при использовании метода кожного тестирования (наименьшая корреляция), была в парах: домашняя пыль с.519 — d1 клещ *D. pteronyssinus* ($\tau = 0,216$; ДИ 95% [-0,006; 0,418]), домашняя пыль с.519 — d2 клещ *D. farinae* ($\tau = 0,191$; ДИ 95% [-0,071; 0,396]). Практически отсутствовала корреляция в следующих парах кожная проба – sIgE: целое куриное яйцо — f75 яичный желток ($\tau = -0,037$, ДИ95% [-0,179, 0,107]), целое куриное яйцо — f1 яичный белок ($\tau = -0,071$, ДИ95% [-0,211, 0,072]), треска — f3 треска атлантическая ($\tau = -0,066$, ДИ95% [-0,301, 0,177]), коровье молоко — f2 молоко коровье ($\tau = -0,104$,

ДИ95% [-0,242, 0,038]), шерсть собаки – е5 перхоть собаки ($\tau = -0,071$, ДИ95% [-0,243, 0,104]) (табл. 58).

Таблица 58 – Корреляции выявляемой сенсibilизации по результатами кожных проб и определению sIgE в крови

Кожная проба – sIgE (всего)	τ^*	ДИ 95%	p^{**}	q^{***}
Шерсть кошки – е1 Кошка (56)	0,930	[0,901; 0,950]	< 0,001	< 0,001
Береза – t3 Береза бородавчатая (56)	0,546	[0,407; 0,659]	< 0,001	< 0,001
Ежа сборная – gx1 Пыльца злаковых трав (53)	0,818	[0,747; 0,871]	< 0,001	< 0,001
Полынь – wx5 Пыльца сорных трав (52)	0,768	[0,679; 0,834]	< 0,001	0,001
Райграс – gx1 Пыльца злаковых трав (55)	0,738	[0,643; 0,810]	< 0,001	< 0,001
Овсяница – g4 Овсяница луговая (35)	0,689	[0,546; 0,793]	< 0,001	< 0,001
Мятлик – g8 Мятлик луговой (28)	0,679	[0,510; 0,797]	< 0,001	< 0,001
Ежа сборная – g3 Ежа сборная (48)	0,677	[0,556; 0,769]	< 0,001	< 0,001
Одуванчик–w8 Одуванчик лекарственный (27)	0,538	[0,319; 0,702]	< 0,001	0,002
Подсолнечник – w204 Подсолнечник обыкновенный (91)	0,514	[0,405; 0,609]	< 0,001	< 0,001
Полынь – w6 Полынь обыкновенная (31)	0,499	[0,291; 0,663]	0,001	0,002
Домашняя пыль с.519 – hx2 Домашняя пыль (52)	0,466	[0,308; 0,599]	< 0,001	0,001
Рожь – f5 Рожь (25)	0,466	[0,219; 0,657]	0,012	0,021
Амброзия – wx5 Пыльца сорных трав (56)	0,436	[0,280; 0,570]	0,001	0,002
Амброзия – w6 Полынь обыкновенная (35)	0,388	[0,175; 0,566]	0,008	0,014
Клен – t1 Клен ясенелистный	0,386	[0,147;	0,014	0,022

(29)		0,583]		
Ольха – t2 Ольха серая (39)	0,313	[0,105; 0,495]	0,022	0,032
Домашняя пыль с.519 — d1 Клещ д.п. Pt (37)	0,216	[-0,006, 0,418]	0,164	0,216
Домашняя пыль с.519 — d2 Клещ д.п. F (37)	0,191	[-0,033, 0,396]	0,213	0,267
Целое куриное яйцо — f75 Яичный желток (Gallus spp.) (85)	- 0,037	[-0,179, 0,107]	0,731	0,731
Треска — f3 Треска атлантическая (32)	- 0,066	[-0,301, 0,177]	0,711	0,731
Ш-ть собаки — e5 Собака (58)	- 0,071	[-0,243, 0,104]	0,577	0,627
Целое куриное яйцо — f1 Яичный белок (86)	- 0,071	[-0,211, 0,072]	0,496	0,564
Коровье молоко — f2 Молоко коровье (87)	- 0,104	[-0,242, 0,038]	0,313	0,372

Примечание: * τ - коэффициент корреляции тау-в Кендалла, **ДИ (доверительный интервал) коэффициента, уровень статистической значимости, ***q - скорректированный FDR-уровень статистической значимости.

Таким образом, наличие сенсibilизации к экстрактам данных аллергенов (пыльцевые аллергены и аллергены кошки) можно определять как с помощью выявления sIgE в сыворотке крови методом ImmunoCAP, так и методом кожного тестирования, который является менее дорогостоящим.

Анализ сенсibilизации к пыльцевым аллергенам деревьев, определяемой методом ImmunoCAP, показал высокую корреляцию в паре sIgE-sIgE аллергенов пыльцы деревьев семейства березовых порядка Букоцветные: t3 береза бородавчатая - t2 ольха серая ($\tau = 0,890$, ДИ 95% [0.829, 0.931]), что обосновывает рекомендацию при наличии жалоб на проявления риноконъюнктивального синдрома в весенний период определять сенсibilизацию к репрезентативному аллергену деревьев порядка Букоцветные – пыльце березы (выявлялась в 94% по результатам ImmunoCAP и в 92% случаев – по данным кожного тестирования в группе

«Поллиноз» с очень высокими и предельно высокими уровнями концентрации sIgE (5–6 класс) или с резко положительной сенсibilизацией (+++++) к данному аллергену) (рис. 28).

Анализ сенсibilизации к пыльцевым аллергенам различных злаковых *трав* подсемейства Мятликовые показал во всех парах sIgE-sIgE высокую корреляцию: например, в паре g6 Тимофеевка луговая — g3 Ежа сборная ($\tau = 0,939$ ДИ 95% [0,903, 0,962]. У большинства пациентов при выявлении положительной сенсibilизации к какому-либо аллергену пыльцы злаковых трав, одновременно сенсibilизация подтверждалась и к другим близкородственным аллергенам (табл. 59).

Таким образом, при наличии жалоб на сезонные проявления аллергии в летний период (июнь – июль) для оценки сенсibilизации к пыльцевым аллергенам злаковых трав подсемейства Мятликовые достаточно оценить наличие сенсibilизации к одному или двум из них (рис. 28).

Таблица 59 – Корреляции между классами сенсibilизации sIgE к аллергенам пыльцы злаковых трав в группе «Поллиноз»

Пара sIgE (всего)	τ *	ДИ 95%*	p **	q **
g16 Лисохвост луговой– g3 Ежа сборная (33)	0,976	[0,961; 0,985]	< 0,001	< 0,001
g4 Овсяница луговая – g3 Ежа сборная (33)	0,963	[0,940; 0,977]	< 0,001	< 0,001
g16 Лисохвост луговой – g4 Овсяница луговая (33)	0,958	[0,933; 0,974]	< 0,001	< 0,001
g6 Тимофеевка луговая – g4 Овсяница луговая (33)	0,948	[0,918; 0,968]	< 0,001	< 0,001
g16 Лисохвост луговой – g6 Тимофеевка луговая (33)	0,948	[0,918; 0,968]	< 0,001	< 0,001
g8 Мятлик луговой – g6 Тимофеевка луговая (33)	0,944	[0,910; 0,965]	< 0,001	< 0,001
g6 Тимофеевка луговая –	0,939	[0,903;	< 0,001	< 0,001

g3 Ежа сборная (33)		0,962]		
g8 Мятлик луговой – g4 Овсяница луговая (33)	0,938	[0,902, 0,961]	< 0,001	< 0,001
g16 Лисохвост луговой – g8 Мятлик луговой (33)	0,938	[0,902, 0,961]	< 0,001	< 0,001
g8 Мятлик луговой – g3 Ежа сборная (33)	0,923	[0,878, 0,951]	< 0,001	< 0,001

Примечание. * τ коэффициент корреляции тау-b Кендалла, ДИ (доверительный интервал) коэффициента, ** p - уровень статистической значимости, *** q - скорректированный FDR-уровень статистической значимости.

Анализ сенсibilизации к пыльцевым аллергенам различных сорных трав показал высокую корреляцию во всех парах sIgE-sIgE, например в паре w204 Подсолнечник обыкновенный — w6 Полынь обыкновенная ($\tau = 0,785$, ДИ 95% [0,673; 0,861]) (табл. 60).

Таблица 60 – Корреляции между классами сенсibilизации sIgE к аллергенам
пыльцы сорных трав в группе «Поллиноз»

Пара sIgE (всего)	τ^*	ДИ 95%	p	q^{**}
w206 Ромашка аптечная – w6 Полынь обыкновенная (33)	0,854	[0,773; 0,907]	< 0,001	< 0,001
w10 Марь белая – w9 Подорожник ланцетовидный (33)	0,794	[0,687; 0,868]	< 0,001	< 0,001
w204Подсолнечник обыкновенный – w6 Полынь обыкновенная (33)	0,785	[0,673; 0,861]	< 0,001	< 0,001
w204Подсолнечник обыкновенный – w9 Подорожник ланцетовидный (33)	0,745	[0,617; 0,834]	< 0,001	< 0,001
w9 Подорожник ланцетовидный –	0,743	[0,614; 0,833]	< 0,001	< 0,001

w8 Одуванчик лекарственный (33)				
w10 Марь белая – w6 Полынь обыкновенная (33)	0,742	[0,613; 0,832]	< 0,001	< 0,001
w204Подсолнечник обыкновенный – w10 Марь белая (33)	0,737	[0,606; 0,829]	< 0,001	< 0,001
w9 Подорожник ланцетовидный – w6 Полынь обыкновенная (33)	0,692	[0,545; 0,798]	< 0,001	< 0,001

Примечание. * τ коэффициент корреляции тау-b Кендалла, ДИ (доверительный интервал) коэффициента, ** q - уровень статистической значимости, скорректированный FDR-уровень статистической значимости.

Таким образом, при наличии жалоб на сезонные проявления аллергии в летний период (июль - август) у пациентов, проживающих в средней полосе РФ, Московской агломерации, для оценки сенсibilизации к пыльцевым аллергенам сорных трав достаточно провести диагностику с аллергеном пыльцы полыни, учитывая наиболее часто выявляемую сенсibilизацию (58% - по результатам ImmunoCAP и 58% - по данным кожного тестирования в группе детей с жалобами на сезонные проявления аллергии) с более высокими уровнями концентрации sIgE к данному аллергену и наиболее выраженной сенсibilизацией по результатам кожного тестирования.

Резюме

Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что полученные значимые высокие корреляции сенсibilизации в определенных парах sIgE-sIgE к аллергенам растений с гомологичной белковой структурой внутри групп, подтверждают их репрезентативность и обосновывают использование для аллергодиагностики любого из аллергенов пары.

Кожное тестирование, являясь экономически более выгодным методом диагностики, обладает высокой чувствительностью при определении сенсibilизации к пыльцевым аллергенам и аллергенам кошки, низкой

чувствительностью при выявлении сенсibilизации к таким группам аллергенов, как пищевые и бытовые. Поэтому наличие сенсibilизации к экстрактам пылевых аллергенов, аллергенов кошки можно эффективно определять и методом кожного тестирования, а не только с помощью выявления sIgE в сыворотке крови методом ImmunoCAP. А вот для выявления сенсibilизации к пищевым аллергенам, аллергену собаки и клещей домашней пыли предпочтение следует отдавать определению sIgE в сыворотке крови методом ImmunoCAP.

5.4 Оптимизация диагностики у детей с аллергическими болезнями, проживающими в Московской агломерации

Полученные в исследовании результаты позволили научно обосновать выбор метода диагностики сенсibilизации, минимизировать набор необходимых аллергенов – для уточнения сенсibilизации, установления диагноза и выбора тактики дальнейшего ведения пациента, включая назначение аллергенспецифической иммунотерапии.

Эффективность разработанной поэтапной диагностики аллергических заболеваний, ставшей основой алгоритмов, обусловлена включением в «условия» выявленных в результате исследования педиатрических характеристик клинико-иммунологических нозологических профилей и установленных паттернов сенсibilизации. Персонификация диагностического процесса основана на анализе фенотипических проявлений и жалоб конкретного пациента (рис. 28, 29).

Таким образом, на основании полученных результатов, выявленных корреляций и литературных данных нами были разработаны персонифицированные алгоритмы диагностики и ведения (рис. 28, 29) для детей, проживающих в средней полосе РФ (Московской агломерации).

Так, у детей, проживающих в средней полосе РФ, при сезонных проявлениях в весенний период, для проведения качественной оценки наличия у пациента сенсibilизации к аллергенам пыльцы деревьев в соответствии с алгоритмом достаточно провести диагностику с аллергеном

пыльцы березы. При сезонных проявлениях в летний период (июнь-июль) для проведения качественной оценки наличия сенсибилизации следует проводить диагностику с аллергеном пыльцы тимофеевки или ежи сборной. При сезонных проявлениях аллергии в летний период (июль-август) достаточно использование цельного экстракта пыльцы полыни, что позволяет провести качественную оценку наличия у пациента сенсибилизации (рис. 28). Во всех 3-х случаях возможно использовать результаты кожного тестирования.

При длительном затруднении носового дыхания, жалобах на отделяемое из носа и/или кашель, проявления бронхообструкции в течение года следует оценить наличие сенсибилизации к эпидермальным аллергенам кошки и/или собаки, бытовым аллергенам. Кроме того, при круглогодичных жалобах следует помнить и о возможном наличии сенсибилизации к пыльце: аллергенам пыльцы березы, ежи сборной, тимофеевки и/или райграса, а также аллергенам пыльцы полыни (рис. 29).

У детей с жалобами на кожные/гастроинтестинальные симптомы при подозрении на наличие ПА для выявления причинно-значимого аллергена необходимо начинать диагностику с ведения пищевого дневника/элиминационной диагностической диеты. Если аллерген не выявлен, определять сенсибилизацию к какому-либо из 8 (коровье молоко, яйцо, соя, рыба, морепродукты, пшеница, орехи, арахис) наиболее распространенных или других пищевых аллергенов в зависимости от жалоб (рис.30).

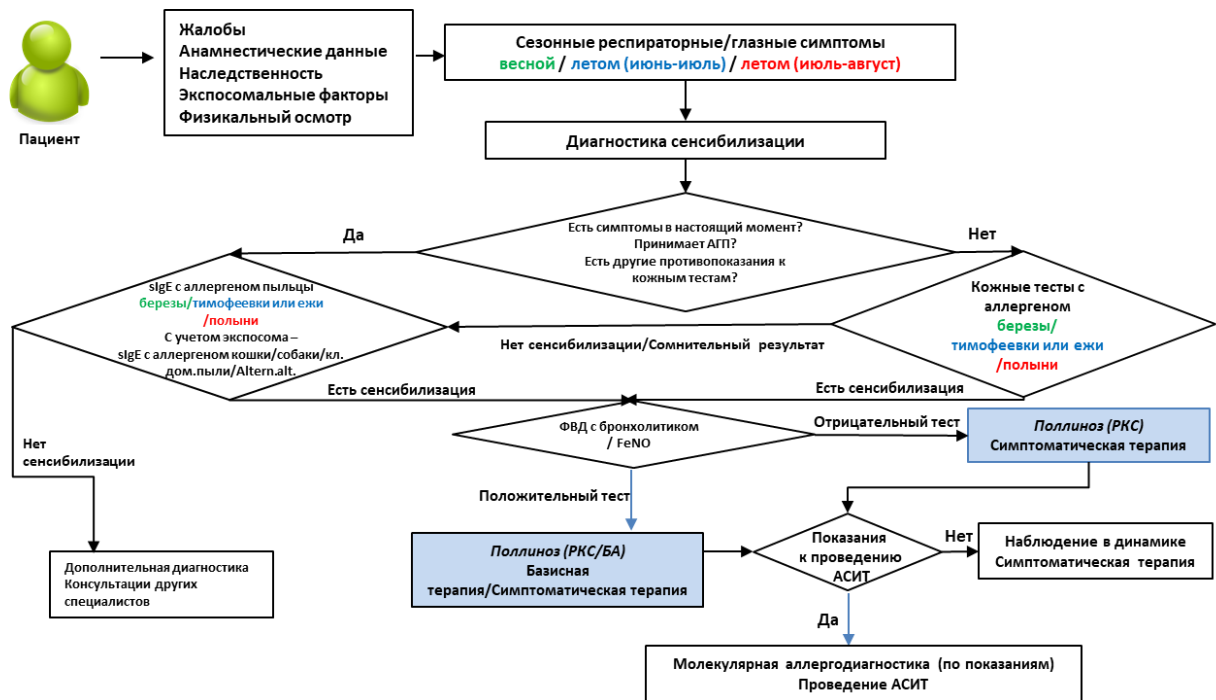


Рисунок 28. Алгоритм диагностики, определения профиля сенсibilизации, показаний к АСИТ у ребенка с сезонными респираторными/глазными симптомами.

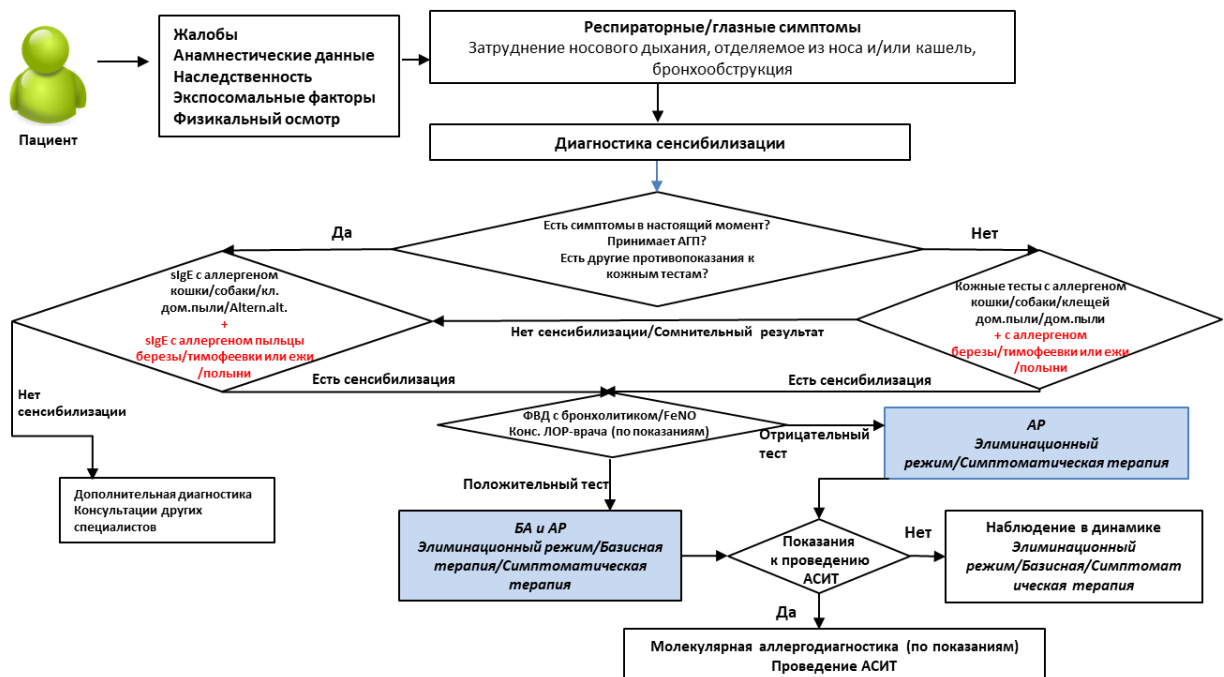


Рисунок 29. Алгоритм диагностики, определения профиля сенсibilизации, показаний к АСИТ у пациента детского возраста с персистирующими/интермиттирующими респираторными/глазными симптомами в течение года.

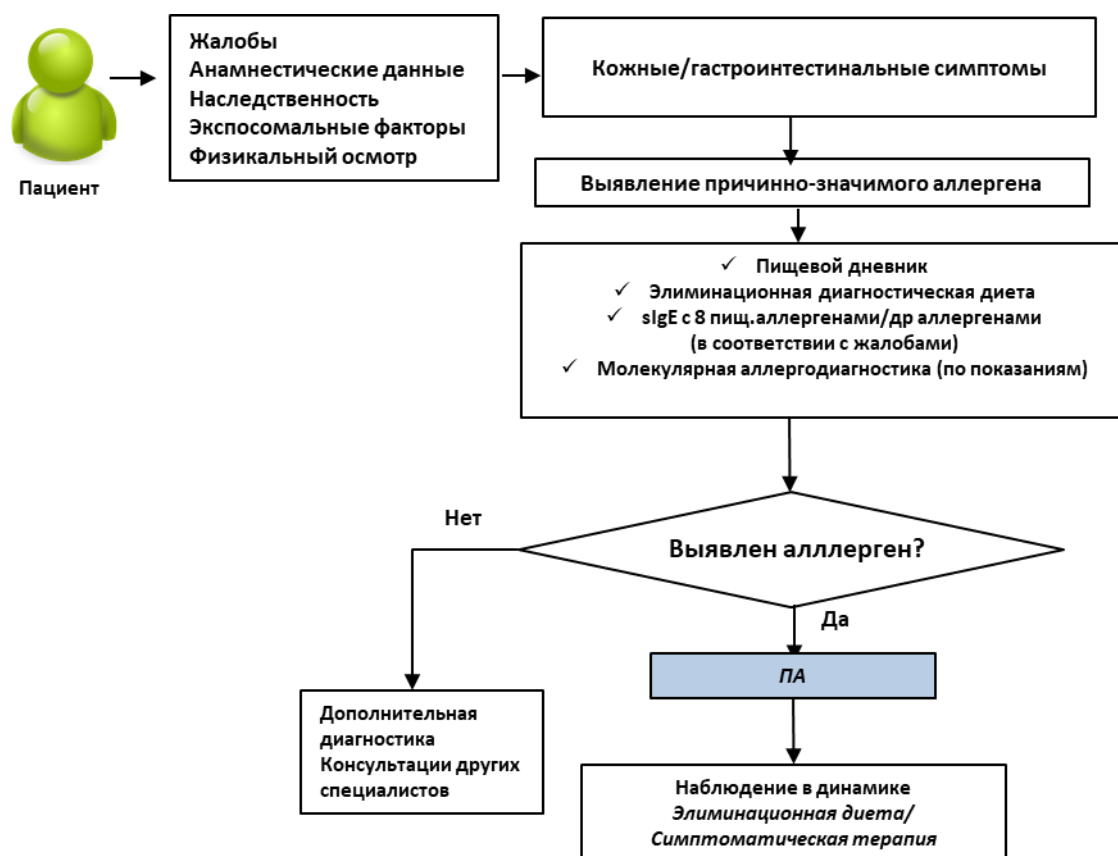


Рисунок. 30. Алгоритм диагностики, определения профиля сенсibilизации у пациента детского возраста с кожными/гастроинтестинальными симптомами.

При подозрении на наличие сенсibilизации и аллергического заболевания у пациента уточнение причинно-значимого аллергена (с применением соответствующих алгоритмов) и дифференциально-диагностический поиск необходимо проводить независимо от уровня общего IgE.

Разработанные алгоритмы внедрены и успешно используются в работе консультативно-диагностического центра для детей, а также в многопрофильном педиатрическом дневном стационаре НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2.

Клинический пример №1

Данный клинический пример демонстрирует использование разработанного нами алгоритма для проведения аллергодиагностики,

верификации диагноза и выработки тактики ведения пациента с жалобами на респираторные симптомы.

Обследование, верификация диагноза и выработка тактики лечения проведены в соответствии с разработанным алгоритмом диагностики, определения профиля сенсibilизации, показаний к АСИТ у пациента детского возраста с персистирующими/интермиттирующими респираторными/глазными симптомами в течение года.

Девочка Г., 15 лет

Обратилась к аллергологу-иммунологу *с жалобами на* круглогодичную заложенность носа, кашель, затрудненное дыхание весной, иногда одышку при физической нагрузке

Анамнез жизни

Ребенок от 1-й беременности, 1-х своевременных родов на 39 неделе. Оценка по шкале APGAR 8/9 баллов. Масса тела при рождении 3100 г, длина – 51 см. Период новорожденности протекал без особенностей. Раннее развитие – в соответствии с возрастом. Вакцинирована по индивидуальному графику. Вакцинация от гриппа и пневмококковой инфекции не проводилась.

В соответствии с рекомендациями алгоритма уточнены данные наследственного аллергологического анамнеза, сведения о воздействии факторов экспосомы, данные анамнеза о времени и частоте возникновения, триггерах респираторных симптомов, получена информация о выставленных в медицинской документации диагнозах, проводимой терапии.

Аллергологический анамнез

Наследственность по аллергическим болезням отягощена - у матери пищевая аллергия, крапивница.

Жилищно-бытовые условия: ковры, книги в открытых полках, пуховая подушка, одеяло шерстяное, животных нет. В квартире не курят.

Кожных проявлений аллергии не было. Аллергических реакций на пищевые продукты и лекарственные препараты не отмечено.

Анамнез болезни

До 3-х лет часто болела ОРИ, на фоне ОРИ - кашель, свистящее дыхание. С 10 лет круглогодичная заложенность носа, периодически использовала сосудосуживающие капли. В 13 лет эпизод затрудненного дыхания зимой во время занятий лыжами. С апреля текущего года - сухой кашель, свистящее затрудненное дыхание, усиление заложенности носа, ринорея.

В мае консультирована оториноларингологом, заподозрен аллергический ринит; консультирована педиатром по месту жительства, выставлен диагноз: «Поллиноз? Обструктивный бронхит. Аллергический ринит?» В лечении ИГК в течение 2-х недель, бронхолитики через небулайзер с положительным эффектом, далее антилейкотриеновый препарат.

При осмотре: общее состояние удовлетворительное. Положение активное. Масса тела 54 кг. Рост 162 см. Кожные покровы смуглые, умеренной влажности, чистые от сыпи. Видимые слизистые оболочки чистые, розового цвета. Зев не гиперемирован, лакуны миндалин без наложений. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно, распределена равномерно. Лимфатические узлы пальпируются по основным группам безболезненные. Костная система без видимых деформаций. Носовое дыхание умеренно затруднено, отделяемого нет. В легких дыхание везикулярное, равномерно проводится во все отделы, хрипов нет. ЧД 22 в мин, SpO₂ 98%. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 78 уд/мин. Язык чистый. Диспептических явлений нет. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Стул регулярный, оформленный.

Диагностика сенсibilизации была проведена в соответствии с алгоритмом. Учитывая наличие жалоб на респираторные симптомы, данные анамнеза о воздействии факторов экспозомы (наличие дома ковров, пуховой подушки и шерстяного одеяла), круглогодичный характер симптомов и наличие обострения в весенний период сенсibilизация определена с

применением кожного тестирования к аллергену домашней пыли, клещам домашней пыли (*D. farinae* и *D. Pteronyssinus*), пыльцы березы.

Результаты.

- Кожные пробы: выявлена резко положительная (+++) к аллергенам домашней пыли, сомнительная (+) сенсibilизация к аллергенам клещей *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, сенсibilизации к аллергенам пыльцы березы не выявлено.

Учитывая выявленную сомнительную сенсibilизацию к аллергенам клещей домашней пыли, отрицательную сенсibilизацию к аллергену пыльцы березы, отсутствие аллергенов плесневых грибов для постановки кожных проб, наличие симптомов аллергии в весенний период, дополнительно проведено определение sIgE к данным аллергенам в крови методом ImmunoCAP (табл. 61).

Таблица 61 – Результаты определения sIgE в крови методом ImmunoCAP

Тест	Результат	Ед. изм-я	Должные знач-я
<i>D. pteronyssinus</i>	80,3 Очень высокий (V класс)	kUA/l	0 - 0,34
<i>D. farinae</i>	>100 Предельно высокий (VI класс)	kUA/l	0 - 0,34
<i>Alternaria alternata</i>	0,02	kUA/l	0 - 0,34
Береза бородавчатая	0,03	kUA/l	0 - 0,34

Далее проведена инструментальная диагностика для определения наличия и обратимости бронхиальной обструкции, а также эозинофильного воспаления в дыхательных путях:

- Функция внешнего дыхания: ФЖЕЛ% - 121; ОФВ1 % - 116; ПСВ% - 124; МОС25% -115; МОС50% – 89; МОС75%-68. Проба с сальбутамолом (2 ингаляции): ФЖЕЛ% - 125; ОФВ1% - 125; ПСВ% - 136; МОС25% -130 ; МОС50% -104 ; МОС75% - 87. Заключение:

Показатели ФВД в норме, проба с салбутамолом – положительная (прибавка по ОФВ1 = 200мл, 7.6 %).

- Определение оксида азота в выдыхаемом воздухе – 1 попытка – 18 ppb, 2 попытка – 16 ppb, 3 попытка – 16 ppb (показатели в пределах нормы).
- Девочка проконсультирована ЛОР-врачом с диагнозом: «Аллергический персистирующий ринит, обострение. Искривление носовой перегородки».

Учитывая жалобы, данные анамнеза (отягощённая наследственность по аллергическим заболеваниям; наличие респираторных симптомов - заложенность носа, эпизоды бронхобструкции - в течение года, неблагоприятных факторов экспосомы в квартире (ковры, пуховая подушки и шерстяное одеяло у девочки), выявленной при обследовании сомнительной сенсibilизации к клещам домашней пыли по результатам кожного тестирования и очень высокому (V класс) уровню sIgE к *D. pteronyssinus* и предельно высокому (VI класс) к *D. farinae* выставлен **диагноз:** «Бронхиальная астма, атопическая форма, легкое интермиттирующее течение, вне обострения. Аллергический персистирующий ринит, период ремиссии».

Назначена терапия:

1. Соблюдение элиминационного режима: не находиться в пыльном помещении, в квартире не должно быть ковров, пуховую подушек и шерстяное одеяло заменить на синтетические постельные принадлежности, использовать противоклещевые защитные чехлы для подушек, одеял, матрасов. Постельное белье стирать один раз в неделю при температуре 60 °С и выше с использованием специальных акарицидных средств. Использовать акарицидные средства для обработки матрасов, мягкой мебели. Проводить уборку с помощью пылесоса с выпускным HEPA-фильтром не менее 2 раз в неделю в отсутствие члена семьи с аллергией, использовать воздухоочиститель с HEPA-фильтром. Придерживаться оптимального уровня влажности 40–50%.

2. Базисная терапия: при симптомах астмы - Будесонид/Формотерол турбухалер 4,5/160 мкг 1 инг по требованию.
3. При обострении аллергического ринита ИНГК (например, мометазона фураат), при недостаточном эффекте в комбинации с АГП2.
4. АСИТ препаратом «Аллерген клещей» по схеме в течение 3-х лет.
5. Наблюдение аллерголога-иммунолога, ЛОР врача

Описанный клинический пример подтверждает высокую медицинскую и экономическую эффективность разработанных подходов к диагностике аллергических болезней у детей.

ГЛАВА 6. ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ УДАЛЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ, НАБЛЮДЕНИЯ И КОНТРОЛЯ ЗА СОСТОЯНИЕМ ЗДОРОВЬЯ ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА С АЛЛЕРГИЕЙ

В настоящее время телемедицинские технологии становятся наиболее значимыми, так как могут решить ряд задач длительного и регулярного мониторинга пациентов. Новые условия, ограничивающие визиты пациентов в медицинские учреждения, высокая загруженность врачей и недостаточное количество времени обуславливают необходимость использования удаленного наблюдения – телемониторинга.

Информационные технологии в здравоохранении предоставляют дополнительные возможности применения новых подходов – профилактических, диагностических, терапевтических и реабилитационных, значительно расширяя круг пациентов, которые могут находиться под наблюдением, обуславливая значимые положительные эффекты – клинический, психосоциальный, экономический и организационный. Применение телемониторинга позволяет увеличить доступность медицинских услуг, снизить количество очных визитов пациента в медицинскую организацию, способствует «сокращению расстояния» между пациентом и врачом, позволяет быстро собрать качественные сведения, а также снижает тревожность родителей пациентов, однако, его внедрение все еще остается ограниченным.

В особенных ситуациях, включая пандемию коронавирусной инфекции нового типа, оценка состояния здоровья пациента с применением электронных инструментов удаленного контроля – предоставляет возможность наблюдения пациента для осуществления своевременной коррекции стратегии терапии.

При этом, использование стандартизованного подхода и электронных инструментов в комплексной методологии клинико-эпидемиологического наблюдения является ключевым условием получения необходимых

качественных полных данных для анализа эффекта и последствий воздействия на растущий организм ребенка.

6.1. Удаленное наблюдение и оценка состояния здоровья пациентов с поллинозом

Телемониторинг состояния здоровья используют при ряде заболеваний, однако, при таком состоянии как поллиноз, технология контроля над симптомами должна включать ежедневную оценку как выраженности проявлений ринита, конъюнктивита, бронхиальной астмы, на которые могут влиять длительность и интенсивность сезона цветения, а также погодные условия, так и потребность в симптоматической терапии для осуществления ее максимально своевременной коррекции.

Для объективной оценки тяжести симптомов поллиноза и эффективности АСИТ с аллергеном пыльцы березы сублингвальным способом введения, 47 пациентам с поллинозом, законные представители которых согласились принять участие в длительном мониторинге (из группы детей, обследованных на II этапе работы), были представлены специальные вопросники (электронные и бумажные версии), с целью проведения клинико-фармакологической оценки в течение всего периода цветения деревьев. Вопросник для суммарной комбинированной оценки тяжести симптомов аллергического ринита, аллергического конъюнктивита и потребности в фармакотерапии необходимо было заполнять ежедневно в течение месяца – в период цветения березы.

Кроме сезонных клинических проявлений - зуда, чихания, насморка, заложенности носа, аллергического конъюнктивита - зуда/покраснения глаз, слезотечения, которые оценивали по шкале от 0 до 3 баллов, где «0» - отсутствие клинических проявлений, «1» - слабые проявления (признак/симптом присутствует, но минимален; легко переносится), «2» - умеренные проявления (среднетяжелый признак/симптом, который беспокоит, терпимый), «3» - тяжелые проявления (признак/симптом, который трудно терпеть; ухудшает качество жизни и/или сон), объема

фармакотерапии - прием антигистаминных препаратов оценивался как «1» балл, местных глюкокортикоидов в комбинации или без - как «2» балла, антилейкотриеновых препаратов в комбинации или без - как «3» балла, анализировали продолжительность и интенсивность цветения березы в период пыления по данным пыльцевого мониторинга в соответствии с международной шкалой индикации уровней концентрации пыльцы в воздухе: 0 - нет пыльцы, 1 - низкий (1-10 ед/м³), 2 - Средний (11-100 ед/м³), 3 - высокий (101-1000 ед/м³), 4 - очень высокий (> 1000 ед/м³), 5 - экстра высокий (> 5000 ед/м³), а также такие метеорологические элементы погоды как скорость ветра, влажность и температура воздуха.

Средний ежедневный балл симптомов (day symptoms score – dss) риноконъюнктивального синдрома рассчитывали по формуле: $((0-3)+(0-3)+(0-3)+(0-3)+(0-3)+(0-3))/6$, ежедневную суммарную клинико-фармакологическую оценку (combined clinical-medication score – CSMS) - $((0-3)+(0-3)+(0-3)+(0-3)+(0-3)+(0-3))/6+(0-3)$. Оценивали также медиану ежедневной суммарной клинико-фармакологической оценки за 1 месяц ведения дневников в период пыления березы (15.04.2016 – 15.05.2016 г.) (табл. 61).

Полностью заполненные вопросники предоставили 17 (36%) пациентов (12 - электронные и 5 - бумажные версии). Среди пациентов, родители которых заполнили дневники симптомов, большинство детей (47%) получили 2 курса АСИТ аллергеном пыльцы березы, 18% - 3 курса, 18 % - один курс, 12% - 4 курса, 1 ребенок - не использовал данную терапию.

По результатам проведенного исследования медиана ежедневного балла симптомов в данной группе пациентов за период пыления березы составила 0,33 [0,17;0,6] (максимальный балл – 3), медиана суммарной клинико-фармакологической оценки – 3,00 [2,33, 3,67] из 6 максимально возможных баллов (табл. 62).

Таблица 62 – Оценка симптомов риноконъюнктивального синдрома в период пыления березы

Ежедневный балл симптомов за период пыления березы (DSS) (максимальный балл = 3), Me (Q1; Q3)	Суммарная клинико-фармакологическая оценка за период пыления березы (CSMS) (максимальный балл = 6), Me (Q1; Q3)
0,33 [0,17;0,67]	3,00 [2,33; 3,67]

Максимальная выраженность симптомов отмечалась при очень высокой (более 1000 ед/м³) и экстра высокой (более 5000 ед/м³) концентрации пыльцы березы в воздухе, при скорости ветра - 5-6 м/с (средняя суммарная клинико-фармакологическая оценка - 3,11 баллов) (рис. 31, 32).

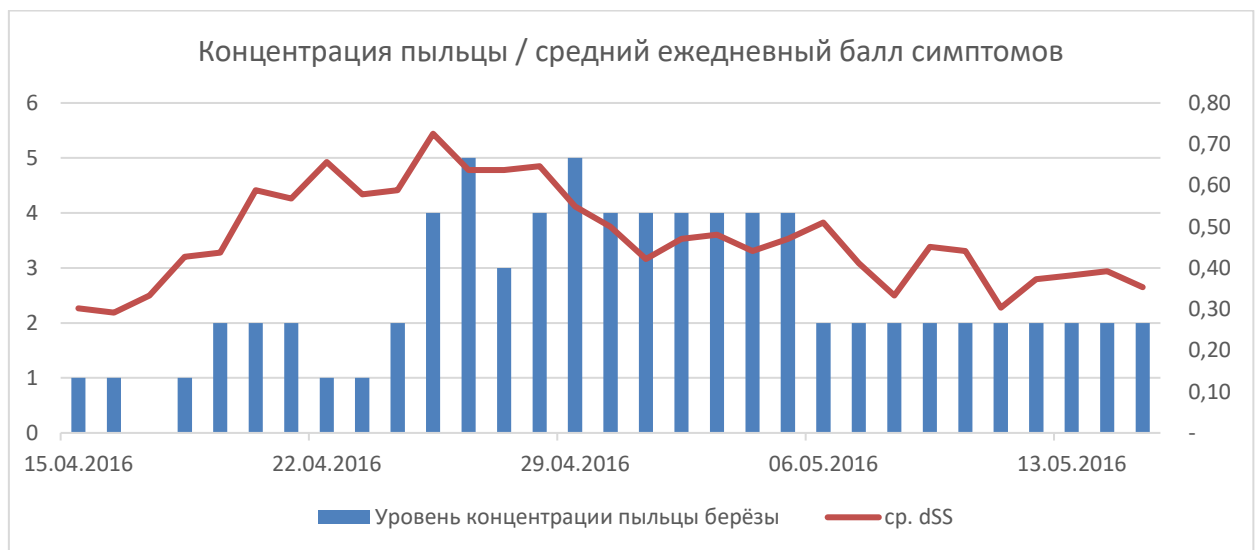


Рисунок 31. Связь концентрации пыльцы березы и выраженности симптомов.

Примечание: ср.dSS – средний ежедневный балл симптомов.

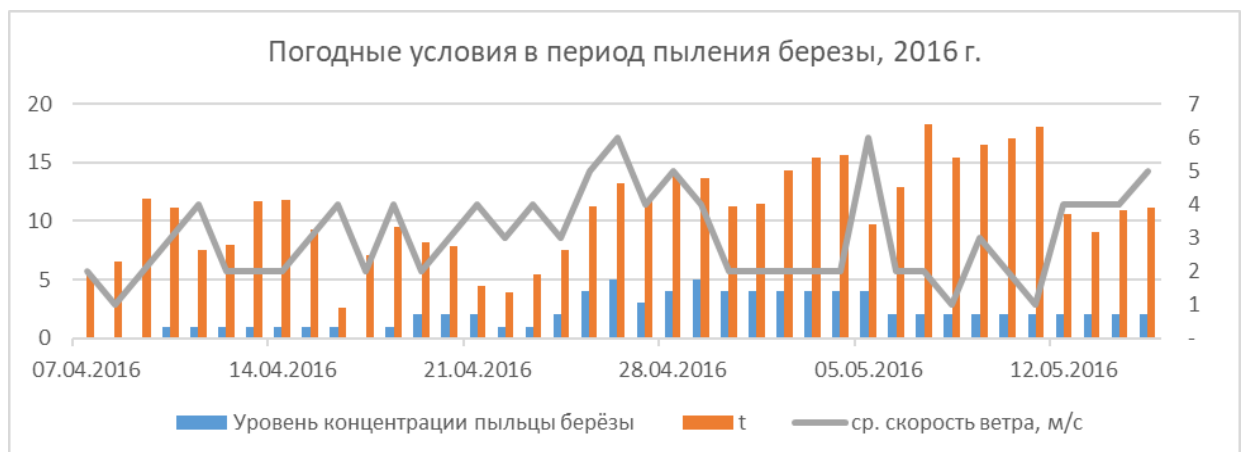


Рисунок 32. Метеорологические условия в период пыления березы

Для оценки влияния погодных условий (температура воздуха, скорость ветра, влажность), уровня концентрации пыльцы березы в воздухе на выраженность симптомов поллиноза (на основании суммарной клинико-фармакологической оценки) построены однофакторные и многофакторные линейные модели. Все коэффициенты регрессии (кроме скорости ветра) в однофакторных линейных моделях значимы ($p < 0,05$), но небольшой величины (табл. 63).

Таблица 63 – Влияние погодных условий на выраженность симптомов поллиноза. Однофакторные модели

Характеристика	N (количество измерений)	Beta	95% ДИ	p
Уровень концентрации пыльцы берёзы	530	0,08	0,00; 0,16	0,042
Температура воздуха	530	-0,03	-0,06, 0,00	0,020
ср. влажность	530	1,2	0,51; 1,8	<0,001
ср. скорость ветра, м/с	530	0,03	-0,05; 0,11	0,5

Например, согласно модели, при увеличении уровня концентрации пыльцы берёзы на один балл, средняя суммарная клинико-фармакологическая оценка в среднем увеличится всего на 0,08 баллов (рис. 33).

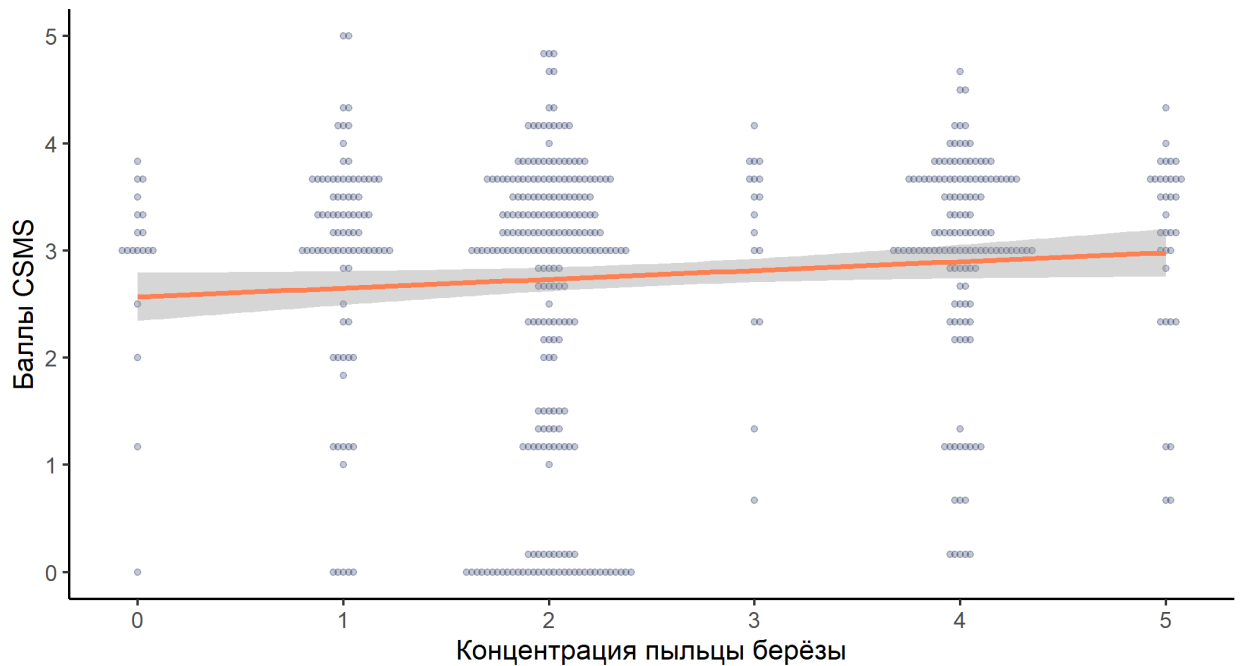


Рисунок 33. Влияние уровня концентрации пыльцы берёзы на суммарную клинико-фармакологическую оценку (CSMS)

В многофакторных линейных моделях, оценивающих одновременно влияние различных погодных условий на выраженность симптомов риноконъюнктивального синдрома все коэффициенты регрессии значимы, но небольшой величины, модель имеет плохую объясняющую силу ($R^2=0,05$). Значения коэффициентов регрессии описывают следующую тенденцию: например, при повышении уровня концентрации пыльцы берёзы на 1 балл, средняя суммарная клинико-фармакологическая оценка увеличится в среднем на 0,22 балла (табл. 64).

Таблица 64 – Влияние погодных условий на выраженность симптомов поллиноза. Многофакторные модели

Характеристика	Beta	95% ДИ	p
Уровень концентрации пыльцы берёзы	0,22	0,13; 0,32	<0.001
ср. скорость ветра, м/с	-0,12	-0,21; -0,03	0,013
Температура воздуха	-0,05	-0,08; -0,01	0,010
ср. влажность	1,3	0,52; 2,1	0,001

При оценке взаимосвязи между погодными условиями и уровнем концентрации пыльцы березы в воздухе выявлена умеренная положительная корреляция ($r=0,45$) между температурой воздуха и уровнем концентрации пыльцы березы в воздухе, слабая положительная корреляция ($r=0,24$) между скоростью ветра и уровнем концентрации пыльцы березы в воздухе (рис. 34).

Корреляция выраженности симптомов риноконъюнктивального синдрома (суммарной клинико-фармакологической оценки – CSMS) с погодными условиями и количеством курсов АСИТ слабая, не различается значимо для пациентов с разным количеством курсов АСИТ ($p > 0.9$) (табл. 65, рис. 35). Отсутствие значимой взаимосвязи можно объяснить тем, что клинического улучшения (как снижения выраженности симптомов, так и потребности в средствах фармакотерапии) можно обоснованно ожидать уже на первом году АСИТ с причинно-значимым аллергеном.

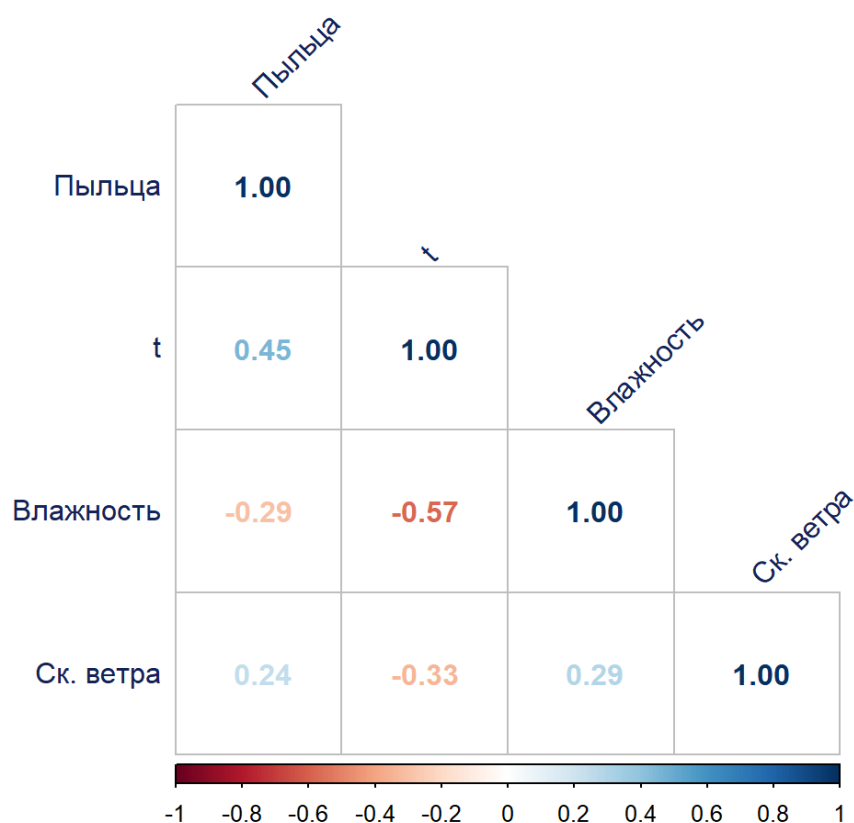


Рисунок 34. Взаимосвязь между погодными условиями и уровнем концентрации пыльцы березы в воздухе

Таблица 65 – Взаимосвязь между количеством курсов АСИТ, выраженностью симптомов и погодными условиями

Курсы АСИТ	0, Me (Q1; Q3)	1, Me (Q1; Q3)	2, Me (Q1; Q3)	3, Me (Q1; Q3)	4, Me (Q1; Q3)	p*
Коэффициент корреляции CSMS с погодой	0,04 [-0,06, 0,08]	0,05 [-0,24, 0,27]	0,13 [-0,10, 0,35]	0,02 [-0,06, 0,20]	0,13 [-0,39, 0,21]	>0,9
Примечание: * Тест суммы рангов Краскала-Уоллиса						

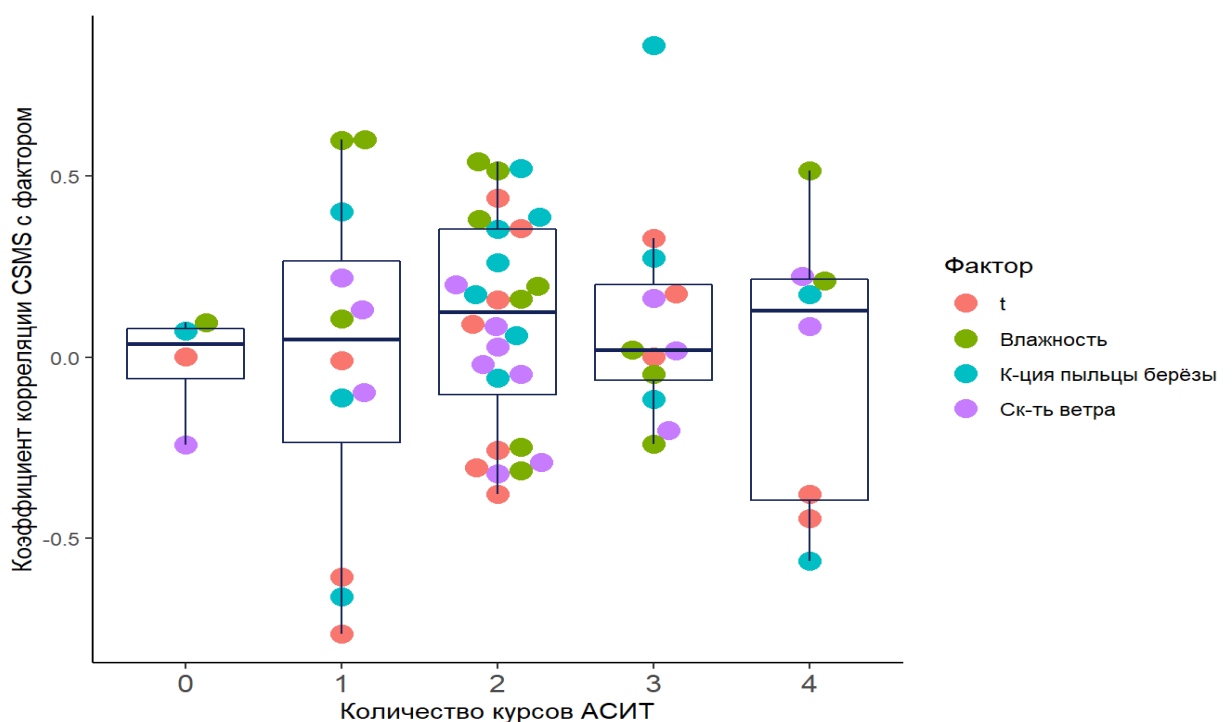


Рисунок 35. Взаимосвязь между количеством курсов АСИТ, выраженностью симптомов и погодными условиями

При этом анализ удовлетворенности использованием метода показал, что вопросники в электронном варианте более удобны для использования: 94% пациентов заявили о готовности использовать в дальнейшем данный инструмент мониторинга состояния.

Оценка тяжести проявлений симптомов поллиноза и эффективности аллерген-специфической терапии в сочетании с дополнительным контролем уровней концентрации пыльцы березы и погодных условий полезны для

принятия решения о необходимости продолжения/прекращения курса аллерген-специфической иммунотерапии.

Далее, для прогнозирования индивидуальной вероятности развития такого симптома поллиноза как «слезотечение» на основе модели логистической регрессии была построена номограмма (рис. 36). Каждая характеристика предикторной переменной имеет соответствующее значение в баллах, основанное на ее положении на верхней балльной шкале и вкладе в модель. Вероятность слезотечения для каждого пациента рассчитывали, суммируя баллы каждой переменной для получения общего значения, которое соответствовало вероятности развития данного симптома по шкале, представленной на нижней строке. Прогностическая модель на данной выборке обладает достаточно хорошей способностью различения с площадью под кривой рабочей характеристики, равной 79,99% (95% ДИ: 72,82%–87,16%).

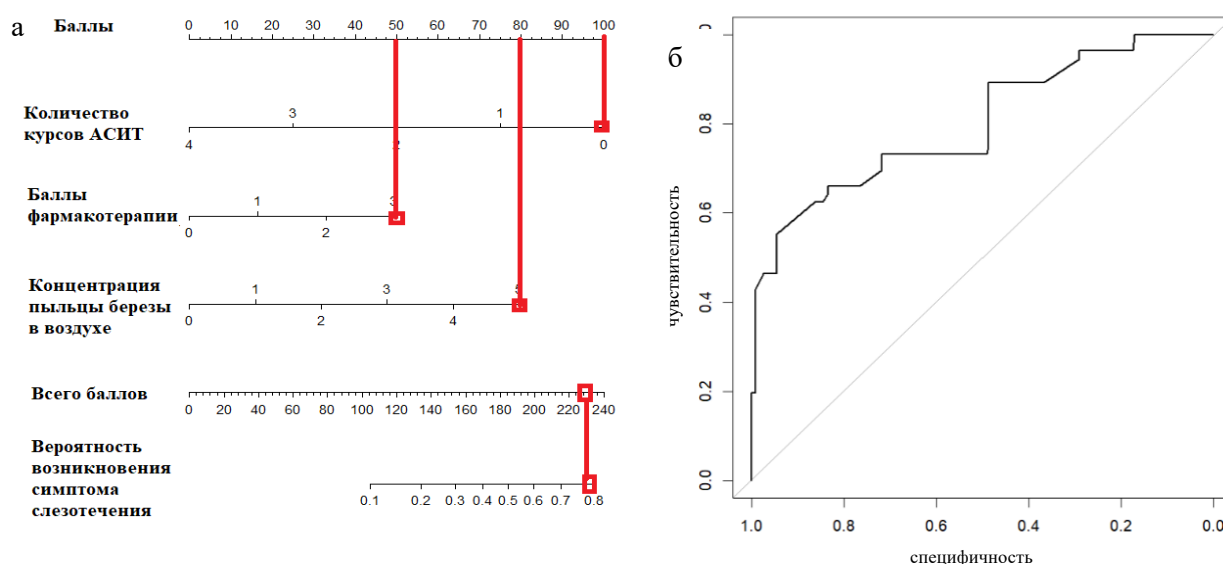


Рисунок 36. Номограмма для оценки индивидуальной вероятности развития симптома слезотечения

Например, пациенту, не получавшему курсов АСИТ (100 баллов по шкале), имеющему 3 балла по объему фармакотерапии (50 баллов по шкале), при концентрации пыльцы березы в воздухе равной 5 баллам (80 баллов по

шкале), присваивается суммарный балл - 230, что соответствует 78% вероятности наличия симптома слезотечения.

Резюме

Таким образом, дополнительная оценка уровней концентрации пыльцы березы и погодных условий позволяет спрогнозировать тяжесть проявлений симптомов поллиноза, а индивидуальная оценка вероятности развития такого симптома как слезотечение, - предиктивно скорректировать объем необходимой симптоматической терапии, что в целом дает возможность принять персонифицированное решение о необходимости продолжения/прекращения курса аллерген-специфической иммунотерапии у конкретного пациента.

6.2 Анализ особенностей заболеваемости и течения коронавирусной инфекции нового типа у детей с астмой и аллергией

Эффективность применения технологии мониторинга состояния пациентов с поллинозом стала основанием для разработки в период пандемии COVID-19 электронного вопросника для родителей детей с аллергическими болезнями, в том числе с БА.

Вопросник содержал вопросы множественного выбора и дихотомические; открытые, закрытые и полужакрытые. Разработанный вопросник был изучен группой экспертов в области детских болезней и клинической иммунологии / аллергологии. После проверки и внесения необходимых исправлений, пилотная версия была распространена в целевой аудитории в количестве десяти штук. Анкеты, заполненные в тестовом варианте, были тщательно проанализированы: серьезные изменения не были внесены, но добавлены уточняющие обстоятельства в отдельные вопросы, вызвавшие затруднения у родителей при выборе ответа. Контроль внутренней надежности анкеты - коэффициент α -Кронбаха составил 0,7, что является достаточным показателем надежности.

Для анализа особенностей заболеваемости ОРВИ и коронавирусной инфекцией нового типа у детей с аллергическими болезнями была

использована методология клинико-эпидемиологического исследования – проведено анкетирование, интервьюирование и проанализированы данные комплексного обследования группы детей, контактировавших с больным COVID-19 и/или перенесших коронавирусную инфекцию нового типа.

Электронное анкетирование позволило получить для проведения анализа демографические сведения, составить клиническую характеристику группы с учетом данных об основном и сопутствующих заболеваниях, степени тяжести БА, получаемой терапии – приверженности назначенным рекомендациям и эффективности лечения, вакцинального статуса, уточнить наличие воздействия одного из факторов экспоза (табачного дыма), изучить частоту и течение острых респираторных инфекций, факт контакта с больным COVID-19.

Интервьюирование проводили для улучшения полноты информации; анализ медицинских данных дополнительно сопоставляли с ответами родителей в целях перекрестного контроля качества сведений анкетирования.

К участию в исследовании после первого пандемического подъема заболеваемости были приглашены 200 родителей пациентов с аллергическими болезнями; 188 (94%) заполненных анкет было проанализировано, по результатам было выявлено 14 детей, перенесших или находившихся в контакте с больными COVID-19 (медицинские данные которых были проанализированы дополнительно – форма 112/у).

Медиана возраста детей составила 13 [9;16] лет; в исследовании данного этапа приняли участие 134 (71%) мальчика и 54 (29%) девочки. Медиана массы тела исследуемых составила 47 [30;60] кг; медиана роста – 159,5 [136;170] см.

Респонденты сообщили о наличии диагностированной бронхиальной астмы у 166 (88,3%) пациентов. 153 родителя ответили на вопрос о наличии какой-либо степени тяжести бронхиальной астмы: 75 (49%) указали легкое, 75 (49%) – среднетяжелое и 3 (2%) - тяжелое течение бронхиальной астмы.

У 52 (27,7%) детей родители отметили наличие диагностированного атопического дерматита, у 62 (33%) – круглогодичного аллергического ринита, у 102 (54,3%) – аллергического ринита с сезонными проявлениями (поллиноз), у 91 (48,4%) – пищевой аллергии.

При анализе анкет было установлено, что терапию по поводу бронхиальной астмы и/или аллергического ринита получали 132 (70,2%) ребенка; из них 33 (23,7%) – применяли антилейкотриеновые препараты, 27 (19,4%) – антилейкотриеновые препараты в комбинации с ИГК, 46 (33,1%) – ИГК, 64 (46%) лечились комбинацией ИГК и бронхолитиков, у 64 (46%) в терапии применялись интраназальные ГК, у 63 (45,3%) – быстродействующие бронхолитики, 99 (71,2%) опрошенных принимали антигистаминные препараты. Среди всех исследуемых по результатам ответов на вопросы реакцию на лекарства имели 27 (14,4%) человек, на пищевые продукты – 91 (48,7%), аллергию на пыльцу растений – 126 (67,4%), на домашнюю и библиотечную пыль – 80 (42,8%), на аллергены животных – 106 (56,7%) детей, при этом у 41 (22%) ребенка была отмечена реакция на иные аллергены.

Хронические сопутствующие заболевания указали родители 53 (28,3%) детей; из них 2 (3,8%) – витилиго, 2 (3,8%) – очаговую алопецию, 4 (7,6%) – сколиоз. По поводу гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, гастродуоденита наблюдались 3 (5,7%) детей, миопия отмечена – у 6 (11,4%), врожденный порок сердца (ВПС) – у 4 (7,6%), сахарный диабет – у 3 (5,7%), по 1 (1,9%) ребенку страдали левосторонней тугоухостью 4 степени, мегаколоном, ожирением 2 степени и пиелозктазией. При этом терапию по поводу сопутствующих заболеваний получали только 38 (20,5%) детей.

По результатам ответов родителей среди детей, включенных в исследование, 137 (73,3%) человек считали, что были вакцинированы по Национальному календарю профилактических прививок, 67 (35,8%) – по индивидуальному графику, привиты против туберкулеза – 165 (88,2%) детей. При этом, за последние два года были вакцинированы от гриппа лишь 49

(26,2%), от пневмококковой инфекции – 29 (15,5%) детей, что свидетельствует о слабой защите детей данной группы от вакциноуправляемых, в том числе пневмотропных инфекций.

В период с августа 2019 г. по июль 2020 г. по ответам родителей ОРИ болели 155 (82,9%) исследуемых, при этом подъем температуры тела был отмечен у 117 из них (75,4%): из них до 37-38° – у 48 (41%), до 38-39° – еще у 48 (41%), выше 39° температура поднималась у 21 (18%) ребенка; Среди проявлений ОРИ 136 (73,9%) анкетированных отметили кашель, приступы удушья – 35 (19%), симптомы ринита – 141 (76,6%). Потеря обоняния и вкуса наблюдалась у 10 (5,4%) детей, расстройства ЖКТ – у 24 (13%), высыпания на коже – у 11 (6%), головная боль – у 77 (41,8%), боли в мышцах – у 39 (21,2), слабость – у 95 (51,6%), потливость – у 44 (24%), еще 14 человек (7,6%) указали другие симптомы.

При анализе анкет было выяснено, что у 60 (31,9%) исследуемых в семье есть курящие.

Четверть детей, получавших постоянную базисную терапию, периодически пропускали прием препаратов: 34 (77,3%) ребенка – несколько раз в месяц, 10 (22,7%) детей – несколько раз в неделю. За последние 4 недели до момента анкетирования 41 (22,2%) ребенку требовались ингаляции бронхолитиков (сальбутамола, ипратропия бромид+фенотерола) для купирования приступа астмы/затрудненного дыхания, необходимость в приеме КДБА ежедневно отмечена у 8 (17,8%), каждую неделю – также у 8 (17,8%), 1-3 раза в неделю – у 29 (64,4%) пациентов, что указывает на низкую приверженность терапии и недостаточный контроль над БА.

Страны с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией по SARS-CoV-2 (COVID-19) посещало 3 (1,6%) человека (табл. 66).

Таблица 66 – Результаты анкетирования участников исследования

Вопрос	Вариант ответа	Все дети, n=188, n (%)
Диагностировано ли у	Да	166 (88,3)

вашего ребенка одно или несколько из указанных ниже заболеваний: [Бронхиальная астма]	Затрудняюсь ответить	12 (6,4)
	Нет	10 (5,3)
Диагностировано ли у вашего ребенка одно или несколько из указанных ниже заболеваний: [Атопический дерматит]	Да	52 (27,7)
	Затрудняюсь ответить	31 (16,5)
	Нет	105 (55,9)
Диагностировано ли у вашего ребенка одно или несколько из указанных ниже заболеваний: [Аллергический ринит (круглогодичные проявления)]	Да	62 (33,0)
	Затрудняюсь ответить	26 (13,8)
	Нет	100 (53,2)
Диагностировано ли у вашего ребенка одно или несколько из указанных ниже заболеваний: [Аллергический ринит (сезонные проявления - поллиноз)]	Да	102 (54,3)
	Затрудняюсь ответить	23 (12,2)
	Нет	63 (33,5)
Диагностировано ли у вашего ребенка одно или несколько из указанных ниже заболеваний: [Пищевая аллергия]	Да	91 (48,4)
	Затрудняюсь ответить	31 (16,5)
	Нет	66 (35,1)
Степень тяжести бронхиальной астмы (если установлена)	легкая	75 (49,0)
	среднетяжелая	75 (49,0)
	тяжелая	3 (2,0)
Получает ли ваш ребенок в настоящее время какую-либо терапию по поводу бронхиальной астмы и/или аллергического ринита	Да	132 (70,2)
	Нет	56 (29,8)
Есть ли у ребенка хронические	Да	53 (28,3)
	Нет	134 (71,7)

сопутствующие заболевания?		
Получает ли ребенок терапию по поводу сопутствующих заболеваний?	Да	38 (20,5)
	Нет	147 (79,5)
Вакцинирован ли ваш ребенок? [По Национальному календарю профилактических прививок]	Да	137 (73,3)
	Нет	50 (26,7)
Вакцинирован ли ваш ребенок? [По индивидуальному графику]	Да	67 (35,8)
	Нет	120 (64,2)
Вакцинирован ли ваш ребенок? [Против туберкулеза (БЦЖ)]	Да	169 (90,4)
	Нет	18 (9,6)
Вакцинировался ли ваш ребенок в 2018–2020 гг. против: [гриппа	Да	49 (26,2)
	Нет	138 (73,8)
Вакцинировался ли ваш ребенок в 2018–2020 гг. против: [пневмококковой инфекции]	Да	29 (15,5)
	Нет	158 (84,5)
Вакцинировался ли ваш ребенок в 2018–2020 гг. против: [полиомиелита]	Да	62 (33,2)
	Нет	125 (66,8)
Болел ли ваш ребенок ОРИ в период с августа 2019 г. по настоящее время	Да	156 (83,0)
	Нет	32 (17,0)
Сопровождалось ли заболевание подъемом температуры?	Да	117 (75)
	Нет	39 (25)
Если да, то до каких цифр?	37° – 38°	48 (41)
	38° - 39°	48 (41)
	Выше 39°	21 (18)
Выявлялся ли у кого-то из членов семьи	Да	12 (6,4)
	Затрудняюсь ответить	11 (5,9)

положительный тест на SARS-CoV-2 (COVID-19)?	Нет	165 (87,8)
Контактировал ли ребенок с больным новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19)?	Да	12 (6,4)
	Затрудняюсь ответить	18 (9,6)
	Нет	158 (84,0)
Посещал ли ребенок страны с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией по SARS-CoV-2 (COVID-19)	Да	3 (1,6)
	Затрудняюсь ответить	2 (1,1)
	Нет	183 (97,3)
Курит ли кто-то в семье?	Да	60 (31,9)
	Нет	128 (68,1)
За последние 4 недели требовались ли ребенку ингаляции бронхолитиков (вентолина, сальбутамола, беродуала) для купирования приступа астмы/затрудненного дыхания?	Да	45 (23,9)
	Нет	143 (76,1)
Если да, то как часто?	1–3 раза	26 (57,8)
	1–3 раза	3 (6,7)
	Потребность в ингаляциях каждую неделю	8 (17,8)
	Потребность в ингаляциях каждый день	8 (17,8)
В случае, если ваш ребенок получает постоянную базисную терапию бронхиальной астмы, то были ли пропуски в приеме препаратов?	Да	45 (24,3)
	Нет	140 (75,7)
Если да, то как часто?	Несколько раз в месяц	34 (77,3)
	Несколько раз в неделю	10 (22,7)

Было установлено, что 14 из 188 детей, принявших участие в данном этапе, имели контакт с больными новой коронавирусной инфекцией SARS-

CoV-2 (COVID-19), либо у кого-то из членов их семьи был определен положительный ПЦР-тест на SARS-CoV-2 (COVID-19). Медиана их возраста составила 11 [7;14] лет (8 (57,1%) мальчиков и 6 (42,9%) девочек), Ме массы тела – 36,5 [21,3; 49,75] кг, роста – 150,5 [120; 164] см. Большинство (93%) имели диагностированную БА (по 50% легкой степени тяжести и среднетяжелого течения). О наличии АтД сообщили родители 4 (28,6%), круглогодичного аллергического ринита – 3 (21,4%) детей, аллергического ринита с сезонными проявлениями - 6 (42,9%), пищевой аллергии - 7 (50%) исследуемых.

Терапию по поводу бронхиальной астмы и/или аллергического ринита получали 10 (71,4%) детей; из них 2 (20%) ребенка применяли антилейкотриеновые препараты, 3 (30%) использовали антилейкотриеновые препараты в комбинации с ИГК, 3 (30%) – ингаляционные глюкокортикостероиды, один (10%) лечился комбинацией ИГК и бронхолитиков, у 5 (50%) в терапии были интраназальные ГК, у 6 (60%) - быстродействующие бронхолитики, и еще 6 (60%) опрошенных принимали антигистаминные препараты. Среди всех исследуемых 2 (14,3%) человека ответили, что имеют аллергию на лекарства, 7 (50%) – на пищевые продукты, 9 (64,3%) – на пыльцу растений, 5 (35,7%) – на домашнюю и библиотечную пыль, 6 (42,9%) – на животных и 4 (28,6%) – реакцию на иные аллергены.

Хроническими сопутствующими заболеваниями страдали 3 детей: у 1 - миопия слабой степени, у 2 детей – ВПС, из них у 1 - состояние после пластики ДМПП, у другого - после коррекции ДМЖП (в ноябре 2007 г.).

Указали, что привиты по Национальному календарю профилактических прививок – 12 (85,7%) человек, против туберкулеза – 12 (85,7%) детей; за последние два года от гриппа были привиты 7 (50%), от пневмококковой инфекции – 4 (28,6%) ребенка. Низкая привитость от вакциноуправляемых пневмотропных инфекций обусловила слабую защиту детей от респираторных инфекций: в период с августа 2019 г. до момента опроса ОРИ болели все дети (100%). При этом подъем температуры тела наблюдался у 12

исследуемых (64,3% от всех опрошенных): из них у 7 (35,6%) человек температура повышалась до 37-38°, у 3 (25%) – до 38-39°, выше 39° - у 2 (14,4%) детей. Среди проявлений ОРИ 10 (77%) анкетированных отметили кашель, приступы удушья – 3 (23,1%), симптомы ринита – 11 (84,6%) человек. Потеря обоняния и вкуса наблюдалась у 2 (15,4%) детей, расстройства ЖКТ – у 4 (30,8%), высыпания на коже – у 1 (7,7%), головная боль у 5 (38,5%), боли в мышцах – у 5 (38,5%), слабость – 9 (69,2%), потливость – 4 (30,7%), еще 1 человек (7,7%) указал другие симптомы.

При анализе анкет детей, имевших контакт с больными COVID-19 или с членами семьи, имевшими положительный ПЦР-тест на SARS-CoV-2, было выяснено, что у 6 (42,6%) пациентов данной группы в семье были курящие.

За последние 4 недели до момента анкетирования 4 (28,6%) детям требовались ингаляции бронхолитиков (сальбутамола, фенотерола+ипратропия бромида) для купирования приступа астмы/затрудненного дыхания, что свидетельствует о недостаточном контроле над заболеванием. При этом 2 ребенка испытывали потребность в ингаляциях каждый день и еще 2 (50%) – от 1 до 3 раз в неделю. Почти четверть детей имели недостаточную приверженность терапии – пропускали прием базисных препаратов несколько раз в месяц.

Страны с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией по SARS-CoV-2 (COVID-19) из данной группы исследуемых детей никто не посещал.

Анализ результатов анкетирования и комплексного обследования, проведенного в октябре 2020 г., включавшего общий и биохимический анализы крови (АЛТ, АСТ, креатинин, мочевины, гликированный гемоглобин, ЛДГ), определение уровня С-реактивного белка, общего IgE, коагулограмму (МНО, протромбиновое время, D-димер, фибриноген), анализ крови на антитела IgG и IgM к SARS-CoV-2, показал, что только 3 (1,6%) детей перенесли COVID-19, что было подтверждено положительным ПЦР-тестом и/или наличием IgG антител к SARS-CoV-2 (рис. 37).

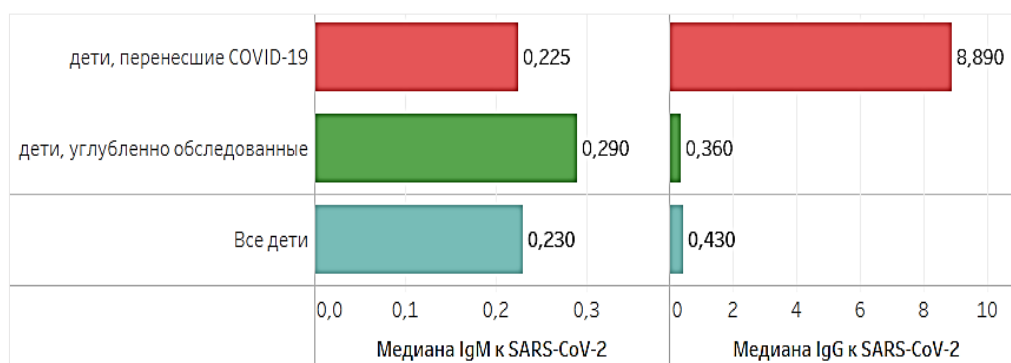


Рисунок 37. Антитела к SARS-CoV-2 у обследованных детей

Резюме

Таким образом, результаты, полученные при использовании на данном этапе разработанного инструмента удаленного контроля состояния – электронного вопросника, а также комплексной методологии исследования - анкетирования, интервьюирования и анализа результатов обследования группы детей, контактировавших с больным и/или перенесших COVID-19, - свидетельствуют о низкой заболеваемости и легком течении коронавирусной инфекцией нового типа среди детей с аллергией и астмой в период первого пандемического подъема.

Клинический пример №2

Девочка Т., 22.11.2015 г.р., 5 лет.

Анамнез жизни

Ребенок от 3-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания. Роды 1-е, преждевременные, на 36 неделе, самостоятельные. Масса тела при рождении 2800 г, длина – 49 см. Раннее развитие без особенностей. Вакцинирована по индивидуальному графику (по ответам родителей - в соответствии с НКПП), от гриппа в 2018–2020 гг. не прививалась, от пневмококковой инфекции вакцинирована.

Аллергологический анамнез

Наследственность по аллергии отягощена: у матери и у бабушки по линии матери бронхиальная астма.

В возрасте 1–1,5 лет отмечалась круглогодичная заложенность носа, высыпания на коже лица. При обследовании в 2017 г. выявлена сенсibilизация к аллергенам пыльцы березы, шерсти собаки, перхоти лошади, яичного белка, арахиса, рыбы. С 2018 г. (3 года) у ребенка выраженные проявления риноконъюнктивального синдрома в весенний период. В лечении монтелукаст, цетиризин, мометазона фуроат назальный спрей. Кроме того, со слов матери, отмечался частый непродуктивный кашель, а при смене температуры окружающей среды – продуктивный, периодически – шумное свистящее дыхание. В апреле 2019 г. (4 года) по месту жительства выставлен диагноз «Рецидивирующий бронхит, формирование БА». В декабре 2019 г. находилась на плановой госпитализации, установлен диагноз: «Бронхиальная астма, атопическая форма, легкое течение. Поллиноз, риноконъюнктивальный синдром, вне обострения. Гастроэзофагеальный рефлюкс». Далее состояла на диспансерном учете у пульмонолога.

По ответам на вопросы анкеты - в терапии применялись ингаляционные глюкокортикоиды (флутиказон 100 мкг/в сутки), интраназальные глюкокортикоиды, быстродействующие бронхолитики, антигистаминные препараты.

Анамнез болезни

03.06.2020 г. девочка контактировала с помощником воспитателя в детском саду, у которого был положительный ПЦР-тест на SARS-COV-2 от 28.05.2020 г. с бессимптомным течением болезни. У ребенка в течение 3-х дней (с 08.06.20 г. по 10.06.20 г.) отмечалась субфебрильная температура 37,0 – 37,2°C. Катаральных явлений, кашля, симптомов ринита, обострения БА не было выявлено. В терапии спрей назальный с водой Адриатического моря с натуральными микроэлементами, иммуномодулятор умифеновир, аскорбиновая кислота. Положительные мазки из носоглотки ПЦР на SARS-

COV-2: 03.06, 14.06 и 16.06.2020 г. До 19.06.20 г. девочка соблюдала режим самоизоляции на дому. Другие исследования не выполнялись, состояние оставалось стабильным.

Клинический пример №3

Мальчик П., 30.03.2016 г.р., 4 года

Анамнез жизни

Ребенок от 1-й беременности, 1-х своевременных родов на 41 неделе. Оценка по шкале APGAR 8/9 баллов. Масса тела при рождении 3200 г, длина – 50 см. Период новорожденности протекал без особенностей. В 1 мес. проведены консультации специалистов (педиатр, детский хирург, невролог, офтальмолог), выполнены УЗ-исследования органов брюшной полости и почек, тазобедренных суставов, нейросонография, по результатам патологии не выявлено. Раннее развитие – в соответствии с возрастом. Отмечались частые ОРИ. В 2017 г. обследован перед поступлением в детское дошкольное учреждение (детский сад), проведена ЭКГ, патологии не выявлено. На фоне ОРИ в 2018 г. при аускультации педиатром выявлен шум в сердце, 12.04.2018 г. проведена Эхо-КГ, выявлены признаки врожденного порока сердца: ДМПП (дефект межпредсердной перегородки), дилатация правых отделов сердца, повышение градиентов давления в правых отделах сердца и легочной артерии. Ребенок консультирован кардиологом, кардиохирургом – назначена терапия спиронолактоном, запланирована оперативная коррекция ВПС. В сентябре и октябре 2018 г. перенес острые внебольничные двусторонние пневмонии, получал лечение в стационаре. Радикальная коррекция дефекта межпредсердной перегородки проведена 02.11.2018 г., в декабре 2018 г. оформлена инвалидность. Вакцинирован по индивидуальному графику. Вакцинация от гриппа и пневмококковой инфекции в 2018–2020 гг. не проводилась.

Аллергологический анамнез

В январе 2019 г. (3 года) отмечены проявления атопического дерматита, с февраля 2019 г. на фоне ОРИ 4 эпизода бронхообструкции. В декабре 2019

г. аллергологом по месту жительства установлен диагноз: «Бронхиальная астма, atopическая форма, легкое персистирующее течение. Аллергический ринит, интермиттирующее течение». Назначена базисная терапия флутиказоном 100 мкг/сутки.

Анамнез болезни

При анкетировании и интервьюировании родители ребенка указали на контакт с больным коронавирусной инфекцией нового типа и выявление у членов семьи положительного теста на SARS-CoV-2. Однако, в медицинских данных ребенка контакт с больными коронавирусной инфекцией указан не был. Однократное повышение температуры до 37,5 °С отмечалось 23.03.20 г., появилось слизистое отделяемое из носа, проявления ринита купированы к 28.03.20 г. При осмотре педиатром на дому состояние удовлетворительное. SpO₂ 99%. В терапии спрей назальный с морской водой и экстрактом бурых водорослей, иммуномодулятор, содержащий антитела к интерферону гамма, CD₄ и гистамину, антисептический аэрозоль для полости рта, содержащий сульфаниламиды и компоненты растительного происхождения. Мазок из носоглотки ПЦР SARS-COV-2: от 24.03.20 г. - результат отрицательный, 03.04.20 г. - результат положительный, 09.04.2020 г. – результат отрицательный. Установлен диагноз: «Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, легкое течение». Находился в течение 14 дней на самоизоляции, получал телеконсультации, выписан с выздоровлением 17.04.2020 г. С 03.07.2020 по 26.08.2020 г. проведено комплексное амбулаторное обследование, с 10.09.2020 г. комплексное стационарное обследование в кардиологическом отделении ДИКБ №6, диагноз: «Бронхиальная астма, atopическая форма, легкое течение. Аллергический персистирующий ринит. Врожденный порок сердца – дефект межпредсердной перегородки, вторичный. Состояние после пластики ДМПП заплатой из аутоперикарда от 02.11.2018 г. Синдром дисфункции синусового узла».

Результаты обследования от 29.09.2020 г.:

- клинический анализ крови - показатели в пределах референсных значений;

- биохимический анализ крови (С-реактивный белок, креатинин, гликированный гемоглобин, аланинаминотрансфераза), показатели коагулограммы (тромбиновое время, МНО, протромбиновое время, D-димер) – в пределах референсных значений. Выявлено незначительное повышение лактатдегидрогеназы и аспартатаминотрансферазы.

- Антитела класса IgM к Coronavirus (SARS-CoV-2) – 0,23 (<2) Ед/мл, IgG – 17,34 (<10) Ед/мл.

С 18.09.2020 г посещает детский сад.

Клинический пример №4

Мальчик С., 12.01.2006 г.р., 14 лет

Анамнез жизни

Ребенок от 1-й беременности, 1-х родов. Оценка по шкале APGAR 8/8 баллов. Масса тела при рождении 3000 г., длина – 50 см. Выписан из роддома с диагнозом: «ВПС, дефект межжелудочковой перегородки, НК0». В ноябре 2007 г. проведено оперативное лечение. С рождения отмечается сухость кожных покровов, частые ОРИ. Развитие соответствует возрасту. По результатам анкетирования - вакцинирован по индивидуальному графику, не проведена вакцинация BCG, от гриппа и пневмококковой инфекции вакцинация в 2018–2020 гг. не проводилась. По данным, представленным в медицинской документации, ребенок был вакцинирован от туберкулеза.

Аллергологический анамнез

Наследственный анамнез по аллергии не отягощен. С 2009 г. наблюдается аллергологом с диагнозом: «Бронхиальная астма. Поллиноз». По результатам анкетирования и интервьюирования – имеет среднетяжелое течение БА. В базисной терапии – антилейкотриеновый препарат, ингаляционные глюкокортикоиды (флутиказон 250 мкг/сутки).

Анамнез болезни

По результатам анкетирования и интервьюирования родители ребенка указали на контакт с больным новой коронавирусной инфекцией, однако в медицинской документации контакт с больным коронавирусной инфекцией указан не был.

Мальчик заболел 01.06.20 г., когда появился кашель (в динамике – при осмотре 05.06.20 г., кашель сохранялся). В терапии азитромицин, бромгексин + гвайфенезин + сальбутамол, монтелукаст (10 мг). При осмотре педиатром 05.06.2020 г. на дому при аускультации выслушивалось жесткое дыхание, хрипы отсутствовали, сатурация – 98%. Заболевание протекало в легкой форме.

Результаты обследования

- клинический анализ крови - показатели в пределах референсных значений;
- биохимический анализ крови (С-реактивный белок, креатинин, гликированный гемоглобин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа), показатели коагулограммы (тромбиновое время, МНО, протромбиновое время, D-димер) – в пределах референсных значений;
- мазок из носоглотки ПЦР SARS-CoV-2 от 01.06.2020 г. положительный; 12.06 и 14.06 – отрицательный;
- антитела IgM к Coronavirus (SARS-CoV-2) от 18.06.2020 г. – 0,29 (<2) Ед/мл, IgG – 0,39 (<10) Ед/мл;
- антитела IgM к Coronavirus (SARS-CoV-2) от 24.09.2020 – 0,22 (<2) Ед/мл, IgG – 0,44 (<10) Ед/мл;
- общий IgE 722 (20–130) МЕ/мл

КТ органов грудной клетки от 08.06.20 г.: КТ-картина не характерная для вирусной пневмонии (в том числе COVID-19), КТ0 – норма/отсутствие КТ-признаков очагов и инфильтративных изменений в легких.

Резюме

Данные клинические примеры продемонстрировали, что все дети, перенесшие COVID-19, имели легкое течение болезни и не нуждались в госпитализации. Двое из трех детей имели бронхиальную астму легкого течения (у одного из них также был поллиноз), один ребенок страдал БА среднетяжелого течения и поллинозом. Считали, что дети привиты по НКПП родители 2 пациентов; при этом никто из детей не был вакцинирован за последние 2 года от пневмотропных инфекций (грипп, пневмококк). Все получали базисную терапию бронхиальной астмы. КТ-признаков COVID-19 у детей во время болезни отмечено не было. При лабораторном обследовании у одного ребенка выявлено незначительное повышение ЛДГ и АСТ, у другого - (со среднетяжелой БА и поллинозом) – повышение общего IgE (722 МЕ/мл), остальные показатели были в пределах референсных значений. Обострений аллергических болезней на фоне COVID-19 у детей отмечено не было.

6.3 Респираторная заболеваемость и особенности течения бронхиальной астмы у детей в период пандемии COVID-19

6.3.1 Сравнительный анализ респираторной заболеваемости и особенностей течения БА до и в период первого пандемического подъема заболеваемости COVID-19

Выявленный низкий контроль над болезнью и плохая приверженность терапии у значимой доли исследуемых пациентов с астмой стали основанием для дополнительного сравнительного анализа респираторной заболеваемости и особенностей течения БА до и в период пандемии COVID-19.

Для решения данной задачи электронный вопросник был модифицирован (дополнен уточняющими вопросами о состоянии здоровья, перенесенных респираторных инфекциях и контроле над астмой до пандемии и в период противопандемических мероприятий, α -Кронбаха - 0,8).

К участию во второй части данного этапа с использованием уже апробированной методологии клинико-эпидемиологического исследования

было приглашено 100 родителей пациентов; было проведено анкетирование, интервьюирование и анализ данных медицинской документации (форма 003/у) 90 детей от 6 лет до 17 лет 11 мес: 60 пациентов с бронхиальной астмой и 30 детей группы контроля (без диагноза БА).

Были проанализированы данные 90 детей: в таблицах 67 и 68 представлена подробная клиническая характеристика основной и контрольной групп.

Основную группу составили 60 детей с диагнозом «Бронхиальная астма», контрольную группу – 30 детей без диагноза «Бронхиальная астма», не имевших симптомов астмы. Среди детей основной группы было большинство мальчиков (71,7%), что соответствует известной закономерности о преобладании астмы у мальчиков. Медиана возраста детей основной группы составила 11,5 [9, 15] лет. Среди пациентов основной группы дети с БА тяжелого персистирующего течения были старше (медиана возраста – 15,0 [13,0; 16,0] лет), чем дети с БА легкого и среднетяжелого персистирующего течения (медиана возраста – 10,0 [8,0; 13,0] лет). В основной группе 22% детей имели бронхиальную астму легкого интермиттирующего течения, 35% детей имели БА легкого персистирующего течения, у 15% детей была БА среднетяжелого персистирующего течения, 28% пациентов страдали БА тяжелого персистирующего течения.

Таблица 67 – Клиническая характеристика детей основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа — дети с БА (n = 60)	Группа контроля — дети без БА (n = 30)	p
Пол (мальчики), n (%)	43 (71,7)	15 (50,0)	<0,001
Пол (девочки), n (%)	17 (28,3)	15 (50,0)	<0,001
Возраст, лет, Me (Q1, Q3)	11,5 [9; 15]	8 [7; 10]	<0,001

Масса тела, кг, Me (Q1, Q3)	45 [33; 55]	28 [24; 38]	< 0,001
Рост, см, Me (Q1, Q3)	152 [140; 165]	133 [126; 150]	0,001
Аллергические болезни, n (%)			
• аллергический ринит	58 (96,7)	9 (30)	<0,001
• пищевая аллергия	34 (56,7)	5 (16)	<0,001
• атопический дерматит	9 (15)	0	—
• поллиноз	30 (50)	2 (7)	<0,001
Вакцинация от гриппа, % пациентов	31,7	16,7	0,002
Пациенты с положительными аллергенспецифическими IgE-антителами, %	93,3	13,3	< 0,001

В основной группе дети с астмой значительно чаще имели аллергический ринит в сравнении с контрольной группой (96,7 и 30% соответственно; $p < 0,001$), среди пациентов с БА тяжелого течения АР был у всех детей. В основной группе у 15% детей был сопутствующий атопический дерматит, у 50% - поллиноз. Астма атопической этиологии была у 93% детей, 7% детей из основной группы не имели IgE-зависимой сенсибилизации.

Анализ вакцинального статуса показал, что значительно больше детей из основной группы (31,7%), среди детей с тяжелой БА – 100%, в сравнении с контрольной (16,7%) были привиты от гриппа в осенне-зимний период 2019 г. ($p = 0,002$).

При анализе воздействия табачного дыма на участников исследования, было выявлено, что только один мальчик 17 лет с БА среднетяжелого персистирующего течения курил одну сигарету в день, остальные дети не курили.

В контрольную группу включено 30 детей без диагноза БА, не имевших симптомов астмы, по 50% мальчиков и девочек. Медиана возраста детей контрольной группы составила 8 [7, 10] лет. В контрольной группе 53% пациентов имели какие-либо аллергические болезни: аллергический ринит - 30%, поллиноз - 7%, пищевую аллергию - 16% пациентов; 13,3% детей из контрольной группы имели положительные sIgE-антитела.

Таблица 68 – Клиническая характеристика основной группы

Показатели	БА лёгкого и среднетяжёлого течения, N = 43	БА тяжёлого течения, N = 17	p*
Пол, мальчики, n (%)	11 (26%)	6 (35%)	0,5
Пол, девочки, n (%)	32 (74%)	11 (65%)	0,5
Возраст, Медиана (Q1, Q3) Мин-Макс	10,0 [8,0; 13,0]; 6,0 – 17,0	15,0 [13,0;16,0]; 9,0 – 19,0	<0,001
Масса тела, кг, Me (Q1, Q3)	40 [30; 50]	51 [46; 57]	0,005
Рост, см, Me (Q1, Q3)	144 [135; 162]	158 [151; 168]	0,026
Аллергические болезни, n (%):			
аллергический ринит	41 (95)	17 (100)	0,3 > 0,9
атопический дерматит	5 (12)	4 (24)	
поллиноз	20 (33)	9 (52)	
Вакцинация от гриппа, % пациентов	93	100	0,6
Пациенты с положительными аллергенспецифическими IgE- антителами, %	30	29,4	0,5

Примечание: * – знаково-ранговый тест Манна-Уитни, тест хи-квадрат Пирсона, точный тест Фишера

В таблице 69 представлено распределение пациентов основной группы в зависимости от степени терапии бронхиальной астмы в 2019 и 2020 гг. В период пандемии COVID-19 в 2020 г в сравнении с 2019 г. объем терапии БА не изменился у 44 (73,3%) пациентов, степень терапии БА была повышена у 6 пациентов (10%), понижена – у 10 пациентов (16,7%).

Таблица 69 – Распределение пациентов в зависимости от степени терапии астмы в 2019 и 2020 гг. (GINA 2019)

Степень терапии	2019 г., n (%)	2020 г., n (%)
1-я	16 (27)	12 (20)
2-я	11 (18)	18 (30)
3-я	16 (27)	13 (22)
4-я	0	0
5-я	17 (28)	17 (28)

В 2019 г. по результатам «Теста по контролю над астмой у детей», у 57% астма контролировалась полностью (результат теста 20 баллов и выше), у 43% пациентов основной группы астма контролировалась недостаточно (результат теста 19 баллов и ниже). В 2020 г. в период пандемии COVID-19 астма полностью контролировалась у большинства (82%) пациентов (результат теста 20 баллов и выше), астма контролировалась недостаточно эффективно у 18% пациентов (результат теста 19 баллов и ниже), что могло быть обусловлено выявленным высоким уровнем приверженности терапии (9-10 баллов) – у 65% пациентов основной группы (у 82% детей с тяжелой БА) (табл.70).

Таблица 70 – Оценка приверженности терапии у пациентов основной группы

Оценка, баллы	Все пациенты, n=60, абс. (%)	Пациенты с тяжелой БА, n=17, n (%)
1–5	4 (6,7)	1 (9)

6–8	11 (18,3)	2 (11,8)
9–10	39 (65)	14 (82,4)
Не была назначена базисная терапия	6 (10)	—

Период самоизоляции во время пандемии COVID-19 совпал по времени с весенним пылением деревьев в средней полосе России. Большинство пациентов (83%) основной группы были сенсibilизированы к аллергенам пыльцы березы и ольхи (табл. 71). В 2020 г. в Москве пыление ольхи началось с конца февраля и продолжалось до начала мая, пыление березы началось в середине апреля и продолжалось до конца мая. В мае 2020 г. в связи с холодной погодой пыление березы было не столь активным, концентрация пыльцы березы в воздухе большую часть времени оставалась невысокой.

Таблица 71 – Частота выявления положительной сенсibilизации к аллергенам пыльцы деревьев по результатам кожного тестирования и анализа крови на специфические IgE у участников исследования

Пыльца дерева	Основная группа, N=60, n (%)	Группа контроля, N=30, n (%)
Береза	50 (83)	3 (10)
Ольха	50 (83)	2 (7)
Лещина	39 (65)	1 (3)
Дуб	39 (65)	1 (3)
Клен ясенелистый	20 (33)	-
Клен	35 (58)	1 (3)
Липа	15 (25)	—
Ель	11 (18)	—
Тополь	19 (31)	—

Смесь пыльцы деревьев: ольха, лещина, вяз, ива, тополь	—	3 (10)
клен, береза, бук, дуб, орех	—	4 (13)

В основной группе 22 (37%) пациента получали аллерген-специфическую иммунотерапию с причинно-значимыми аллергенами. Из них 86% пациентов получали АСИТ с аллергенами пыльцы деревьев, 5% - с аллергенами пыльцы злаковых трав, 9% - с аллергенами клещей домашней пыли. В период пандемии COVID-19 АСИТ была продолжена по схеме под удаленным контролем лечащего аллерголога. Однако, дети с тяжелой персистирующей неконтролируемой астмой, находящиеся на 5 ступени терапии, не имели возможности в течение 2-х месяцев в период самоизоляции (апрель-май 2020 г.) получать генно-инженерный препарат омализумаб.

Полученные результаты показали, что в начале пандемии COVID-19 (с января по май 2020 г. – на фоне соблюдения режима самоизоляции и социального дистанцирования), в сравнении с 2019 г. у пациентов из основной и контрольной групп значительно уменьшилась частота респираторных инфекций верхних дыхательных путей (ИВДП) ($p=0,002$ и $p<0,001$, соответственно), в основной группе – инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП) (в том числе бронхитов, пневмоний) ($p=0,03$) (табл. 71). В основной группе детей частота ИВДП уменьшилась у 43 (72%) детей, в среднем – на 53%, в контрольной группе у 26 (86%) детей, в среднем – на 62%. Частота ИНДП у 22 (37%) детей с бронхиальной астмой уменьшилась в среднем на 61%, у 6 (20%) детей из контрольной группы уменьшилась на 100%. В основной и контрольной группах значительно уменьшилась частота эпизодов лихорадки ($p=0,005$ и $p=0,004$, соответственно) (табл. 71).

В основной группе детей с БА в 2020 г значительно уменьшилось количество симптомов, потребовавших увеличения объема терапии (ингаляции β 2-агониста / увеличения дозы ИГК / применения ОГК / добавления монтелукаста), $p=0,016$ (табл.72).

Таблица 72 – Заболеваемость ОРИ и течение БА в 2019 г. и в 2020 г. в основной и контрольной группах

Событие	Основная группа			Группа контроля		
	2019 г. * Me (Q1; Q3)	2020 г. (январь-май), Me (Q1; Q3) Мин-макс	p^*	2019 г. * Me (Q1; Q3)	2020 г. (январь-май), Me (Q1; Q3); Мин-макс	p^{**}
Инфекции верхних дыхательных путей	1,25 [0,83, 1,77]	1,00 [0,00, 2,00]; 0,00 - 7,00	0,002	1,25 [0,52, 2,08]	1,00 [0,00, 1,00]; 0,00 - 4,00	<0,001
Инфекции нижних дыхательных путей (в том числе бронхиты, пневмонии)	0,00 [0,00, 0,42]	0,00 [0,00, 0,00]; 0,00 - 2,00	0,003	0,00 [0,00, 0,00]	0,00 [0,00, 0,00]; 0,00 - 1,00	0,6
Эпизоды лихорадки	0,42 [0,00, 0,83]	0,00 [0,00, 0,00]; 0,00 - 4,00	0,005	0,42 [0,42, 0,83]	0,00 [0,00, 1,00]; 0,00 - 2,00	0,004
Госпитализации (из-за любых отклонений в состоянии здоровья)	0,00 [0,00, 0,00]	0,00 [0,00, 0,00]; 0,00 - 1,00		0,00 [0,00, 0,00]	0,00 [0,00, 0,00]; 0,00 - 1,00	0,5
Обращения за неотложной помощью (из-за любых отклонений в состоянии)	0,42 [0,00, 0,94]	0,00 [0,00, 1,00]; 0,00 - 5,00	0,7	0,00 [0,00, 0,42]	0,00 [0,00, 0,00]; 0,00 - 2,00	0,2

здоровья)						
Симптомы, потребовавшие увеличения объема терапии (ингаляции β_2 -агониста / увеличение дозы ИГК / применения ОГК / добавления монтелукаста)	1,00 [0,00, 2,00]	1,00 [0,00, 2,00] 0,00 - 140,00	0,016	N/A	N/A	
Обострения, потребовавшие применения ОГК ≥ 48 ч/ неотложной помощи/ госпитализации	0,00 [0,00, 0,00]	0,00 [0,00, 0,00]; 0,00 - 1,00		N/A	N/A	
Госпитализации из-за астмы	0,00 [0,00, 0,00]	0,00 [0,00, 0,00]		N/A	N/A	

Примечание: * нормированные показатели; ** тест Манна-Уитни

При сравнительном анализе респираторной заболеваемости у детей основной группы с различной степенью тяжести БА выявлено, что у детей с легким/среднетяжелым течением БА в первой половине 2020 г. отмечалось значимое снижение количества респираторных инфекций, эпизодов лихорадки и обращений за неотложной помощью (табл. 73).

Таблица 73 – Заболеваемость ОРИ и течение астмы в 2019 и 2020 гг. у детей с БА легкого/среднетяжелого течения

	2019, N = 43, Медиана (Q1, Q3); Мин – макс	2020, N = 43, Медиана (Q1, Q3); Мин – макс	P*
--	--	--	----

Инфекции верхних дыхательных путей	1,25 [0,83; 1,88]; 0,00 – 4,17	1 [0,00; 2,00); 0,00 – 3,00	0,009
Инфекции нижних дыхательных путей (в том числе бронхиты, пневмонии)	0,42 [0,00; 0,83] 0,00 – 2,08	0,00 [0,00, 0,00] 0,00 – 2,00	0,062
Эпизоды лихорадки	0,42 [0,00; 0,83]; 0,00 – 1,67	0,00 [0,00; 1,00]; 0,00 – 2,00	0,017
Обращения за неотложной помощью	0,42 [0,00; 1,25); 0,00 – 3,75	0,00 [0,00; 1,00]; 0,00 – 5,00	0,019
Госпитализации	0,00 [0,00; 0,00] 0,00 – 1,25	0,00 [0,00;0,00] 0,00 – 1,00	>0,9
Симптомы, потребовавшие увеличения объема терапии (ингаляции β_2 -агониста/увеличения дозы ИГК/добавления монтелукаста / применения ОГК)	0,83 [0,42; 1,25]; 0,00 – 2,50	0 [0,00; 1,00]; 0,00 – 9,00	0,01
Обострения, потребовавшие применения системного кортикостероида ≥ 48 ч/ неотложной помощи/ госпитализации	0,00 [0,00; 0,00] 0,00 – 1,25	0,00 [0,00; 0,00] 0 – 0	0,4
Госпитализации из-за астмы	0,00 [0,00; 0,00] 0,00 - 3,00	0,00 [0,00; 0,00] 0 – 0	
*Парный знаково-ранговый тест Манна-Уитни с поправкой на непрерывность			

В то же время у детей с тяжелой БА значимых изменений в количестве респираторных инфекций и течении БА в начале пандемии в сравнении с 2019 г. выявлено не было (табл. 74).

Таблица 74 – Заболеваемость ОРИ и течение в астмы в 2019 и 2020 гг. у детей с БА тяжелого течения (n=17)

	2019 г., Медиана (Q1, Q3); Мин – макс	2020 г., Медиана (Q1, Q3); Мин – макс	p*
Инфекции верхних дыхательных путей	1,25 [0,83; 1,67]; 0,00– 5,00	1,00 [0,00; 1,00]; 0,00 – 7,00	0,1
Инфекции нижних дыхательных путей	0,00 [0,00; 0,00] 0 – 0,42	0,00 [0,00; 0,00] 0 – 0	0,15
Эпизоды лихорадки	0 [0,00; 0,83]; 0 – 2,92	0,00 [0,00; 0,00] 0,00 – 4,00	0,14
Обращения за неотложной помощью	0,00 [0,00; 0,00] 0,00 – 2,08	0,00 [0,00; 0,00] 0,00 – 2,00	-
Госпитализации	0,00 [0,00; 0,00] 0,00 – 1,25	0,00 [0,00; 0,00] 0,00 – 1,00	0,2
Симптомы, потребовавшие увеличения объема терапии (ингаляции β_2 - агониста, или увеличение дозы ИГК, или применения системного кортикостероид, или добавления монтелукаста)	5 [1, 42]; 0 – 150	5 [1, 40]; 1–140	0,7
Обострения, потребовавшие применения системного кортикостероида ≥ 48 ч, или неотложной помощи, или госпитализации	0 [0, 0,83]; 0 – 2,08	0,00 [0,00; 0,00] 0,00 – 1,00	-
Госпитализации из-за астмы	0,00 [0,00; 0,00] 0,00 – 2,00	0,00 [0,00; 0,00]	-

Примечание: * Парный знаково-ранговый тест Манна-Уитни с поправкой на непрерывность

У 10 (23%) пациентов основной группы с бронхиальной астмой легкого и среднетяжелого течения не отмечалось симптомов, требовавших увеличения объема терапии как в 2019, так и 2020 г., у 27 (63%) пациентов – количество симптомов в 2020 г уменьшилось в сравнении с 2019 г. Увеличилось количество симптомов, потребовавших дополнительной терапии у 6 (14%) пациентов с бронхиальной астмой легкого и среднетяжелого течения в среднем на 2,24 случая. В основной группе у 8 (47%) пациентов с тяжелой персистирующей астмой количество симптомов, потребовавших дополнительной терапии, в среднем увеличилось на 1,81 случай в 2020 г., уменьшилось у 6 (35%) пациентов, осталось на прежнем уровне у 3 (17%) пациентов. У детей основной группы в период пандемии снизилось количество госпитализаций из-за астмы, в 2020 г. никто в связи с обострением астмы госпитализирован не был, несмотря на временный перерыв в терапии ГИБП у части пациентов с тяжелой БА. В период самоизоляции ни у кого из детей исследуемых групп не диагностировали COVID-19, один пациент с БА тяжелого неконтролируемого течения находился в контакте с матерью, которая болела COVID-19, однако у ребенка симптомов новой коронавирусной инфекции выявлено не было.

Обращений за неотложной помощью из-за каких-либо проблем со здоровьем в 2019 г. было значимо больше у детей с легкой и среднетяжелой БА в сравнении с детьми с тяжелой БА ($p=0,002$), в 2020 г. значимых различий по этому показателю между детьми с различной степенью тяжести БА выявлено не было.

При сравнении респираторной заболеваемости между основной и контрольной группами, значимой разницы в частоте инфекций верхних дыхательных путей в 2019 и 2020 гг. выявлено не было ($p=0,66$ и $p=0,13$) (рис.38а). Также не было выявлено различий в частоте ИВДП между детьми с

легким/среднетяжелым и тяжелым течением БА как в 2019, так и в 2020 гг. ($p=0,7$ и $p=0,9$) (рис.38б).

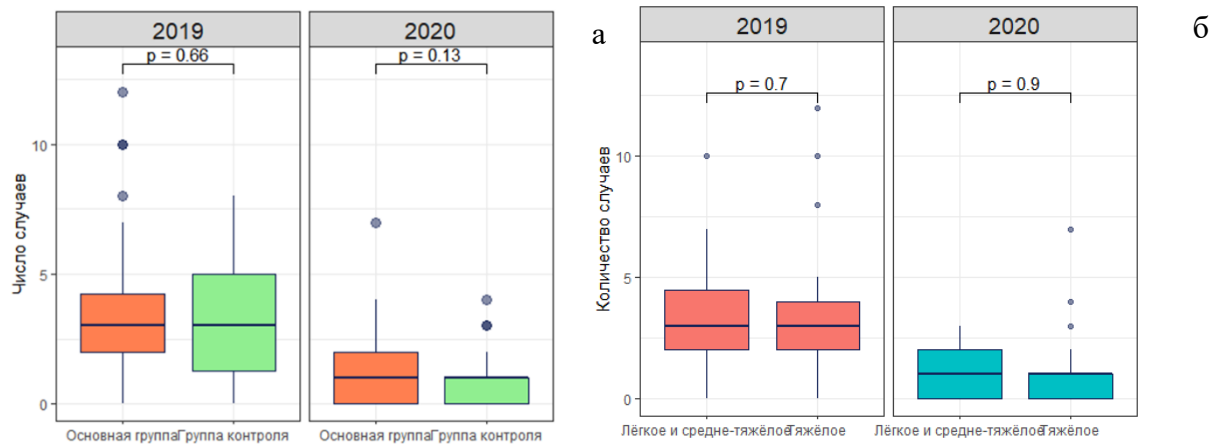


Рисунок 38. Инфекции верхних дыхательных путей у пациентов основной и контрольной групп: а – сравнительный анализ по годам между группами; б – сравнительный анализ у детей основной группы с БА легкого/среднетяжелого течения и БА тяжелого течения. Примечание: парный знаково-ранговый тест Манна-Уитни с поправкой на непрерывность

Инфекции нижних дыхательных путей значимо чаще отмечались в 2019 г. у пациентов основной группы ($p=0,044$) (рис.39а). В 2020 г. инфекции нижних дыхательных путей отмечались крайне редко как в основной, так и в контрольной группах ($p=0,39$) (рис.39а). Дети с легкой и среднетяжелой БА имели значимо больше инфекций нижних дыхательных путей в 2019 г. ($p=0,009$) и в 2020 г. $p= (0,032)$ в сравнении с детьми с тяжелой БА (рис. 39б).

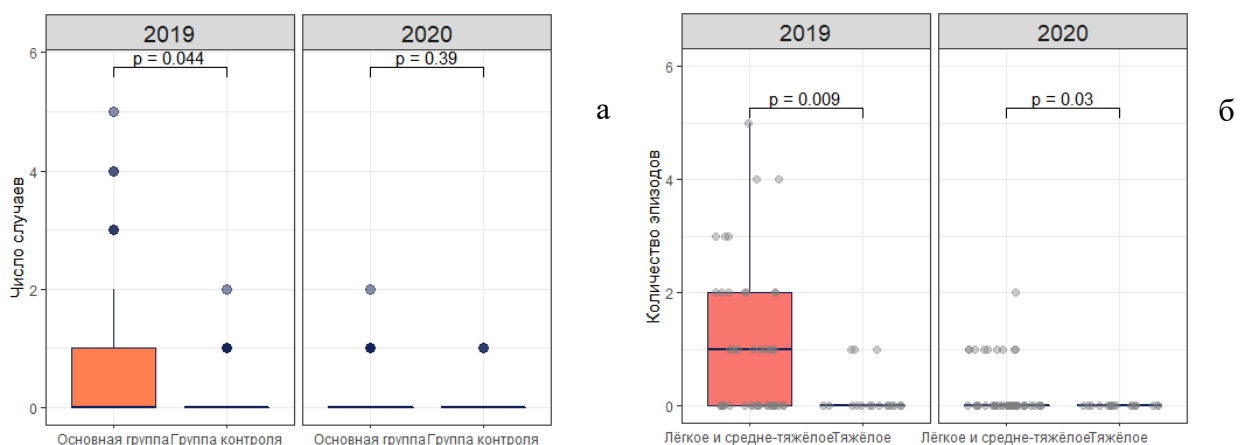


Рисунок 39. Инфекции нижних дыхательных путей у пациентов основной и контрольной групп: а – сравнительный анализ по годам между группами; б –

сравнительный анализ у детей основной группы с БА легкого/среднетяжелого течения и БА тяжелого течения. Примечание: парный знаково-ранговый тест Манна-Уитни с поправкой на непрерывность

Резюме

Полученные нами результаты согласуются с общемировыми данными о том, что пациенты с аллергией, наличием биомаркеров Т2 воспаления (включая сенсibilизацию), могут быть менее подвержены воздействию SARS-CoV-2.

Таким образом, результаты, полученные с применением модифицированного электронного вопросника и клинико-эпидемиологической методологии, показали, что у большинства детей с БА и группы контроля в период пандемии COVID-19 в 2020 г. значительно снизилась заболеваемость респираторными инфекциями, что вероятнее всего являлось следствием противопандемических мероприятий. Вместе с тем, у детей с БА было отмечено повышение приверженности базисной терапии, что обусловило уменьшение количества обострений астмы и повышение контроля над болезнью. При этом дети с БА, вне зависимости от степени тяжести болезни, не показали более высокого риска заражения новой коронавирусной инфекцией, в сравнении с детьми без БА.

6.3.2 Сравнительный анализ респираторной заболеваемости и особенностей течения БА в периоды последующих пандемических подъемов заболеваемости COVID-19

Стремительные эволюционные изменения вируса SARS-CoV-2, появление новых штаммов и отмена ограничительного режима, вызвавшие увеличение заболеваемости, в том числе среди детей, стали основанием проведения дополнительного сравнительного анализа данных групп детей (60 пациентов с БА и 30 детей группы контроля) с использованием клинико-эпидемиологической методологии (анкетирования, интервьюирования, анализа медицинских данных).

Для решения данной задачи электронный вопросник, использованный в предыдущий пандемический подъем заболеваемости COVID-19, был модифицирован (дополнен уточняющими вопросами с учетом новых сведений о течении болезни, α -Кронбаха - 0,8).

Полученные сведения о частоте заболеваемости COVID-19 и особенностях течения болезни среди детей с астмой и без астмы в период последующих пандемических подъемов (с мая 2020 по октябрь 2021 гг.) были проанализированы.

Заполненные родителями анкеты содержали данные 74 пациентов (82% откликнувшихся): 49 детей с БА основной группы и 25 группы контроля (дети без диагностированной астмы). Установлено, что в период с мая 2020 г. по октябрь 2021 г. COVID-19 переболели 22 пациента основной группы, из них 82% составили дети с легким/среднетяжелым течением БА, 18% - пациенты с тяжелой БА: 14% перенесли инфекцию бессимптомно, 14% имели среднетяжелое течение, остальные дети (72%) – перенесли инфекцию в легкой форме. Среди заболевших детей с тяжелой БА, у одного пациента отмечено бессимптомное течение болезни, у 2-х - легкое, у одного – среднетяжелое течение инфекции. Потеря обоняния отмечалась у 6 пациентов. На вопрос о применении пульсоксиметрии и препаратов «скорой помощи» ответили 16 человек: 44% измеряли сатурацию (SpO_2 94–98%) и 1 пациент применял препараты «скорой помощи».

В контрольной группе коронавирусной инфекцией нового типа заболели 8 детей. Среди заболевших легкое течение болезни было отмечено у 62%, средней тяжести – у 37% пациентов, указали на потерю обоняния у ребенка в период болезни родители одного пациента, пульсоксиметрию проводили 42% детей (SpO_2 98–99%).

В обеих группах ни один пациент не был госпитализирован. Различия в частоте COVID-19 среди детей основной (45%) и контрольной групп (32%) были не значимы ($p=0,636$).

Резюме

Таким образом, в период с мая 2020 г. по октябрь 2021 г. дети как с бронхиальной астмой, так и без астмы стали значительно чаще болеть COVID-19 по сравнению с началом пандемии, когда соблюдался режим самоизоляции. Болезнь у большинства протекала в легкой форме, не требовала госпитализации,

Комплексная методология клинико-эпидемиологического наблюдения – анкетирование, интервьюирование, анализ медицинских данных – показала высокую эффективность: позволила получить оптимальный объем полных качественных сведений о респираторной заболеваемости, течении астмы и COVID-19 в период первого и последующих пандемических подъемов; благодаря применению разработанной модифицируемой технологии удаленного контроля состояния здоровья в этот период удалось достичь оптимального уровня взаимодействия специалиста и родителей пациента.

ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В последние десятилетия отмечен резкий рост аллергических болезней, достигший размеров эпидемии. Чаще данные заболевания встречаются в странах с высоким экономическим доходом на душу населения, при этом их распространенность продолжает расти в экономически развивающихся странах параллельно с урбанизацией и индустриализацией [138]. До 30–40% населения имеют одно или несколько аллергических заболеваний, увеличивается распространенность поливалентной сенсibilизации, мультиморбидного атопического фенотипа [5]. Для совершенствования модели оказания детской аллергологической помощи в РФ и формирования новой концепции ведения детей с болезнями аллергического спектра необходимо понимать их истинную распространенность, оценить вклад как внутренних - генетических, так и внешних экспосомальных факторов в их развитие, идентифицировать наиболее типичные паттерны сенсibilизации, создать персонифицированные алгоритмы диагностики и разработать инструменты дистанционного наблюдения за состоянием здоровья пациентов с аллергией.

Целью исследования было выявить истинную распространенность, факторы риска развития и особенности течения аллергических болезней у детей, в том числе в период пандемии COVID-19, оптимизировать диагностические мероприятия и технологии дистанционного наблюдения за состоянием здоровья детей с аллергией для достижения и поддержания контроля над симптомами.

В соответствии с целью были поставлены следующие задачи:

1. С применением стандартизированной методологии провести пилотное клинико-эпидемиологическое исследование и проанализировать истинную распространенность астмы и других аллергических болезней у детей 15-18 лет.

2. Разработать прогностические модели, оценить роль факторов экспосомального воздействия и наследственности в развитии аллергических болезней у детей.
3. Оценить качество жизни, связанное со здоровьем у детей 15-18 лет.
4. Оценить риск формирования мультиморбидного атопического фенотипа у детей.
5. Определить клинико-иммуногенетические особенности пациентов с сезонными проявлениями аллергии.
6. Изучить характерные профили сенсibilизации и их распространенность у детей, проживающих в средней полосе Российской Федерации (в Московской агломерации).
7. Используя выявленные паттерны сенсibilизации у детей Московской агломерации разработать персонифицированные алгоритмы диагностики аллергических болезней, включающие определение стратегии терапии.
8. На основании результатов наблюдения пациентов с поллинозом разработать прогностическую модель течения болезни, позволяющую оперативно корректировать проводимую терапию.
9. С применением полученных результатов наблюдения пациентов с поллинозом разработать инструменты для телемониторинга и проанализировать их эффективность при других аллергических болезнях, в том числе в условиях пандемии COVID-19.
10. С учетом результатов применения разработанных инструментов оптимизировать методологию клинико-эпидемиологического исследования детей с астмой и аллергией в период пандемии COVID-19, в том числе оценить частоту острых респираторных инфекций, заболеваемость инфекцией коронавируса нового типа, а также определить особенности течения бронхиальной астмы.

11. Усовершенствовать концепцию ведения детей с болезнями аллергического спектра и риском их развития с учетом полученных результатов, разработанных алгоритмов и прогностических моделей.

Учитывая значимое бремя аллергии, выраженное влияние АБ на качество жизни пациентов и их родителей, определение истинной распространенности аллергии представляется важной задачей современного здравоохранения. Динамика распространенности заболевания - важнейший показатель состояния здоровья детского населения и эффективности работы учреждений здравоохранения, основа планирования всех лечебно-профилактических мероприятий. В настоящее время данные официальной статистики базируются на результатах статистических отчетов по обращаемости и характеризуют не истинную, а только зарегистрированную заболеваемость. Получить сведения о распространенности болезней возможно в ходе эпидемиологических исследований [19; 35; 20]; однако, истинные данные могут стать доступны только при применении единого протокола, включающего изучение встречаемости симптомов болезни, сведений о диагностированной патологии по результатам вопросников, а также проведение стандартного клинического обследования для верификации диагноза в репрезентативной группе участников. В детской популяции наиболее надежные и сравнимые данные о распространенности аллергических болезней в большинстве стран мира были получены благодаря программе ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood), представляющей собой международное исследование частоты встречаемости симптомов бронхиальной астмы (БА) и аллергии у детей с использованием стандартизированных валидизированных опросников. Результаты исследования показали широкую вариабельность показателей распространенности АБ, как между странами, так и среди различных регионов одной страны. В России исследования с применением стандартизированной русифицированной версии международной программы ISAAC были осуществлены в нескольких центрах (в Москве [30],

Новосибирске [13] и некоторых других городах [44; 26; 53; 43; 21], однако, обобщенного анализа полученных результатов выполнено не было. Так, по результатам ISAAC распространенность аллергических болезней у детей в России колебалась от 9,8% до 38,7% [136]. По данным метаанализа распространенности астмаподобных симптомов и бронхиальной астмы в России, проведенного в 2016 г., распространенность астмаподобных симптомов в России по результатам I фазы ISAAC (1993–2000 гг.) среди детей 7–8 и 13–14 лет была сопоставима со среднемировыми и северо-восточно-европейскими показателями. При этом распространенность верифицированного диагноза бронхиальной астмы в России оказалась значительно выше официальных статистических данных и составила по результатам исследований I–II фазы ISAAC у детей 13–14 и 7–8 лет соответственно 5,3 и 4,7% [9]. Однако большинство исследований имели определенные ограничения по возрасту респондентов: в программу наблюдения были включены лишь школьники младших (6–7 лет, в России – 7–8 лет) и старших классов (13–14 лет), при этом другие возрастные категории детей остались без должного внимания. Остается недостаточно изученной распространенность АБ у подростков 15 лет и старше.

По результатам проведенного на I этапе работы пилотного клинико-эпидемиологического исследования с использованием стандартизированной методологии GA²LEN в 2008 г. было выявлено, что истинная распространенность аллергических болезней у московских подростков 15–18 лет оказалась существенно ниже встречаемости симптомов в анамнезе (для БА – в 4 раза, для АР – в 3,2 раза, для АтД – в 5 раз), меньше частоты сообщенных диагнозов БА/симптомов АР за последние 12 мес. и АтД на протяжении, по крайней мере, 6 мес. по данным анкетирования (для БА и АтД – в 1,4 раза, для АР – в 2,8 раза), и значительно выше официальных статистических показателей (для БА – в 2 раза, для АР – в 20,8 раз, для АтД – в 5 раз). Диагноз АР был верифицирован у 10,4%, БА – у 5,1%. АтД – у 6,9% подростков. При этом сравнение официальных показателей общей

заболеваемости в динамике через 10 лет – в 2018 г., показало, что проблема гиподиагностики аллергических болезней сохраняется, методология сбора и регистрации официальных статистических сведений нуждается в оптимизации.

Для оценки качества жизни, связанного с состоянием здоровья, с 1990 г. используется стандартизированный вопросник EQ-5D (standardized health related quality of life questionnaire), разработанный группой EuroQoL [157; 123]. С помощью данного вопросника можно получить информацию о самооценке здоровья и благополучии населения, что может быть использовано для клинической и экономической оценки системы здравоохранения и в популяционных исследованиях. В России в 2017 году был проведен опрос 1602 взрослых респондентов, однако полученных данных было недостаточно для стратификации показателей по полу и возрасту [1]. В 2019 г. было проведено еще одно популяционное исследование среди взрослого населения от 18 до 75 лет, показатели оценки качества жизни, связанного со здоровьем, свидетельствовали, что в соответствии с системой профиля EQ-5D-3L в среднем 59,3 % россиян сообщали об отсутствии проблем со здоровьем по всем пяти компонентам, что согласовалось с данными анкетирования населения в других странах [127; 102; 188]. Наиболее часто выявляемые проблемы в России были связаны с компонентой тревога/депрессия для мужчин до 46 лет и женщин до 56 лет, что отличалось от результатов, полученных в других странах, где чаще регистрировались проблемы в компоненте наличие боли/дискомфорта. Родители 3236 детей из шведской популяционной когорты новорожденных (BAMSE) через 8 лет наблюдения заполняли стандартизированный вопросник о качестве жизни, связанном со здоровьем. Медиана визуальной аналоговой шкалы EQ (ВАШ) у детей составила 98 (ИКР 90;100), при этом медиана EQ по ВАШ была достоверно ниже у детей с АБ. Дети с астмой имели самую низкую медиану EQ по ВАШ (90, ИКР 85-98) и сообщали о самой высокой распространенности проблем «боли или дискомфорта» (18,2%

по сравнению с 5,5% у детей без астмы). Частые свистящие хрипы были связаны с высокой распространенностью проблем «тревоги или депрессии» (23,3% и 15,4% соответственно) [89]. Качество жизни, связанное со здоровьем, оцененное в 2019 г. с использованием вопросника EQ-5D-5L у 12,185 родителей корейских детей с симптомами АБ было ниже в сравнении с 10,709 родителями детей без АБ [60].

Результаты интервьюирования, полученные нами на I этапе работы - при анализе состояния здоровья случайно отобранных 300 подростков 15-18 лет г. Москвы, участвовавших в клинико-эпидемиологическом исследовании распространённости АБ, совпадают с данными сходных наблюдений у взрослых в России. Чаще всего проблемы выявлялись при оценке компоненты тревога/депрессия: у 30% респондентов - небольшие (уровень 2), а у 2% - значительные (уровень 3). При этом девушки значимо чаще молодых людей сообщали о наличии небольших/значительных проблем, связанных с тревогой/депрессией ($p=0,008$). При построении модели логистической регрессии выявлено, что шансы девочек иметь проблемы, связанные с тревогой/депрессией, были в 2,3 выше, чем у мальчиков (ОШ 2,43; 95% ДИ 1,35; 4,61, $p=0,004$). Выявлено, что большинство детей (86%), отметивших значительные проблемы (уровень 3) при оценке компонента тревога/депрессия, имели какие-либо симптомы аллергии: 71% - проявления аллергического ринита, 43% - астмаподобные, 14% - симптомы АтД. Значимо чаще в сравнении с детьми без аналогичных симптомов имели проблемы, связанные с тревогой/депрессией подростки с эпизодами затруднённого свистящего дыхания за последние 12 мес. ($p=0,032$), с сезонными и круглогодичными проявлениями аллергического ринита ($p=0,024$).

Результаты исследований свидетельствуют, что росту распространенности аллергических заболеваний, наряду с генетическими факторами, способствует воздействие окружающей среды (климат, радиация, загрязнённость воздуха, глобальное потепление, инфекции и др.), образа

жизни человека (питание, курение, употребление психоактивных и наркотических веществ, алкоголя и др.), что приводит к развитию эпигенетических изменений [5; 235; 149; 163].

Экспосомный подход представляет высокие перспективы для изучения аллергических болезней, так как дает возможность идентифицировать индивидуальные риски пациента в отношении формирования атопии – спрогнозировать манифестацию фенотипа на основании данных о факторах воздействия окружающей среды и разработать персонифицированный комплекс профилактических мероприятий и лечебных вмешательств [5].

Новые исследования показывают, что влияние окружающей среды еще до зачатия может способствовать развитию аллергии и заболеваний легких у будущих поколений [220]. На формирование атопического фенотипа может значимо влиять воздействие такого фактора экспосомы, как табачный дым [150; 116]: показано, что курение родителей, особенно матери до и после родов, значимо повышает риск бронхообструкции – свистящего дыхания и развития бронхиальной астмы в раннем детском возрасте, оказывая негативное влияние на функцию легких младенцев [190; 199; 115]. Влияние курения отца в период раннего полового созревания (т. е. до 15 лет) на респираторное здоровье будущего потомства было продемонстрировано в трех эпидемиологических исследованиях: Исследование Респираторного Здоровья Европейского Общества (ECRHS), Респираторное Здоровье в Северной Европе (RHINE) и Респираторное Здоровье в Когортах Северной Европы, Испании и Австралии (RHINESSA) [126; 63; 191]. Бремя табакокурения, затрагивающее не только взрослых, но и подростков и учащихся средних школ, признано как во всем мире, так и в РФ (ВОЗ, 2019). По данным отчета ВОЗ «Health Behaviour in School-Aged Children (HBSC)» - «Поведение детей школьного возраста в отношении здоровья» 2017/2018 гг., употребление алкоголя и курение среди подростков имеет тенденцию к снижению, однако число потребителей алкоголя и табака среди 15-летних остается стабильно высоким, при этом алкоголь является наиболее часто

употребляемым веществом [57]. Введение запрета на курение в общественных местах и политика чистого воздуха привели к сокращению количества госпитализаций из-за астмы в Испании [86].

Значительную часть времени в течение дня дети проводят в образовательной организации – детском саду/школе – специфической микросреде закрытого помещения, характеризующейся уникальным набором загрязняющих веществ, аллергенов, инфекционных агентов и др. При этом, расположение помещения зачастую является одним из определяющих факторов – как непосредственная близость от мест с интенсивным движением транспорта, так и припаркованные автомобили/автобусы, потенциально способны внести свой вклад в увеличение загрязнения окружающей его среды [138; 181; 121; 204; 173; 217]. В антропогенной среде воздействие внешних физических факторов, химических и биологических агентов, включая аллергены жилых помещений, насекомых и других патогенов, повышает риск формирования АБ, препятствует достижению контроля над заболеванием [114]. Физические, химические и микробные компоненты экспозома тесно взаимосвязаны: так, при вдыхании домашней пыли реализуется воздействие на организм человека микроорганизмов и аллергенов [114].

Влияние окружающей среды на развитие аллергических заболеваний и астмы, вероятно, зависит от суммарного воздействия, а также взаимовлияния различных факторов. Например, проживание в сельской среде традиционно ассоциируется с более низкой распространенностью астмы и аллергии у детей [172]. Исследования, проведенные в Западной Европе, показывают, что существует несколько специфических воздействий, которые могут опосредовать эти благоприятные эффекты, в том числе употребление сырого фермерского молока, контакт с животными, богатая микробная среда, а также контакт с зерном и силосом [234]. В городских условиях, характеризующихся широким распространением невысокого финансового дохода, определить направление влияния окружающей среды на риск

развития аллергии и астмы довольно сложно. С одной стороны, увеличение контакта с микроорганизмами и высокая концентрация определенных аллергенов (тараканы, мыши и кошки) обратно пропорциональны аллергической сенсibilизации, возникновению эпизодов бронхиальной обструкции и развитию бронхиальной астмы, так же как и в случае с воздействием сельскохозяйственной среды. С другой стороны, высокий уровень стресса, воздействие табачного дыма, поллютантов перинатально или в раннем возрасте, способствует развитию аллергии и/или астмы [111; 108]. Продолжаются дискуссии о влиянии наличия животных в доме на развитие АБ. Так, в 1999 г. Hesselmar B. et al. было выявлено, что у детей 7–9 лет с большим количеством домашних животных (2 и более кошек/собак), которые постоянно проживали с ребенком в течение его 1-го года жизни, распространенность АБ была ниже (так называемый эффект мини-фермы) [183]. Последующие исследования, также подтвердили, что ранний контакт с домашними животными связан с более низкой вероятностью формирования аллергии у детей в более старшем возрасте [176; 125; 184]. В то же время, по результатам сводного анализа данных 11 европейских когорт, в которые в 1990-х гг. было включено более 22 000 детей, сделано заключение, что владение домашними животными в раннем возрасте, по-видимому, не увеличивает и не снижает риска развития симптомов астмы или аллергического ринита у детей в возрасте 6–10 лет. Для получения убедительных доказательств об эффективности ограничения или, наоборот, тесного контакта с домашними животными с раннего детского возраста с целью первичной профилактики и снижения риска развития АБ необходимы дополнительные исследования [103].

Полученные на II этапе данные о распространенности такого фактора экспосомы как курение среди 300 московских подростков 15–18 лет, участвовавших в клинико-эпидемиологическом исследовании распространённости АБ I этапа нашей работы свидетельствуют о том, что 25% респондентов когда-либо курили в течение года, причем большинство

начали курить в возрасте 16 лет (средний возраст начала курения составил $15,35 \pm 1,7$ лет), несмотря на запрет продажи и использования сигарет / любых никотинсодержащих продуктов, похожих на сигареты, для лиц моложе 18 лет. Это подтверждает приведенные выше сведения о высокой актуальности профилактики курения в детском возрасте.

Подтверждена роль курения матери (до рождения ребенка/в его первые годы жизни) в повышении риска госпитализации у детей в возрасте до двух лет по причине заболевания легких, включая эпизоды бронхиальной обструкции, обусловленные астмой (ОШ 7,46; 95% ДИ 1,75 – 29,1; $p=0,004$), что подчеркивает важность разработки эффективных программ по прекращению курения для подростков – будущих родителей.

Также, на **II этапе** было проанализировано влияние наследственности и различных факторов экспосомы, начиная с раннего возраста респондентов, на развитие симптомов АБ: диагноз АтД и/или АР и/или поллиноза и/или БА у отца/матери/братьев/сестре; наличие братьев/сестер и их количество; возраст матери при рождении ребенка; регулярный сон; посещение учреждения до возраста 5 лет; наличие животных (кошка/собака) в доме в течение первого года жизни/ в возрасте от 1 до 4 лет/ в возрасте 5-15 лет; место проживания до 5-летнего возраста – за городом / в деревне / в небольшом городе / в пригороде / в центре города; перенесенные тяжелые инфекции дыхательных путей в возрасте до 5 лет.

С помощью математического моделирования впервые проведена комплексная оценка воздействия различных факторов экспосомы и наследственности на формирование симптомов аллергии у детей - участников исследования. Построенные с применением методов искусственного интеллекта модели логистической регрессии показали значимое влияние на развитие симптомов АБ наследственной предрасположенности к аллергии в сочетании с воздействием таких экспосомальных факторов как инфекции дыхательных путей в возрасте до 5 лет, проживание в центре города в возрасте до 5 лет, наличие животных в

доме. Информационный критерий AIC или Akaike, использованный для оценки качества модели (чем меньше значение, тем выше качество модели) составил для моделей, предсказывающих развитие симптомов БА и АР, - 362,6 в каждом случае, для модели, предсказывающей риск развития симптомов АтД, - 359,5. Выявлено, что риск развития симптомов БА повышается в 3,3 раза при наличии АтД/АР/поллиноза у матери (ОШ 3,33, 95% ДИ 1,56; 7,25, $p=0,002$), в 4,6 раз – при БА у отца (ОШ 4,56, 95% ДИ 1,16; 22,3, $p=0,037$), в 1,5 раза – в случае посещения детского учреждения до возраста 5 лет (ОШ 1,51, 95% ДИ 1,04; 2,19, $p=0,029$). Предикторами развития симптомов АР являлось наличие АтД/АР/поллиноза у матери (ОШ 1,05, 95% ДИ 1,02; 1,09, $p=0,004$), проживание в центре города и наличие тяжелых инфекций дыхательных путей до возраста 5 лет. На риск развития симптомов АтД значимо влияли возраст матери при рождении ребенка (ОШ 1,05, 95% ДИ 1,02; 1,09, $p=0,004$), наличие АтД/АР/поллиноза у матери (ОШ 2,98, 95% ДИ 1,36; 6,73, $p=0,007$), наличие БА у отца (ОШ 7,59, 95% ДИ 1,61; 56,4, $p=0,019$) и перенесённые тяжелые инфекции дыхательных путей до возраста 5 лет (ОШ 4,27, 95% ДИ 1,12; 20,7, $p=0,044$).

Дети, у которых в доме была собака в возрастном периоде от 1 до 4 лет ($p=0,029$) и 5-15 лет ($p=0,005$), чаще имели симптомы атопического дерматита), аналогичная ситуация отмечалась при наличии кошки в доме на первом году жизни ($p=0,049$), в возрасте от 1 до 4 лет ($p=0,007$) и в возрасте от 5 до 15 лет ($<0,001$).

БА, АР и АтД – распространенные хронические заболевания. Начинаясь в раннем возрасте и персистируя в течение жизни, они возникают у одних и тех же субъектов (реализуя мультиморбидность) чаще, чем можно ожидать случайно. Термин мультиморбидность более предпочтителен, чем коморбидность, так как первичное аллергическое заболевание известно не всегда, атопические фенотипы – гетерогенны, а «стандартный» вариант атопического марша выявляется не часто. В исследовании MeDALL с использованием классического эпидемиологического и метода машинного

обучения у 16 147 детей в возрасте 4 лет и 11 080 детей в возрасте 8 лет была показана мультиморбидность АтД, АР и БА и выявлено, что только в 38% случаев мультиморбидность была связана с IgE сенсibilизацией [168]. Механизмы развития сопутствующих атопических заболеваний после начала АтД плохо изучены, но могут включать нарушение кожного барьера, что способствует трансэпидермальной сенсibilизации. Однако мультиморбидность может быть связана с врожденной предрасположенностью более чем к одному атопическому заболеванию, с наличием общих генетических локусов и воздействием экспосомальных факторов, включая поллютанты, аллергены, микробы и дисрегуляцию микробиома. Временная последовательность возникновения атопических болезней может просто отражать пиковое время дебюта симптомов каждого заболевания, представляя собой «комплекс» патологий, а не истинную прогрессию/последовательность или марш. Недавние исследования указывают на наличие различных эндотипов, связанных с повышенным риском развития мультиморбидного атопического фенотипа, к ним относятся тяжесть и длительность АтД, возраст начала заболевания, отягощенная наследственность по атопии, наличии мутации в гене филагтрина (FLG), полисенсibilизация, проживание в городе [216].

Одной из наиболее часто встречающихся аллергических болезней в мире является поллиноз: во всем мире уровень сенсibilизации к пыльцевым аллергенам составляет около 40%; более 400 млн человек страдают от симптомов сезонного аллергического ринита [151]. Профили сенсibilизации могут значительно различаться в зависимости от географического региона проживания пациента, что обусловлено воздействием специфичных для каждой территории аллергенов [64]. Определение наиболее распространенных профилей сенсibilизации с учетом региональных особенностей необходимо для оптимизации диагностики, в том числе в отношении снижения ее стоимости. Среди пациентов как взрослой, так и

детской возрастной категории, проживающих в средней полосе РФ, сенсibilизация к пыльце березы является высоко распространенной [36; 40].

Генетические факторы являются основополагающими в формировании поллиноза у детей и подростков. Актуальным представляется поиск генов, маркирующих предрасположенность к развитию данного заболевания. При аллергических болезнях показана важная роль IL-4R α (имеет решающее значение для связывания и сигнализации IL-4/13, активации пролиферации В-клеток, способствуя синтезу IgE); в некоторых популяциях – обнаружено несколько однонуклеотидных полиморфизмов (rs1805010 и rs1801275), связанных с астмой и другими атопическими заболеваниями, в гене, кодирующем альфа-цепь IL-4R; в то же время, в других этнических группах значимой связи выявлено не было [71].

На II этапе исследования также было осуществлено изучение клинико-иммуногенетического профиля детей с поллинозом, проживающих в средней полосе Российской Федерации, в ходе которого было выявлено, что G/G генотип полиморфного маркера rs1805010 гена IL4R α характеризуется в 3,7 раз более высоким риском развития поллиноза в сравнении с группой контроля ($p = 0,01$; ОШ = 3,71; 95% ДИ, 1,19–15,43, общая модель наследования). Также, при анализе гаплотипов было показано, что сочетанное носительство аллеля G полиморфного маркера rs1805010 гена IL4R α и аллеля C rs1805015 гена IL4R α значимо чаще встречается в группе пациентов с поллинозом ($p < 0,001$, ОШ = 1,76; 95% ДИ, 1,25–2,5).

Клинико-иммунологический профиль детей с поллинозом характеризуется сенсibilизацией к пыльце деревьев (в 90% случаев); при этом, 43% пациентов сенсibilизированы к 3 и более группам аллергенов, 5% - одновременно ко всем группам аллергенов. У большинства (61%) обследованных детей с поллинозом определен мультиморбидный атопический фенотип (≥ 3 аллергических заболеваний).

Выявлено, что мультиморбидность значимо ассоциирована с патологическим течением беременности матери ($p = 0,005$), ранним дебютом

поллиноза ($p < 0,001$), проявлениями АтД в раннем возрасте ($p = 0,036$) и более высокими значениями медианы общего IgE ($p = 0,05$).

На III этапе нашей работы были выявлены основные паттерны сенсibilизации детей, проживающих в Московской агломерации: чаще всего определялась сенсibilизация к пыльцевым аллергенам, а именно – к деревьям порядка Букоцветные. При этом, спектр сенсibilизации с возрастом расширяется: дети 8 лет и старше чаще, чем дети дошкольного возраста, сенсibilизированы к 2 и более группам аллергенов. Установлено, что значимая для пациента сенсibilизация и наличие аллергического заболевания могут выявляться даже при нормальных значениях общего IgE, что обосновывает проведение диагностического поиска и уточнение причинно-значимого аллергена (с применением соответствующих алгоритмов) независимо от уровня общего IgE у пациента с подозрением на наличие сенсibilизации и АБ.

Определены распространенные у детей московского региона клинко-иммунологические профили:

- при донозологической диагностике – у детей с отягощенной наследственностью и отсутствием активных жалоб на симптомы аллергии в 31% случаев была выявлена слабая бессимптомная сенсibilизация; при этом, среди детей с неспецифическими жалобами, при подозрении на наличие аллергии, в 53% случаев была определена значимая сенсibilизация и диагностирована аллергопатология, наиболее часто – аллергический ринит, что подтверждает сохраняющуюся тенденцию к гиподиагностике АБ. Только у 29% детей с неспецифическими жалобами значимой сенсibilизации выявлено не было, аллергия не подтвердилась.

- профиль пищевой гиперчувствительности в два раза чаще характеризовался не-IgE- (46%), чем IgE-зависимым механизмом, сенсibilизация к распространенным пищевым аллергенам определялась в 27% случаев, в 8% - проявления были обусловлены перекрестной реактивностью к пыльцевым аллергенам. При этом, у 30% детей

установленный диагноз ПА не подтвердился, что свидетельствует о потребности усовершенствования алгоритмов диагностики данной патологии.

- клинико-иммунологический профиль при поллинозе преимущественно характеризовался сенсibilизацией к пыльце деревьев семейства березовых порядка Букоцветные, сезонными проявлениями аллергии (в том числе при БА) в весенний период, в 59% случаев - проявлениями атопического дерматита на первом году жизни, сохраняющимися у каждого пятого ребенка в дальнейшем, а также круглогодичными симптомами АР.

- клинико-иммунологический профиль при мультиморбидном атопическом фенотипе (3 и более диагноза АБ) характеризовался максимально выраженной поливалентной сенсibilизацией и широким спектром причинно-значимых аллергенов, значением уровня общего IgE выше референсных значений ($Me=239$ (153; 420) МЕ/мл), отягощенной наследственностью по аллергии (до 85% случаев), стартом атопии уже на первом году жизни (у 70% детей).

Для разработки оптимальных диагностических алгоритмов на III этапе был проведен сравнительный анализ выявляемости сенсibilизации к различным группам аллергенов при применении различных диагностических методов - кожного тестирования и определения sIgE (методом ImmunoCAP).

Выявлено, что кожное тестирование с применением стандартных водно-солевых экстрактов аллергенов, являясь экономически более выгодным методом диагностики, обладает низкой чувствительностью при определении сенсibilизации к пищевым и бытовым аллергенам и высокой – при диагностике пыльцевой сенсibilизации и аллергии на кошек. Поэтому наличие сенсibilизации к экстрактам пыльцевых аллергенов, аллергенов кошки можно определять как с помощью выявления sIgE в сыворотке крови методом ImmunoCAP, так методом кожного тестирования. Для подтверждения аллергии к пищевым продуктам, собаке и клещам домашней пыли предпочтение следует отдавать определению sIgE в сыворотке крови

методом ImmunoCAP. При этом полученные значимые высокие корреляции сенсibilизации в определенных парах sIgE-sIgE к аллергенам растений с гомологичной белковой структурой внутри групп подтверждают их репрезентативность и обосновывают возможность использования любого из аллергенов пары для аллергодиагностики, что согласуется с данными отечественных и зарубежных наблюдений [228; 154; 48].

На основании полученных результатов **на III этапе работы** разработаны персонифицированные алгоритмы диагностики для детей, проживающих в Московской агломерации, включающие оптимальный минимальный набор диагностических аллергенов для уточнения сенсibilизации, установления диагноза, а также выбора тактики дальнейшего ведения пациента, включая назначение аллерген-специфический иммунотерапии.

В современных условиях повсеместного и все более широкого использования информационно-коммуникационных технологий, сети интернет, а также продолжающейся цифровизации здравоохранения, телемедицинские технологии становятся наиболее значимыми, так как могут решить ряд задач длительного и регулярного мониторинга – в том числе у пациентов с аллергопатологией, способствуя достижению и поддержанию контроля над заболеванием, значимо улучшая качество жизни больного и его семьи [178]. В то же время, существуют и противоположные данные, например, в Кокрейновском обзоре 2011 г. не было отмечено значимого улучшения качества жизни пациентов или снижения количества посещений отделений неотложной помощи при использовании телемедицинских технологий, однако отмечалось уменьшение числа госпитализаций из-за обострения у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой [214]. В педиатрической практике использование телемедицинских технологий может способствовать увеличению доступности медицинских услуг, снижению количества посещений врача и госпитализаций, «сокращению расстояния» между пациентом и врачом, однако, их внедрение все еще остается ограниченным [207]. Кроме того, телемониторинг положительно влияет на

психологический статус родителей пациентов, снижая их тревожность. Применение информационных технологий в управлении лечебным процессом, в том числе с созданием новых модулей кооперации врача, пациента и его семьи является одной из задач научной платформы «Педиатрия» в рамках «Стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 г.» [8; 7]. В современных условиях, в том числе в периоды противопандемических мероприятий, ограничивших возможность визитов пациентов в клиники, актуальным представляется разработка и внедрение технологий удаленного наблюдения – телемониторинга, позволяющих быстро и эффективно собрать качественные сведения, оценить состояние здоровья пациента, своевременно провести коррекцию терапии. При сезонных проявлениях аллергии (поллинозе) технология контроля над симптомами может позволить осуществлять ежедневную оценку выраженности симптомов ринита, конъюнктивита, бронхиальной астмы, потребности в симптоматической терапии, в том числе в зависимости от интенсивности цветения, погодных условий. Зарубежные исследования показали, что при определении эффективности АСИТ должна учитываться как частота и тяжесть симптомов аллергии, так и объем применяемой в период паллиации фармакотерапии [93].

В целях совершенствования ведения детей с аллергическими болезнями на IV этапе работы был проведен анализ применения технологий удаленного наблюдения для выбора оптимальной методологии контроля за состоянием здоровья пациентов детского возраста.

Впервые был использован длительный ежедневный мониторинг детей с применением технологии удаленного наблюдения с дополнительной оценкой уровней концентрации пыльцы березы и погодных условий. Длительный ежедневный мониторинг на протяжении периода цветения березы, включавший применение модифицированных опросников (электронной и бумажной версии), 47 пациентов с поллинозом из группы детей, обследованных на II этапе работы, позволил провести клинико-

фармакологический анализ, оценить тяжесть симптомов поллиноза и эффективность проведенной сублингвальной АСИТ с аллергеном пыльцы березы с учетом метеорологических условий. Полностью заполненные вопросники предоставили 17 (36%) пациентов (12 - электронные и 5 - бумажные версии). Использование инструментов мониторинга позволило оценивать симптомы (медиана ежедневного балла симптомов за период цветения составила 0,33 (0,17;0,67), при максимальном балле - 3), определить медиану суммарной клинико-фармакологической оценки (3,00 (2,33, 3,67) из 6 максимально возможных баллов) за период цветения березы. Дополнительный анализ комплекса погодных условий и характеристик пыления показал, что максимальная выраженность симптомов отмечалась при очень высокой (более 1000 ед/м³) и экстра высокой (более 5000 ед/м³) концентрации пыльцы березы в воздухе, при скорости ветра - 5-6 м/с (средняя суммарная клинико-фармакологическая оценка - 3,11 баллов). Большинство детей (47%) получили 2 курса АСИТ аллергеном пыльцы березы сублингвальным методом введения: 18% - 3 курса, 18 % - один курс, 12% - 4 курса, 1 ребенок - не использовал данную терапию. Сублингвальная аллерген-специфическая иммунотерапия обладает сходной эффективностью в сравнении с подкожной АСИТ, в то же время демонстрирует более благоприятный профиль безопасности, что является отчетливым преимуществом для ее применения в педиатрической популяции. Рекомендуемая длительность сублингвальной и подкожной АСИТ составляет не менее 3 лет [106; 95; 212]. При оценке взаимосвязи выраженности симптомов риноконъюнктивального синдрома (суммарной клинико-фармакологической оценки – CSMS) с погодными условиями (температура воздуха, скорость ветра, влажность), уровнем концентрации пыльцы березы в воздухе и количеством курсов АСИТ выявлена слабая не значимая корреляция ($p > 0,9$). Отсутствие значимой взаимосвязи можно объяснить тем, что клинического улучшения (как снижения выраженности симптомов, так и потребности в средствах фармакотерапии) можно обоснованно ожидать уже

на первом году терапии [105]. Проведенный анализ удовлетворенности использования инструментов мониторинга состояния здоровья показал, что вопросники в электронном варианте более удобны: заявили о готовности их использовать в дальнейшем 94% пациентов. Однако невысокий процент (36%) возвращенных полностью заполненных вопросников свидетельствует о низкой приверженности родителей пациентов к внесению информации о состоянии здоровья детей на ежедневной основе.

Поллиноз характеризуется целым рядом симптомов, для детей особенно изнурительны – глазные проявления; впервые с помощью методов искусственного интеллекта **на основании модели логистической регрессии на IV этапе работы построена номограмма, позволяющая спрогнозировать индивидуальную вероятность развития такого симптома как «слезотечение»**. Вероятность слезотечения для каждого пациента определяет сумма баллов следующих переменных – количество курсов АСИТ, потребность в фармакотерапии, концентрация пыльцы в воздухе. Прогностическая модель на данной выборке показала достаточно хорошую способность различения - площадь под кривой рабочей характеристики составила 79,99% (95% ДИ: 72,82%–87,16%). Так, пациенту, не получавшему АСИТ (100 баллов), имеющему 3 балла по объему фармакотерапии (50 баллов), при концентрации пыльцы березы в воздухе равной 5 баллам (80 баллов), присваивается суммарный балл - 230, что соответствует 78% вероятности возникновения симптома слезотечения.

Таким образом, дополнительная оценка уровней концентрации пыльцы березы и погодных условий позволяет спрогнозировать тяжесть проявлений симптомов поллиноза, а определение индивидуального прогноза развития такого симптома как слезотечение, - предиктивно скорректировать объем необходимой симптоматической терапии, принять персонифицированное решение о необходимости продолжения/прекращения курса аллерген-специфической иммунотерапии у конкретного пациента. Разработанная методология позволяет объективно оценить состояние здоровья пациента и

тяжесть проявлений симптомов поллиноза, проанализировать эффективность аллерген-специфической терапии, в том числе при ограничении доступности медицинских услуг.

Достижение и поддержание контроля над аллергическими болезнями возможно при условии применения адекватно подобранной терапии, а также постоянного наблюдения за пациентами, что приобрело особую актуальность в период инфекции коронавируса нового типа и противопандемических мероприятий. Во время пандемии коронавирусной инфекции нового типа заболеваемость COVID-19 среди детей, исключая подростков, оказалась значительно ниже в сравнении с взрослыми [160]. Респираторные вирусные инфекции являются наиболее частым триггером тяжелых обострений астмы у детей и взрослых. Однако остается до конца неясным, являются ли аллергические болезни и астма у детей фактором риска инфицирования и тяжелого течения COVID-19 [84]. Многие международные организации, включая CDC, первоначально рассматривали астму как прогностический неблагоприятный фактор для заболеваемости и смертности от COVID-19 [85]. В исследовании Jee Myung Yang et al было показано, что в корейской общенациональной когорте АР и БА, особенно неаллергическая астма, повышают риск восприимчивости к инфекции SARS-CoV-2 и тяжелых клинических исходов COVID-19 [68]. В то же время дальнейшие эпидемиологические исследования, проведенные в Европе и Китае [70; 160; 94; 243], не идентифицировали аллергию и астму как фактор риска для развития тяжелого течения COVID-19. Была выдвинута гипотеза о наличии каких-то специфических признаков у пациентов с БА и аллергией, вероятно снижающих риск болезни или ее тяжелого течения. В исследовании D. Jackson et al., проведенном у детей и взрослых с БА, было выявлено, что, по всей видимости, более низкая восприимчивость к инфекции связана со снижением экспрессии гена АПФ 2 в клетках дыхательных путей у данных пациентов, но только при наличии биомаркеров Т2 воспаления (включая сенсibilизацию к аллергенам), сделано заключение, что аллергические

болезни и астма не являются факторами риска заражения и более тяжелого течения COVID-19 [78]. При ретроспективном анализе медицинской документации, из 1526 взрослых пациентов с COVID-19, только 220 (14%) имели диагноз БА. Частота госпитализации и смертность существенно не различались между пациентами с COVID-19 и астмой или без нее [192]. Исследование, изучавшее данные из 147 центров, выявило 49 детей с БА с положительным результатом на SARS-CoV-2. Все дети были госпитализированы, но 29 из них не нуждались в терапии и, возможно, были госпитализированы исключительно из соображений безопасности, 19 - получали дополнительный кислород, 4-м - требовалась искусственная вентиляция легких и госпитализация в педиатрическое отделение интенсивной терапии, по мнению авторов вероятно связанная с тем, что исследование проводилось в период с марта по апрель 2020 г, в сезон цветения причинно-значимых для этих детей аллергенов (деревьев) [99; 88]. Поскольку большинство детей с астмой имеют аллергический фенотип, это может объяснить их более низкий риск тяжелого течения COVID-19. Действие T2 цитокинов потенциально снижает экспрессию АПФ 2-го типа в респираторных клетках, что приводит к лучшему исходу у детей с астмой и COVID-19. Из 2143 китайских педиатрических пациентов с подтвержденным ($n = 731$) или подозреваемым ($n = 1412$) COVID-19 более чем у половины заболевание было легким, а у <1% развились тяжелые или критические симптомы [119].

Данные национального когортного исследования, проведенного в период с 1 марта 2020 г. по 27 июля 2021 г., показали что риск госпитализации из-за COVID-19 был выше у шотландских детей 5-17 лет с неконтролируемой БА, которые имели недавнюю госпитализацию из-за астмы или получили 2 и более курсов оральных кортикостероидов [200].

В исследовании, проведенном на базе Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, где под наблюдением находилось 30 пациентов с БА различной степени тяжести (из

них 10 детей перенесли COVID-19), получены сходные данные. Показано, что дети с БА болеют COVID-19 так же, как дети в общей популяции; 80% из 5 детей с обострением БА на фоне COVID-19 имели неконтролируемое течение основного заболевания, только 1 ребенок был госпитализирован [14].

Эффективность использованной нами технологии мониторинга состояния пациентов с поллинозом стала основанием для разработки на IV этапе работы в период пандемии COVID-19 инструмента, удобного для использования родителями детей с аллергическими болезнями, в том числе с бронхиальной астмой, с целью анализа заболеваемости респираторными инфекциями, оценки течения БА в разные периоды пандемических подъемов заболеваемости на территории РФ. Была использована методология клинико-эпидемиологического исследования – анкетирование, интервьюирование, сопоставление медицинских сведений с ответами родителей - дополнительный анализ данных комплексного обследования группы детей, контактировавших с больным COVID-19 и/или перенесших коронавирусную инфекцию нового типа, в целях перекрестного контроля качества результатов анкетирования. Электронное анкетирование позволило получить для проведения анализа демографические сведения, составить клиническую характеристику группы с учетом данных об основном и сопутствующих заболеваниях, степени тяжести БА, получаемой терапии, изучить частоту и течение острых респираторных инфекций, факт контакта с больным COVID-19.

К участию в первой части данного этапа – анкетировании с применением специально разработанной электронной анкеты после первого пандемического подъема заболеваемости, были приглашены 200 родителей пациентов с аллергическими болезнями; 188 (94%) заполненных анкет было проанализировано. Результаты показали низкую приверженность терапии и недостаточный контроль над БА у детей: четверть детей с БА, получавших постоянную базисную терапию, периодически пропускали прием препаратов, за последние 4 недели до момента анкетирования 41 (22,2%) ребенку

потребовались ингаляции бронхолитиков для купирования приступа астмы/затрудненного дыхания. Было установлено, что 14 из 188 детей, принявших участие в данном этапе, имели контакт с больными коронавирусной инфекцией нового типа, либо у кого-то из членов их семьи был определен положительный ПЦР-тест на SARS-CoV-2; 3 детей перенесли COVID-19 легкого течения и не нуждались в госпитализации, из них двое имели бронхиальную астму легкого течения (один ребенок также страдал поллинозом), один ребенок – БА среднетяжелого течения и поллиноз. Обострений аллергических болезней на фоне COVID-19 у них отмечено не было.

Использование разработанного инструмента удаленного контроля состояния – электронного вопросника, а также комплексной методологии исследования - анкетирования, интервьюирования и анализа результатов обследования группы детей, контактировавших с больным и/или перенесших COVID-19, - свидетельствовали о низкой заболеваемости и легком течении коронавирусной инфекции нового типа среди детей с аллергией и астмой в период первого пандемического подъема.

Для дополнительного сравнительного анализа респираторной заболеваемости и особенностей течения БА до и в период пандемии COVID-19 использованный электронный вопросник был модифицирован (дополнен уточняющими вопросами о состоянии здоровья, перенесенных респираторных инфекциях и контроле над астмой до пандемии и в период противопандемических мероприятий, α -Кронбаха - 0,8). К участию во второй части данного этапа с использованием уже апробированной методологии клинико-эпидемиологического исследования было приглашено 100 родителей пациентов, проживающих в средней полосе РФ, преимущественно Московской агломерации; было проведено анкетирование, интервьюирование и анализ данных медицинской документации (форма 003/у) 90 детей: 60 пациентов с бронхиальной астмой и 30 детей группы контроля (без диагноза БА). Среди пациентов с БА 93% имели положительные sIgE к аллергенам.

Полученные результаты показали, что в начале пандемии COVID-19 (с января по май 2020 г. - на фоне соблюдения режима самоизоляции и социального дистанцирования) в сравнении с 2019 г. у пациентов обеих групп значительно уменьшилась частота респираторных инфекций верхних дыхательных путей ($p=0,002$ и $p<0,001$, соответственно), а в основной группе – инфекций нижних дыхательных путей ($p=0,03$). В основной группе детей с БА в 2020 г. значительно уменьшилось количество симптомов, потребовавших увеличения объема терапии, $p=0,016$. В 2019 г. у 57% детей основной группы астма контролировалась полностью (результат теста 20 баллов и выше); в 2020 г. полного контроля над астмой достигли 82% пациентов, что могло быть обусловлено высоким уровнем приверженности терапии (9-10 баллов) – у 65% пациентов основной группы (у 82% детей с тяжелой БА). Большинство детей (93%) имели atopическую БА. В 2020 году в период пандемии никто из детей не был госпитализирован из-за астмы. Дети с БА, вне зависимости от степени тяжести болезни, не показали более высокого риска заражения новой коронавирусной инфекцией, в сравнении с детьми без БА. Таким образом, результаты, полученные нами с применением инструмента мониторинга и клинико-эпидемиологической методологии согласуются с общемировыми данными о том, что пациенты с аллергией, наличием биомаркеров T2 воспаления не входят в группу повышенного риска заражения COVID-19. Выявленное нами значительное снижение заболеваемости респираторными инфекциями у детей с БА и группы контроля в период пандемии COVID-19 в 2020 г. вероятно является следствием противопандемических мероприятий. Повышение приверженности базисной терапии у пациентов с БА в период пандемии обусловило уменьшение количества обострений астмы и повышение контроля над болезнью.

Стремительные эволюционные изменения вируса SARS-CoV-2, появление новых штаммов и отмена ограничительного режима (с 09.06.2020 г.), вызвавшие увеличение заболеваемости, в том числе среди детей после их возвращения к очному обучению в школе, стали основанием проведения

дополнительного сравнительного анализа данных групп детей (60 пациентов с БА и 30 детей группы контроля) с использованием клинико-эпидемиологической методологии (анкетирования, интервьюирования, анализа медицинских данных). Для решения данной задачи электронный вопросник, использованный в предыдущий пандемический подъем заболеваемости COVID-19, был модифицирован (дополнен уточняющими вопросами с учетом новых сведений о течении болезни, α -Кронбаха - 0,8).

Полученные данные 74 пациентов (82% откликнувшихся родителей - 45 детей с БА и 25 группы контроля) о заболеваемости COVID-19 и особенностях течения болезни среди детей с астмой и без астмы в период последующих пандемических подъемов (с мая 2020 по октябрь 2021 гг.) были проанализированы. В период с мая 2020 г. по октябрь 2021 г. дети, как с бронхиальной астмой, так и без астмы, стали значимо чаще болеть COVID-19 по сравнению с началом пандемии, когда соблюдался режим самоизоляции. Однако, различия в частоте COVID-19 среди детей основной (22 (45%) пациента) и контрольной (8 (32%) пациентов) групп были не значимы ($p=0,636$); болезнь у большинства протекала в легкой форме, не требовала госпитализации.

Использование специально разработанного модифицируемого инструмента и комплексной методологии клинико-эпидемиологического наблюдения – анкетирование, интервьюирование, анализ медицинских данных – показало высокую эффективность: впервые был получен оптимальный объем полных качественных сведений о респираторной заболеваемости, течении астмы и COVID-19 в период первого и последующих пандемических подъемов; благодаря применению разработанной модифицируемой технологии удаленного контроля состояния здоровья в период пандемии коронавирусной инфекции нового типа удалось достичь оптимального уровня взаимодействия специалиста и родителей пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в рамках выполнения работы результаты показали, что истинная распространенность аллергических болезней, выявленная с применением валидизированных инструментов и стандартизированной методологии, значимо превышает данные официальной статистики, что свидетельствует о сохраняющейся гиподиагностике АБ, необходимости мультидисциплинарного подхода для верификации диагноза, а также потребности в оптимизации регистрации и передачи официальных статистических сведений. С помощью методов искусственного интеллекта разработаны прогностические модели развития симптомов БА ($AIC = 362,6$), симптомов АР ($AIC = 362,6$), и АтД ($AIC = 359,5$). Выявлена значимая связь сочетания наследственной предрасположенности к аллергии и воздействия внешних факторов экспосомы - инфекций дыхательных путей, проживания в центре города, наличия животных в доме, курения матери - с развитием симптомов АБ и заболеваний органов дыхания у детей, а также значимая ассоциация мультиморбидного атопического фенотипа с патологическим течением беременности матери ($p=0,005$), ранним дебютом поллиноза ($p<0,001$), более высокими значениями медианы общего IgE ($p=0,05$), проявлениями АтД в раннем возрасте ($p=0,036$). Данные результаты обосновывают необходимость превентивных персонифицированных мероприятий для ограничения воздействия выявленных факторов риска, предотвращения развития эпигенетических изменений и реализации атопического фенотипа, а также своевременного назначения болезнь-модифицирующего лечения с целью улучшения прогноза.

Выявленные прогностически значимые для развития поллиноза у детей, проживающих в средней полосе Российской Федерации, аллели, генотипы и гаплотипы полиморфных маркеров гена IL4RA (rs1805010), а также наличие у 61% обследованных в этой группе детей с поллинозом мультиморбидного атопического фенотипа, открывают новые перспективы для дальнейших клинических исследований по изучению эффективности применения

таргетного препарата – антагониста IL4RA – у пациентов с сезонными проявлениями аллергии, учитывая общий патогенетический T2 механизм воспаления и молекулярно-генетическую основу целого ряда АБ.

Наиболее часто (59% случаев) дети сенсibilизированы к пыльцевым аллергенам, преимущественно деревьев порядка Букоцветные - березы и ольхи. Паттерн сенсibilизации характеризуется расширением спектра причинно-значимых аллергенов с возрастом: школьники значимо чаще, чем дети дошкольного возраста, сенсibilизированы к 2 и более группам аллергенов ($p=0,034$). Установлено, что диагностика аллергических болезней, выявление сенсibilизации должны проводиться персонифицированно, основываясь на тщательно собранных клиничко-анамнестических данных, с использованием разработанных нами оптимальных алгоритмов и минимального набора аллергенов. При подозрении на наличие аллергического заболевания диагностический поиск с применением персонифицированных алгоритмов необходимо проводить даже при нормальном значении общего IgE. Для выявления сенсibilизации к пищевым аллергенам, аллергену собаки и клещей домашней пыли следует отдавать предпочтение определению sIgE в сыворотке крови, учитывая низкую выявляемость сенсibilизации к данным аллергенам с применением кожного тестирования с доступными на территории РФ экстрактами водно-солевых аллергенов. Сенсibilизацию к экстрактам пыльцевых аллергенов, аллергенов кошки возможно выявлять как с помощью определения sIgE в сыворотке крови, так и методом кожного тестирования. На основании инструмента объективной оценки тяжести симптомов поллиноза и потребности в симптоматической терапии, с учетом метеорологических условий, разработана технология дистанционного наблюдения за состоянием здоровья детей с астмой и аллергией. С помощью математического моделирования построена номограмма, позволяющая на основании анализа таких предикторов, как наличие курсов АСИТ в анамнезе, объем потребности в фармакотерапии и уровень концентрации пыльцы березы в воздухе,

спрогнозировать развитие у пациента симптома слезотечения для своевременной коррекции терапии.

Максимальный объем качественных исследовательских данных в условиях реальной клинической практики возможно получить с применением комплексной клинико-эпидемиологической методологии, включающей анкетирование, интервьюирование и параллельный анализ медицинской документации. С помощью разработанной технологии дистанционного наблюдения за детьми с астмой и аллергией возможно эффективно осуществлять контроль за состоянием их здоровья, особенно в периоды эпидемических подъемов заболеваемости, когда визиты в клинику могут быть затруднительны. Результаты, полученные с применением разработанного модифицируемого электронного вопросника и клинико-эпидемиологической методологии, свидетельствуют, что в период первого пандемического подъема COVID-19, когда соблюдались противопандемические мероприятия, у пациентов, как с астмой, так и без астмы, значительно уменьшилась частота респираторных инфекций верхних дыхательных путей ($p=0,002$ и $p<0,001$, соответственно), а у детей с астмой - и инфекций нижних дыхательных путей ($p=0,03$), в сравнении с 2019 г. Высокая приверженность терапии (9–10 баллов у 65% пациентов) в этот период, уменьшение воздействия триггерных факторов обусловили значимое снижение количества обострений астмы в 2020 г. ($p=0,016$) и полный контроль над болезнью у большинства (57%) пациентов. Выявлено, что в период первого пандемического подъема дети, страдающие бронхиальной астмой и аллергией, не входили в группу высокого риска заражения коронавирусной инфекцией нового типа, а в случае заражения (1,6 % заболевших COVID-19) – имели легкое течение болезни. В то же время, в период последующих пандемических подъемов (с мая 2020 г. по октябрь 2021 г.), дети как с бронхиальной астмой, так и без астмы, стали чаще болеть COVID-19 по сравнению с началом пандемии, однако как и ранее, значимой разницы в количестве заболевших среди детей с астмой и без астмы выявлено

не было ($p=0,636$). Болезнь у большинства детей (72%) протекала в легкой форме и не требовала госпитализации.

Таким образом, на сегодняшний день **концепция ведения детей с болезнями аллергического спектра в условиях новых инфекций и иных ситуаций**, основываясь на актуальных данных о распространенности патологии, выявленных при применении комплексной методологии клинико-эпидемиологического исследования, этапами которого являются анкетирование, интервьюирование и анализ медицинских данных; клинико-иммуногенетическом профиле пациента и ковариантном течении аллергических болезней, включает:

- комплекс сфокусированных персонифицированных профилактических воздействий на модифицируемые экспосомальные факторы,
- идентификацию наследственных предикторных маркеров,
- персонифицированные алгоритмы диагностики,
- моделирование прогноза манифестации болезни, а также отдельных ее симптомов,
- конструирование индивидуальной стратегии ведения и лечения, с назначением по показаниям прецизионной болезнь-модифицирующей терапии,
- программирование наилучшей траектории здорового развития ребенка (как с риском развития аллергического заболевания, так и с уже реализованным атопическим фенотипом),
- телемониторинг для осуществления динамического наблюдения и контроля за состоянием пациента удаленно, позволяющий в кратчайшие сроки получить качественные данные (в том числе реальной клинической практики) и новые научные доказательства,
- оптимизация принципов ведения пациента, транслирование лучших научных разработок и достижений в клиническую практику
- формирование наилучшего потенциала приверженности пациента фармакотерапии и здоровьесохраняющему паттерну поведения



Рисунок 40. Концепция ведения детей с болезнями аллергического спектра

Резюме

Персонализация диагностических мероприятий и стратегии ведения и лечения, включая назначение по показаниям прецизионной болезнью-модифицирующей терапии, направлена на снижение объема медицинских вмешательств и оптимизацию экономических затрат на ведение детей с АБ. Актуальные данные об истинной распространенности патологии, вероятном клинико-иммуногенетическом профиле пациента и ковариантном течении АБ дают возможность адекватно спланировать объемы оказания медицинской помощи, в том числе в условиях новых инфекций и иных ситуаций.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что истинная распространенность аллергических болезней по результатам пилотного клинико-эпидемиологического исследования существенно ниже встречаемости симптомов в анамнезе (для БА – в 4 раза, для АР – в 3,2 раза, для АтД – в 5 раз) и меньше частоты клинически диагностированной БА/симптомов АР за последние 12 мес. и АтД на протяжении, по крайней мере 6 мес. (для БА и АтД - в 1,4 раза, для АР – в 2,8 раза) по данным анкетирования пациентов, но при этом значительно выше официальных статистических показателей (для БА – в 2 раза, для АР – в 20,8 раз, для АтД – в 5 раз).

2. Выявлены факторы экспосомального воздействия, повышающие риск развития атопического фенотипа при имеющейся наследственной отягощенности по аллергическим болезням (перенесенные инфекционные болезни респираторного тракта до 5 лет, наличие животных в доме, проживание в центре города, курение матери), которые были использованы для разработки прогностических моделей.

3. Получено подтверждение роли такого модифицируемого фактора экспосома как курение матери в повышении риска госпитализации детей в возрасте до двух лет по причине заболевания легких, включая эпизоды бронхиальной обструкции, обусловленные астмой ($p=0,004$).

4. При оценке качества жизни, связанного со здоровьем, выявлено, что подростки с симптомами астмы и проявлениями аллергического ринита значимо чаще имеют проблемы, связанные с тревогой/депрессией, в сравнении с детьми без данных симптомов ($p=0,032$ и $p=0,024$, соответственно).

5. Установлено, что мультиморбидный атопический фенотип ассоциирован с патологическим течением беременности матери ($p=0,005$), ранним дебютом поллиноза ($p < 0,001$), более высокими значениями уровня общего IgE ($p=0,05$), с проявлениями АтД в раннем возрасте ($p=0,036$).

6. Клинико-иммуногенетический профиль детей с поллинозом, проживающих в средней полосе Российской Федерации, характеризуется прогностически значимыми аллелями, генотипами и гаплотипами полиморфных маркеров гена IL4RA (rs1805010). Дети с G/G генотипом полиморфного маркера rs1805010 имеют более высокий риск развития поллиноза в сравнении с детьми из группы контроля, не страдающими аллергическими болезнями ($p = 0,01$; ОШ = 3,71; 95% ДИ, 1,19 – 15,43, общая модель наследования).

7. Выявлено, что дети, проживающие в средней полосе России, в Московской агломерации, наиболее часто сенсibilизированы к пыльцевым аллергенам (59% по результатам определения sIgE и/или кожного тестирования), преимущественно к пыльцевым аллергенам деревьев порядка Букоцветные - березы и ольхи (94% и 91%, соответственно), несколько реже – к аллергенам злаковых трав (от 60 до 76% случаев), еще реже – к аллергенам сорных трав (от 42 до 58% случаев). Паттерн сенсibilизации характеризуется расширением спектра причинно-значимых аллергенов с возрастом: школьники (8 лет и старше) значимо чаще сенсibilизированы к 2 и более группам аллергенов ($p=0,034$).

8. Разработаны персонифицированные алгоритмы диагностики и выбора стратегии терапии детей с подозрением на наличие АБ, проживающих в средней полосе РФ (Московской агломерации), основой которых стали выявленные клинико-иммунологические нозологические профили и установленные паттерны сенсibilизации.

9. На основе логистической регрессии разработана прогностическая модель течения поллиноза, позволяющая, проанализировав такие предикторы как наличие курсов АСИТ в анамнезе, объем потребности в симптоматической фармакотерапии и уровень концентрации пыльцы березы в воздухе, спрогнозировать развитие у пациента симптома слезотечения - маркера, определяющего необходимость коррекции терапии.

10. На основании инструмента объективной оценки тяжести симптомов поллиноза и потребности в симптоматической терапии, с учетом метеорологических условий, разработана технология дистанционного наблюдения за состоянием здоровья детей с астмой и аллергией.

11. Модифицируемый электронный вопросник и клинико-эпидемиологическая методология позволили получить результаты, свидетельствующие, что в период первого пандемического подъема дети, страдающие бронхиальной астмой и аллергией, не входили в группу высокого риска заражения новой коронавирусной инфекцией, а в случае заражения (1,6 % заболевших COVID-19) – имели легкое течение болезни. В период последующих пандемических подъемов заболеваемости (с мая 2020 г. по октябрь 2021 г.), дети, как с бронхиальной астмой, так и без астмы, стали чаще болеть COVID-19 по сравнению с началом пандемии, когда соблюдались противопандемические мероприятия. При этом, как и в предыдущие пандемические подъемы заболеваемости, аллергия не являлась фактором риска COVID-19: значимой разницы в количестве заболевших среди детей с астмой и без астмы выявлено не было ($p=0,636$). Болезнь у большинства детей (72%) протекала в легкой форме, не требовала госпитализации, а значения сатурации не снижались $<94\%$.

12. В период первого пандемического подъема в сравнении с 2019 г., у пациентов, как с астмой, так и без астмы, значительно уменьшилась частота респираторных инфекций верхних дыхательных путей ($p=0,002$ и $p<0,001$, соответственно), а у детей с астмой - и инфекций нижних дыхательных путей ($p=0,03$), что вероятнее всего являлось следствием противопандемических мероприятий. Отмечена высокая приверженность терапии (9–10 баллов у 65% пациентов), что наряду с уменьшением воздействия триггеров, обусловило значимое снижение количества обострений астмы в 2020 г. ($p=0,016$) и полный контроль над болезнью у большинства (57%) пациентов.

13. Комплексная методология клинико-эпидемиологического наблюдения – анкетирование, интервьюирование, анализ медицинских

данных – показала высокую эффективность: позволила получить оптимальный объем полных качественных сведений о респираторной заболеваемости, течении астмы и COVID-19 в период первого и последующих пандемических подъемов (у 82-94% согласившихся принять участие); благодаря применению разработанной модифицируемой технологии удаленного контроля состояния здоровья в этот период удалось достичь оптимального уровня взаимодействия специалиста и родителей пациента – повысив приверженность терапии и улучшив контроль над болезнью.

14. Разработанная концепция ведения детей направлена на программирование наилучшей траектории развития ребенка – как с риском формирования аллергической болезни, так и с уже реализованным atopическим фенотипом, и основывается на трансляции эпидемиологических и клинико-иммуногенетических данных, полученных при использовании стандартизованных методологий; включает идентификацию наследственных предикторов и персонифицированные профилактические мероприятия в отношении модифицируемых экспосомальных факторов, моделирование прогноза манифестации болезни, а также персонифицированные алгоритмы диагностики, конструирование стратегии ведения и лечения, с назначением по показаниям прецизионной болезнь-модифицирующей терапии и удаленный мониторинг за состоянием здоровья, в том числе для повышения качества жизни пациента.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Установленная истинная распространенность аллергических болезней у детей, значимо отличающаяся от данных официальной статистики, свидетельствует о сохраняющейся гиподиагностике аллергии и требует обучения и повышения осведомленности специалистов, оказывающих медицинскую помощь пациентам детской возрастной категории в вопросах диагностики аллергической патологии.

2. Расхождение данных об истинной распространенности АБ, полученных с применением стандартизированной клинико-эпидемиологической методологии и цифр официальной статистики (фиксирующей только случаи обращения в медицинские организации, включенные в номенклатуру (согласно приказу Минздрава России №529н от 19.02.2013 г. с изменениями) и участвующие в представлении данной информации) подтверждает необходимость совершенствования методологии сбора и регистрации сведений о заболеваемости АБ у детей.

3. Внедрение персонифицированных алгоритмов диагностики, включающих подробный анализ жалоб и анамнеза, оптимальный набор аллергенов, позволяющий минимизировать количество образцов крови и кожных проб, снизив необоснованное причинение боли ребенку, повысит своевременную выявляемость АБ и оптимизирует планирование затрат на оказание медицинской помощи детям с аллергией.

4. Внедрение эффективных программ по прекращению курения среди подростков – будущих родителей, необходимо для снижения числа госпитализаций детей в возрасте до двух лет по причине заболевания легких, в том числе бронхиальной астмы.

5. При сборе анамнеза врачу-специалисту необходимо выяснять информацию о воздействии внешних экспосомальных факторов, таких как проживание в центре города, наличие животных в доме и курение матери у пациентов с наследственной предрасположенностью к атопии. Стратифицированная персонифицированная оценка наличия данных

факторов и своевременные профилактические меры по предотвращению их воздействия позволят нивелировать их отрицательное влияние - реализацию эпигенетических изменений и формирование атопического фенотипа.

6. Для оценки риска развития симптомов АБ с учетом наследственности и возможных факторов экспосомального воздействия следует использовать разработанные авторские прогностические модели: для определения риска развития симптомов АтД, АР, БА.

7. Клинико-иммуногенетический профиль детей с поллинозом, проживающих в средней полосе Российской Федерации, характеризуется прогностически значимыми аллелями, генотипами и гаплотипами полиморфных маркеров гена IL4RA и обосновывает вероятность ожидаемой пользы и перспективы клинических исследований применения таргетного препарата – антител к IL4RA, в том числе в сочетании с АСИТ.

8. Дети с проявлениями АтД в раннем возрасте ($p=0,036$), ранним дебютом поллиноза ($p < 0,001$), высокими значениями общего IgE ($p=0,05$), патологическим течением беременности матери ($p=0,005$) в анамнезе, составляют группу риска по развитию мультиморбидного атопического фенотипа. Персонафицированная стратегия ведения, включающая профилактические мероприятия по ограничению воздействия выявленных триггеров – факторов экспосома, а также своевременное назначение болезнь-модифицирующего лечения, необходима для превенции расширения спектра аллергических болезней и реализации наилучшего прогноза у таких детей.

9. Пациентам с подозрением на наличие сенсibilизации и аллергического заболевания даже при нормальном значении общего IgE следует проводить диагностический поиск с применением персонафицированных алгоритмов.

10. Для выявления сенсibilизации к пищевым аллергенам, аллергену собаки и клещей домашней пыли следует отдавать предпочтение определению sIgE в сыворотке крови, учитывая низкую выявляемость сенсibilизации к данным аллергенам с применением кожного тестирования

с доступными на территории РФ экстрактами водно-солевых аллергенов. Сенсибилизацию к экстрактам пылевых аллергенов, аллергенам кошки возможно определять как методом кожного тестирования, так и с помощью определения sIgE в сыворотке крови.

11. При наличии жалоб на сезонные респираторные/глазные симптомы в весенний период, подозрении на наличие сенсибилизации к пыльце деревьев семейства березовых порядка Букоцветные у пациентов, проживающих в средней полосе РФ, рекомендуется исследовать чувствительность только к аллергену пыльцы березы; при выявлении факторов экспосомального воздействия дополнительно следует исключить сенсибилизацию к аллергенам кошки и/или собаки, клещам домашней пыли, плесени *Alternaria alternata* - в соответствии с разработанным персонифицированным диагностическим алгоритмом.

12. При наличии жалоб на сезонные проявления аллергии в летний период (июнь – июль), подозрении на наличие сенсибилизации к пылевым аллергенам злаковых трав подсемейства Мятликовые у пациентов, проживающих в средней полосе РФ, рекомендуется исследовать чувствительность к тимофеевке или еже сборной; при выявлении факторов экспосомального воздействия дополнительно следует исключить сенсибилизацию к аллергенам кошки и/или собаки, клещам домашней пыли, плесневому грибку *Alternaria alternata* - в соответствии с разработанным персонифицированным диагностическим алгоритмом.

13. При наличии жалоб на сезонные проявления аллергии в летний период (июль - август) для оценки сенсибилизации к пылевым аллергенам сорных трав у пациентов, проживающих в средней полосе РФ, достаточно провести диагностику с цельным экстрактом пыльцы полыни; при выявлении факторов экспосомального воздействия дополнительно следует исключить сенсибилизацию к аллергенам кошки и/или собаки, клещам домашней пыли, плесени *Alternaria alternata* - в соответствии с разработанным персонифицированным диагностическим алгоритмом.

14. При наличии жалоб на кожные/гастроинтестинальные симптомы, подозрении на наличие ПА, для выявления причинно-значимого аллергена необходимо начинать диагностику с ведения пищевого дневника/элиминационной диагностической диеты. Если аллерген не выявлен, определять сенсibilизацию к какому-либо из 8 (коровье молоко, яйцо, соя, рыба, морепродукты, пшеница, орехи, арахис) наиболее распространенных или других пищевых аллергенов в зависимости от жалоб - в соответствии с разработанным персонифицированным диагностическим алгоритмом.

15. При наличии круглогодичных респираторных/глазных симптомов следует исследовать сенсibilизацию к эпидермальным аллергенам кошки и/или собаки, бытовым аллергенам. Кроме того, следует помнить и о вероятности сенсibilизации к аллергенам пыльцы березы, ежи сборной, тимофеевки и/или райграса, а также аллергенам пыльцы полыни.

16. Проведение удаленного мониторинга для объективной оценки тяжести проявления симптомов поллиноза, оценки эффективности АСИТ следует осуществлять с применением стандартизированных инструментов, с дополнительным учетом уровней концентрации пыльцы растений, что позволит своевременно скорректировать терапию, в том числе принять решение о необходимости продолжения курса АСИТ.

17. Для оценки индивидуальной вероятности развития симптома слезотечения при сезонной аллергии, для своевременной персонифицированной коррекции стратегии лечения следует использовать разработанную прогностическую модель, учитывающую уровень концентрации пыльцы березы, объем фармакотерапии, а также количество проведенных курсов АСИТ (рис. 36а).

18. В условиях ограниченного доступа к специалисту и отсутствия возможности визита в клинику следует использовать технологии дистанционного мониторинга для эффективного контроля за состоянием здоровья детей с астмой и аллергией.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБ	аллергические болезни	ПА	пищевая аллергия
АПС	астмаподобные симптомы	ПЦР	полимеразная цепная реакция
АПФ	ангиотензин- превращающий фермент	РКС	риноконъюнктивальный синдром
АР	аллергический ринит	ФЖЕЛ	функциональная жизненная емкость легких
АСИТ	аллерген- специфическая иммунотерапия	AIC	информационный критерий Акаике
АтД	атопический дерматит	BAMSE	Проект: Barn/дети; Allergy/Asthma // Аллергия/Астма; Milieu/ окружающая среда, Stockholm/Стокгольм, Epidemiology/Эпидемиология
БА	бронхиальная астма	COVID- 19	COronaVIrus Disease 2019 — коронавирусная инфекция 2019 г
ВАШ	визуальная аналоговая шкала	IgA	иммуноглобулин класса А
ВПС	врожденный порок сердца	IgE	иммуноглобулин класса Е
ГК	глюкокортикоиды	IgG	иммуноглобулин класса G
ДИ	доверительный интервал	IgM	иммуноглобулин класса М
ДМЖП	дефект межжелудочковой перегородки	IL	интерлейкин
ДМПП	дефект межпредсердной перегородки	ILC2	врожденные лимфоидные клетки 2 типа

ИГК	ингаляционные глюкокортикоиды	IL4RA	альфа-субъединица рецептора к IL4
КДБА	короткодействующие β_2 -агонисты	GA ² LEN	Global Allergy and Asthma European Network (Глобальная сеть по аллергии и астме в Европе)
КЖ	качество жизни	GM- CSF	гранулоцитарно- макрофагальный колониестимулирующий фактор
МАФ	мультиморбидный атопический фенотип	sIgE	специфический иммуноглобулин класса E
МОС	максимальная объемная скорость	Me	медиана
ОГК	оральные глюкокортикоиды	MHC	главный комплекс гистосовместимости
		NO	оксид азота
ОРИ	острая респираторная инфекция	Th2	T-хелперы 2 типа
ПСВ	пиковая скорость выдоха	TSLP	тимический стромальный лимфопоэтин
ОШ	отношение шансов		
ОФВ1	объем форсированного выдоха за 1 секунду		

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрова Е.А., Герри К.Дж., Кайнд П., Хабибуллина А.Р. Популяционные показатели качества жизни, связанного со здоровьем по опроснику EQ-5D. Здравоохранение Рос. Федерации. 2018; 62 (6): 295–303. doi: 10.18821/0044-197X-2018-62-6-295-303
2. Аллергия к пыльце злаковых трав: модифицирующая болезнь сублингвальная аллерген-специфическая иммунотерапия препаратом на основе SQ экстракта аллергенов пыльцы тимopheевки / А. О. Литовкина, Е. В. Смольников, О. Г. Елисютина, Е. С. Феденко // Российский аллергологический журнал. – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 85-92.
3. Аллергология и иммунология / под ред. Л.С. Намазовой-Барановой, А.А. Баранова, Р.М. Хаитова. — М.: Союз педиатров России; 2020.
4. Андреева, Е. Е. Особенности распределения генов HLA класса II у больных поллинозами / Е. Е. Андреева // Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – Астраханью – 2011. – 155 с.
5. Астафьева, Н.Г. Развитие концепции экспосома в оценке взаимодействия между внутренней и внешней средой при аллергии // Н.Г. Астафьева // Российский аллергологический журнал. – 2021. – Т. 18. – № 1. С. 0–00.
6. Баранов, А. А. Перспективы инновационных исследований в педиатрии / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, В. И. Смирнов // Российский педиатрический журнал. – 2013. – № 1. – С. 11-17.
7. Баранов, А.А. Развитие научных исследований и инфраструктуры в рамках задач платформы «Педиатрия» / А.А. Баранов // Вестн. РАМН. – 2012. Т 6. – С4–8.
8. Баранов, А.А. Телемедицина — перспективы и трудности перед новым этапом развития / А.А. Баранов, Е.А. Вишнева, Л.С. Намазова-Баранова // Педиатрическая фармакология. —2013. — Т. 10. — № 3 — С. 6–11.

9. Батожаргалова, Б. Ц. Мета-анализ распространенности астмоподобных симптомов и бронхиальной астмы в России (по результатам программы ISAAC) / Б. Ц. Батожаргалова, Ю. Л. Мизерницкий, М. А. Подольная // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61. – № 4. – С. 59-69.
10. Бельтюков, Е. К. Эпидемиология аллергического ринита и бронхиальной астмы в Свердловской области / Е. К. Бельтюков, К. П. Братухин // Доктор. Ру. Аллергология Дерматология. – 2015. – № 7 (108). – С. 11–14.
11. Вишнева, Е. А. Новые технологии диагностики и лечения аллергических болезней у детей : специальность 14.01.08 "Педиатрия" : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Вишнева Елена Александровна. – Москва, 2018. – 192 с.
12. Владзимирский, А. В. Телемедицина: *Curatio Sine Tempora et Distantia* / А. В. Владзимирский. – Москва : Aegitas, 2016. – 663 с.
13. Возрастные аспекты эпидемиологии бронхиальной астмы у детей Новосибирска / Е.Г. Кондюрина, Т.Н. Елкина, Т.А. Филатова [и др.] // Пульмонология. – 1998. – Т 1. – С. 38–43.
14. Двуреченская, В. А. COVID-19 у детей с бронхиальной астмой / В. А. Двуреченская // Forcipe. – 2022. – Т. 5. – № S3. – С. 642-643.
15. Доклад о тенденциях в области употребления табака в Европе 2019 г. / Европейское региональное бюро ВОЗ. — Копенгаген: Всемирная организация здравоохранения, 2019. — 68 с.
16. Европейская сеть по глобальной аллергии и астме (GA²LEN) изучает "эпидемию" аллергии и астмы / Д. Буске, П. Д. Бурней, Т. Зубербир [и др.] // Пульмонология. – 2009. – № 4. – С. 119-126
17. Испаева, Ж. Б. Иммуногенетика и полиморфизм генов при бронхиальной астме / Ж. Б. Испаева, А. Ж. Сарсенбаева, Р. Б. Бекмагамбетова // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2020. – № 1-1. – С. 316-321.

18. К вопросу о использовании дефиниций заболеваемости при проведении научных исследований / В. Ю. Альбицкий, А. А. Модестов, В. И. Бондарь [и др.] // Системная интеграция в здравоохранении. – 2010. – № 2. – С. 10-17.
19. К вопросу о распространенности бронхиальной астмы / Лютина Е.И., Курилова Т.Н., Малеров Ф.К. [и др.] // Пульмонология. – 2003. – №6. – С. 6-10.
20. Камалтынова Е.М., Распространенность, клинико-аллергологическая характеристика аллергических заболеваний у детей г. Томска и Томской области / Е.М. Камалтынова // Дисс. д-ра мед. наук. – 2013. – Томск.– 313 с.
21. Камалтынова, Е.М. Распространенность, клинико-аллергологическая характеристика аллергических заболеваний у детей г. Томска и Томской области / Е.М. Камалтынова // Автореф. Дисс. док. мед. наук. – Томск. – 2013. – 39с.
22. Кожевникова О.В., Намазова-Баранова Л.С. Факторы риска и маркеры ранней диагностики сердечно-сосудистых болезней у детей: - дисс. докт. мед. наук. – М; 2017. - 311с.
23. Козулина И.Е., Курбачева О.М., Ильина Н.И. Аллергия сегодня. Анализ новых эпидемиологических данных // Российский аллергологический журнал. — 2014. — № 3. — С. 3–10.
24. Контроль аллергического ринита: современные инструменты оценки / Д. С. Тюфилин, И. А. Деев, О. С. Кобякова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 262-273.
25. Коровкина, Е. С. Возможности проведения аллерген-специфической иммунотерапии у полисенсibilизированных пациентов / Е. С. Коровкина, И. М. Воронцова // Лечащий врач. – 2017. – № 4. – С. 20.
26. Кочубей, А.В. Распространенность бронхиальной астмы у детей школьного возраста города Нальчика / А.В. Кочубей // Автореф. дисс.канд. мед. наук. – Ставрополь. – 1999. – 19с.

27. Курбачева О.М., Павлова К.С., Мельникова Е.А. Современный взгляд на проблему сенсibilизации к аллергенам клещей домашней пыли. Российский аллергологический журнал. – 2013. – № 5. – С. 3-12
28. Лепешкова, Т. С. Очевидные и неочевидные пути сенсibilизации при пищевой аллергии и атопическом дерматите у детей / Т. С. Лепешкова, Е. В. Андропова, Л. Р. Закирова // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2021. – № 2(65). – С. 25-30.
29. Лопатин, А.С. Эпидемиология аллергического ринита в России и в мире / А.С. Лопатин, Н.Д. Чучуева // Российский аллергологический журнал. — 2013. — № 2. — С. 3–11.
30. Лысикова, И.В. Распространенность аллергических заболеваний у детей по результатам мультицентровых исследований в рамках международной программы «ISAAC» / И.В. Лысикова, // Автореф. дисс. канд. мед. наук. – Москва. – 1999. – 24с.
31. Малинчик, М. А. Сравнительная характеристика полиморфизма генов цитокинов у детей с различными фенотипами бронхиальной астмы / М. А. Малинчик, М. В. Смольникова // Медицинская генетика. – 2022. – Т. 21 – № 8. – С. 13-16.
32. Методические рекомендации по расчету статистических показателей здоровья населения и деятельности организаций здравоохранения / Министерство здравоохранения и социального развития РФ // Москва. – 2005.
33. Мигачева, Н. Б. Пыльцевая аллергия и пыльцевая сенсibilизация: новый взгляд на старую проблему / Н. Б. Мигачева // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2022. – № 1(68). – С. 4-15.
34. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Хаитов Р.М. Клинические рекомендации для педиатров. Аллергология и иммунология / Л.С.Намазова-Баранова, А.А. Баранов, Р.М. Хаитов // ПедиатрЪ. – 2018. – 492 с.
35. Намазова-Баранова, Л. С., Аллергия у детей. От теории - к практике / Л. С., Намазова-Баранова // 2011. – Москва: ПедиатрЪ. – С. 668

36. Ненашева, Н.М. Клинические фенотипы атопической бронхиальной астмы и дифференцированная тактика диагностики и лечения / Н.М. Ненашева // Автореф. диссертации д-ра мед. наук. Москва. – 2009. – 49 с.
37. Новик А. А., Ионова Т. И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е издание / Под.ред. акад. РАМН Ю.Л.Шевченко,— М, 2007 – 313 с.
38. Общая заболеваемость детского населения России (15 – 17 лет) в 2012 году: статистические материалы / Г.А. Александрова, Г.С. Лебедев [и др.] // ЦНИИОИЗ Минздрава России – 2013. – 148 с.
39. Общая заболеваемость детского населения России (15-17 лет) в 2021 году: статистические материалы/ Е.Г.Котова, О.С.Кобякова, Г.А.Александрова [и др.] // ЦНИИОИЗ Минздрава России, – 2022. - 151 с.
40. Особенности диагностического обследования пациентов с поливалентной сенсibilизацией перед проведением аллергенспецифической иммунотерапии и оценка ее результатов лабораторными методами / М. А. Сновская, Л. С. Намазова-Баранова, Е. Л. Семикина, О. В. Кожевникова // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2014. – Т. 69, № 7-8. – С. 85-92.
41. Павлова, К.С. Клинико–экономический анализ терапии больных аллергическим ринитом и атопической бронхиальной астмой с наличием бытовой сенсibilизации / К.С. Павлова, О.М. Курбачева // Рос. Аллергол. Журн. – 2006. – № 3. – С. 22–27.
42. Распоряжение Правительства РФ от 18 ноября 2019 г. № 2732-р О Концепции осуществления государственной политики противодействия потреблению табака и иной никотинсодержащей продукции в РФ на период до 2035 г. и дальнейшую перспективу. Правительство Российской Федерации (25 ноября 2019 г.). Дата обращения: 5 января 2021 г. Архивировано 6 мая 2021 г.

43. Распространенность бронхиальной астмы среди детей г. Владивостока. Стандартизированное эпидемиологическое исследование «ISAAC» / Б.И. Гельцер, Е.В. Просекова, Н.Ю. Матвеева [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2000. – Т 4 – С.29–31.

44. Распространенность бронхиальной астмы у детей Удмуртии / М.К. Ермакова, Н.Р. Капустина, И.Н. Ежова [и др.] // Педиатрия. – 1999. – Т 4. – С 47–49.

45. Сахарова, Г. Борьба против курения: комплексный подход на страновом уровне в Российской Федерации / Г. Сахарова, Н. Антонов, О. Салагай // Всемирная организация здравоохранения, 2017. — 48 с.

46. Сенсibilизация к бытовым аллергенам у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом в г. Санкт-Петербурге / О. В. Труслова, А. В. Камаев, Н. Л. Ляшенко [и др.] // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2021. – № 2(65). – С. 11-18.

47. Современные данные об использовании вейп-девайсов подростками и функциональных особенностях респираторной системы у них / Т.М. Асанов, Е.А.Скубилина, Т.В. Дружинина [и др.] // Смоленский медицинский альманах. 2017. – №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-dannye-ob-ispolzovanii-veyp-devaysov-podrostkami-i-funktsionalnyh-osobennostyah-respiratornoy-sistemy-u-nih> (дата обращения: 25.06.2023).

48. Способ оценки сенсibilизации детей к злаковым травам при респираторной аллергии / М. А. Сновская, Л. С. Намазова-Баранова, О. В. Кожевникова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – Т. 62, № 5. – С. 300-304.

49. Стройкова, Т. Р. Анализ полиморфизма гена IL-4RA и клиническо-анамнестические аспекты бронхиальной астмы у детей Астраханской области / Т. Р. Стройкова, О. А. Башкина, Д. Ф. Сергиенко // Естественные науки. – 2014. – № 4(49). – С. 71-75.

50. Умаров, Д. С. Распространенность и клинические особенности течения аллергических заболеваний у детей в Республике Таджикистан, лечение и профилактика: специальность 14.01.08 "Педиатрия" : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Умаров Далер Суратович. – Москва, 2009. – 258 с.

51. Федеральный закон № 15-ФЗ (от 23.02.2013 г.) «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака»

52. Федеральный закон № 87-ФЗ (10.07.2001) «Об ограничении курения табака»

53. Чучалин А.Г., Черняк Б.А., Буйнова С.Н., Тяренкова С.В. Распространенность и клинико-аллергологическая характеристика бронхиальной астмы в Восточной Сибири. Пульмонология 1999; 1: 42–49.

54. Шамгунова, Б. А. Ассоциация аллелей HLA-DRB1 и HLA-DQB1 с сезонным аллергическим ринитом и атопической (пыльцевой) бронхиальной астмой / Б. А. Шамгунова, Е. А. Попов, Б. Н. Левитан // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11-3. – С. 578-581.

55. Шамгунова, Б. А. Распределение четырехлокусных гаплотипов HLA-A-B-DRB1-DQB1 у больных пыльцевой аллергией / Б. А. Шамгунова, Б. Н. Левитан, А. Р. Сартова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2015. – Т. 10, № 1. – С. 60-63.

56. [Электронный ресурс] Global atlas of allergy. The European Academy of Allergy and Clinical Immunology / C.A. Akdis, I. Agache [et al.] // 2014. – 406 p. Режим доступа: <http://www.eaaci.org/globalatlas/GlobalAtlasAllergy.pdf>

57. [электронный ресурс] Режим доступа: <https://www.who.int/europe/news/item/19-05-2020-who-report-on-health->

behaviours-of-11-15-year-olds-in-europe-reveals-more-adolescents-are-reporting-mental-health-concerns

58. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news/item/29-05-2019-who-highlights-huge-scale-of-tobacco-related-lung-disease-deaths>

59. A cluster of seven tightly linked polymorphisms in the IL-13 gene is associated with total serum IgE levels in three populations of white children. P.E. Graves, M. Kabesch, M. Halonen [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2000. – Vol 105. – P.506–513.

60. A cross sectional survey on health-related quality of life among parents of children with allergic symptoms using the EQ-5D-5L / T. Y. Hwang, S. K. Kim, S. H. Kim [et al.] // The Journal of asthma: official journal of the Association for the Care of Asthma. – Vol. 56(11). – P. 1239–1245.

61. A GA²LEN project / Bousquet J, Anto JM, Bachert C [et al.] // Allergy. – 2006. – Vol. 61. – No.6. – P. 671-80.

62. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin / Zhou P, Yang XL, Wang XG. [et al.] // Nature. – 2020. – Vol. 579. – No. 7798. – P. 270–273.

63. A three-generation study on the association of tobacco smoking with asthma / S. Accordini, L. Calciano, A. Johannessen [et al.] // Int. J. Epidemiol. 2018. – Vol 47. – P. 1106–1117.

64. A WAO - ARIA - GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics / G.W. Canonica, I.J. Ansotegui, R. Pawankar [et al.] // World Allergy Organ J. – 2013. – Vol 6. – P.1–17.

65. ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia / Jia HP, Look DC, Shi L [et al.] // J Virol. – 2005. – Vol.79. – N.23. – P.14614–14621.

66. Akdis, C. A. The epithelial barrier hypothesis proposes a comprehensive understanding of the origins of allergic and other chronic

noncommunicable diseases / C. A. Akdis // The Journal of allergy and clinical immunology. – 2022. – Vol 149. – No 1. – P.41–44.

67. Akdis, C.A. Does the epithelial barrier hypothesis explain the rise in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? / C.A. Akdis // Nat Rev Immunol. 2021. – Vol 21. P. 739-751.

68. Allergic disorders and susceptibility to and severity of COVID-19: A nationwide cohort study / J. M. Yang, H. Y. Koh, S. Y. Moon [et al.] // The Journal of allergy and clinical immunology. – 2020. – Vol 146. – No4.– P.790–798.

69. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2017 revision / Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2017. – 140.–4. – P. 950-958.

70. Allergy and asthma in children and adolescents during the COVID outbreak: What we know and how we could prevent allergy and asthma flares // Licari A, Votto M, Brambilla I [et al.] // Allergy. – 2020. – Vol. 75. – No. 9. –P. 2402–2405.

71. Al-Muhsen, Saleh & Vazquez-Tello, Alejandro & Alzaabi / Annals of thoracic medicine // 2014. – Vol. 9. – P. 81-86.

72. An atopy-associated polymorphism in the ectodomain of the IL-4R α chain (V50) regulates the persistence of STAT6 phosphorylation / A. Q. Ford, N. M. Heller, A. D. Keegan [et al.] // Journal of Immunology. – 2009. – Vol. 183, No. 3. – P. 1607-1616.

73. An IL13 coding region variant is associated with a high total serum IgE level and atopic dermatitis in the German multicenter atopy study (MAS-90). Liu X, Nickel R, Beyer K. [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2000. – Vol 106. – P. 167-70.

74. Analysis of polymorphisms in olive pollen allergy: IL13, IL4RA, IL5 and ADRB2 genes / E. Llanes, J. Quiralte, E. López [et al.] / Int Arch Allergy Immunol. – 2009. – Vol 148. – P. 228–238

75. Anthracopoulos, M.B. Asthma: a loss of post-natal homeostatic control of airways smooth muscle with regression toward a pre-natal state // M.B. Anthracopoulos, M.L Everard // *Front. Pediatrics*. – 2020. – Vol 8. – P.95.
76. Arakawa H. The genetics of pollinosis/ H. Arakawa, A. Morikawa // *Clin Exp All Rev.*-2004.-Vol.4.- p.3-7.
77. ARIA guideline 2019: treatment of allergic rhinitis in the German health system / L. Klimek, I. Casper, A. Sperl [et al.] // *Allergo Journal International*. – 2019. – Vol. 28, No. 7. – P. 255-276.
78. Association of respiratory allergy, asthma and expression of the SARS-CoV-2 receptor, ACE2 / D.J. Jackson, W.W. Busse, L.B. Bacharier [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2020. – Vol. 146. – No 1. – P.203–206.
79. Attenuating the atopic march: Meta-analysis of the dupilumab atopic dermatitis database for incident allergic events / G. P. Geba, Li. D., M. Xu [et al.] // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2023. – Vol 151. – No 3. – P. 756–766.
80. Beyond atopy: multiple patterns of sensitization in relation to asthma in a birth cohort study // Simpson A., Tan V.Y., Winn J. [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2010. – Vol.181. – No.11. – P. 1200-6.
81. Biomedical REAL-Time Health Evaluation (BREATHE): toward an mHealth informatics platform / Bui, A. A. T., Hosseini, A., Rocchio, R. [et al.] // *JAMIA*. – 2020. – Vol. 3 – No. 2. – P. 190–200.
82. Borzekowski, D.L. International Reach of tobacco marketing among young children / D.L.G. Borzekowski, J.E. Cohen // *Pediatrics*. – 2013. – V.7. – P.e825-e831.
83. Bousquet J, Anto J, Auffray C, et al. MeDALL (Mechanisms of the Development of ALLergy): an integrated approach from phenotypes to systems medicine. *Allergy* 2011; 66: 596–604.
84. Castro-Rodriguez, J. A. Asthma and COVID-19 in children: A systematic review and call for data / J. A. Castro-Rodriguez, E. Forno // *Pediatric pulmonology*. 2020. – Vol 55. No. 9. – P. 2412–2418.

85. cdc.gov [Internet] Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). People with Asthma. [updated 2020 Sept 11; cited 2020 Sep 24]. Режим доступа: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/specificgroups/asthma.html>
86. Changes in hospitalizations for chronic respiratory diseases after two successive smoking bans in Spain / I. Galán, L. Simón, E. Boldo [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol. 12. No. – 5. – e0177979
87. Characterization of sensitization to furry animal allergen components in an adult population / S. Suzuki, B. I. Nwaru, L. Ekerljung [et al.] // Clinical & Experimental Allergy. – 2019. – Vol. 49, No. 4. – P. 495-505.
88. Chatziparasidis, G. COVID-19 in Children with Asthma / G. Chatziparasidis, A. Kantar // Lung. – 2021. – Vol 199. – No 1. – P. 7-12.
89. Childhood allergies affect health-related quality of life / C. Covaciu, A. Bergström, T. Lind, [et al.] // The Journal of asthma: official journal of the Association for the Care of Asthma. – 2013. – Vol 50. No 5. – P. 522–528.
90. Childhood allergies affect health-related quality of life / Covaciu, C., Bergström, A., Lind, T. [et al.] // The Journal of asthma: official journal of the Association for the Care of Asthma. – 2013. – Vol. 50. – No. 5. – P. 522–528.
91. Choi, K. E-cigarette use among Florida youth with and without asthma / K. Choi, D. Bernat // Am J Prevent Med. – 2016. Vol 51. – P. 446-453
92. Clark, A. Role of vitamin D in the hygiene hypothesis: the interplay between vitamin D, vitamin D receptors, gut microbiota, and immune response / A. Clark, N. Mach. // Front Immunol. – 2016. Vol 7. – P. 627.
93. Clark, J. Assessment of combined symptom and medication scores for rhinoconjunctivitis immunotherapy clinical trials / J. Clark, R. Schall // Allergy. – 2007. – Vol 62. – No 9. – P.1023–1028.
94. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China // Zhang JJ, Dong X, Cao YY [et al.] // Allergy. – 2020. – Vol. 75. – No.7. – P. 1730–1741.
95. Clinical practice recommendations for allergen-specific immunotherapy in children: the Italian consensus report / G.B. Pajno, R.

Bernardini, D. Peroni [et al.] // Italian journal of pediatrics. – 2017. – Vol 43. – No 1. – P. 13

96. Combination of Probability Random Sampling Method with Non Probability Random Sampling Method (Sampling Versus Sampling Methods). Biometrics & Biostatistics International Journal, 5(6). doi: 10.15406/bbij.2017.05.001484.

97. Consensus document on dog and cat allergy / Davila I, Dominguez-Ortega J, Navarro-Pulido A, [et al.] // Allergy. – 2018. – Vol. 73. – No.6 – P.1206–1222.

98. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II / A. Wollenberg, S. Barbarot, T. Bieber [et al.] // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2018. – Vol. 32, No. 6. – P. 850-878.

99. COVID-19 in children with underlying chronic respiratory diseases: survey results from 174 centres / A. Moeller, L. Thanikkel, L. Duijts // ERJ Open Res. – 2020. – Vol. 6. – No 4. – P.00409-2020.

100. COVID-19-related genes in sputum cells in asthma: Relationship to demographic features and corticosteroids / M. C. Peters, S. Christenson, P. G. Woodruff [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2020. – Vol. 202, No. 1. – P. 83-90.

101. cr.minzdrav.gov.ru [Internet] Клинические рекомендации. Аллергический ринит [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/261_1

102. Danish EQ-5D population norms / J. Sørensen, M. Davidsen, C. Gudex, Scand. J. Public Health. – 2009/ – Vol 37. – No 5. – P. 467–474.

103. Does pet ownership in infancy lead to asthma or allergy at school age? Pooled analysis of individual participant data from 11 european birth cohorts / K.C. Lødrup Carlsen, S. Roll, K.H. Carlsen [et al.] // PLOS ONE. – 2012. – Vol 7. – No 8. – e43214.

104. Dorsey, E.R., Topol EJ. Telemedicine 2020 and the next decade / E.R. Dorsey, E.J.Topol // *Lancet*. – 2020. – Vol.395. – Iss.10227. – P. 859.
105. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide / M. Alvaro-Lozano, C.A. Akdis, M. Akdis [et al.] // *Pediatr Allergy Immunol*. – 2020. – Vol 31 (Suppl. 25). – P.1-101.
106. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis / G. Roberts, O. Pfaar, C.A. Akdis [et al.] // *Allergy*. – 2018. – Vol. 73. – No 4. – P.765-798.
107. EAACI: a european declaration on immunotherapy. Designing the future of allergen specific immunotherapy / M. A. Calderon, P. Demoly, R. Gerth Van Wijk [et al.] // *Clinical and Translational Allergy*. – 2012. – Vol. 2 – No. 1. – P. 20.
108. Early-life home environment and the risk of developing asthma among inner-city children / G.T. O'Connor, S.V. Lynch, G.R. Bloomberg [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2017. – 2018. – Vol 141. – No. 4. – P.1468-1475.
109. Economic burden of inadequate management of allergic diseases in the European Union: a GA(2)LEN review / Zuberbier T, Lotvall J, Simoons S [et al.] // *Allergy*. – 2014. – Vol.69. – P. 1275–1279.
110. Effect of montelukast on lung function in asthma patients with allergic rhinitis: analysis from the COMPACT trial / D.B. Price, A. Swern, C.A. Tozzi, G. Philip // *Allergy*. – 2006. – Vol. 61. – P.737-742.
111. Effects of early-life exposure to allergens and bacteria on recurrent wheeze and atopy in urban children / S.V. Lynch, R.A. Wood, H. Boushey [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2014. – Vol 134. – 593–601.
112. Electronic Clinical Decision Support System for allergic rhinitis management: MASK e-CDSS / A. L. Courbis, G. Dray, R. B. Murray [et al.] // *Clinical & Experimental Allergy*. – 2018. – Vol. 48, No. 12. – P. 1640-1653.
113. Eleven faces of coronavirus disease // Dong, X., Cao, Y. Y., Lu, X. X. [et al.] // *Allergy*. – 2020. – Vol. 75. – No.7. – P. 1699–1709.

114. Emerging concepts and challenges in implementing the exposome paradigm in allergic diseases and asthma: a Practall document / I. Agache, R. Miller, J.E. Gern [et al.] // *Allergy*. – 2019. – Vol 74. – No 3. – P. 449-463.
115. ENRIECO Consortium. Maternal smoking in pregnancy and asthma in preschool children: a pooled analysis of eight birth cohorts / Å. Neuman, C. Hohmann, N. Orsini [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – Vol. 2012186, – No 10. – P.1037–1043.
116. Environmental determinants of allergy and asthma in early life / Burbank, A. J., Sood, A. K., Kesic, M. J. [et al.] // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2017 – Vol. 140. – No. 1. – P. 1–12.
117. Environmental exposures and mechanisms in allergy and asthma development / L. B. Murrison, E. B. Brandt, J. B. Myers, G. K. Khurana Hershey // *Journal of Clinical Investigation*. – 2019. – Vol. 129 – №4. – P. 1504-1515.
118. Environmental tobacco smoke exposure and risk of allergic sensitisation in children: a systematic review and meta-analysis / Feleszko, W., Ruszczyński, M., Jaworska, J. [et al.] // *Archives of disease in childhood*. – 2014. – Vol. 99. – No. 11. – P. 985–992.
119. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China / Y. Dong, X. Mo, Y. Hu [et al.] // *J Emerg Med*. – 2020. – Vol 58. – No 4. – P.712–713.
120. Epigenetics and allergy: From basic mechanisms to clinical applications / D. P. Potaczek, H. Harb, B. A. Alhamwe [et al.] // *Epigenomics*. – 2017. – Vol. 9, No. 4. – P. 539-571.
121. Esty, B. Role of school exposures and asthma and allergic diseases / B. Esty, W. Phipatanakul // *Ann Allergy Asthma Immunol*. – 2018. – Vol. 120. – No 5. – P. 482 -487
122. European birth cohort studies on asthma and atopic diseases: I. Comparison of study designs -- a GALEN initiative / Keil, T., Kulig, M., Simpson, A. [et al.]. Working Group of GA(2)LEN-WP 1.5 'Birth Cohorts' // *Allergy* . – 2006. – Vol. 61. – No.2. – P. 221–228.

123. EuroQol Group. EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life / EuroQol Group // Health policy. – 1990. – Vol. 16. – No.3. – P. 199–208.
124. Everard, M.L. Precision medicine and childhood asthma: a guide for the unwary / M.L. Everard // J Pers Med. – 2022. – 10;12(1) – P. 82.
125. Exposure to furry pets and the risk of asthma and allergic rhinitis: a meta-analysis / B. Takkouche, F.J. Gonzalez-Barcala, M. Etminan [et al.] // Allergy. – 2008. – Vol. 63. No. 7. – P. 857–864.
126. Father's environment before conception and asthma risk in his children: a multi-generation analysis of the respiratory health in northern europe study / C. Svanes, J. Koplin, S.M. Skulstad [et al.] // Int. J. Epidemiol. – 2017. – Vol. 46. – P. 235–245.
127. Feng, Y. Assessing the health of the general population in England: how do the three-and five-level versions of EQ-5D compare? / Y. Feng, N. Devlin, M. Herdman // Health Qual. Life Outcomes. – 2015. – Vol 13. – No 1 . – P. 171.
128. Ferrans, C. E. Differences in What Quality-of-Life Instruments Measure / C. E. Ferrans // Journal of the National Cancer Institute. Monographs. – 2007. – Vol. 2007, No. 37. – P. 22.
129. GA²LEN (Global Allergy and Asthma European Network) addresses the allergy and asthma 'epidemic' / Bousquet, J., Burney, P. G., Zuberbier, T. [et al.] // Allergy. – 2009. – Vol. 64. – No. 7. – P. 969–977.
130. Gern JE. The Urban Environment and Childhood Asthma study. J Allergy Clin Immunol 2010; 125: 545–549
131. Ginasthma.org [Internet]. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. Available from: www.ginasthma.org
132. Ginasthma.org [Internet]. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention / 2020. Режим доступа: www.ginasthma.org

133. Global Adult Tobacco Survey: Russian Federation. Executive Summary 2016 (2017) / World Health Organization (WHO). – 2017.
134. Global Asthma Network Phase I Study Group. The burden of asthma, hay fever and eczema in children in 25 countries: GAN Phase I study / L. García-Marcos, M. Innes Asher, N. Pearce // *Eur Respir J.* – 2022 doi: 10.1183/13993003.02866-2021. Epub ahead of print.
135. Global Burden of Disease (GBD) 2015. Seattle, WA: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), University of Washington; 2017. Режим доступа: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>. Etikan, I.
136. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three / Ait-Khaled N., Pearce N., Anderson H.R. [et al.] // *Allergy.* – 2009. – Vol.64. – No. 1 – P.123– 148.
137. Global Youth Tobacco Surveillance, 2000-2007 / Centers for Disease Control and Prevention. – 2009.
138. Godwin, C. Indoor air quality in Michigan schools / C. Godwin, , S. Batterman // *Indoor Air.* – 2007. – Vol 17. – No 2. P. 109 -21.
139. Growing up unequal: gender and socioeconomic differences in young people's health and well-being. Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) study: International Report from the 2013/2014 Survey / J. Inchley, D. Currie, T. Young [et al.] // Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. – 2016.
140. Hamilton, R.G. In vitro assays for the diagnosis of IgE-mediated disorders / R.G. Hamilton, F. Adkinson N. Jr. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2004. - 114:213.
141. Han, H. The atopic march: current insights into skin barrier dysfunction and epithelial cell-derived cytokines / H. Han, F. Roan, S. F. Ziegler // *Immunological Reviews.* – 2017. – Vol. 278. – No. 1. – P. 116-130. – DOI 10.1111/imr.12546.

142. Hernandez-Pacheco, N. Genomic predictors of asthma phenotypes and treatment response / N. Hernandez-Pacheco, M. Pino-Yanes C. Flores // *Front Pediatr.* – 2019. – Vol 7.
143. High contribution contrast between the genes of eosinophil peroxidase and IL-4 receptor alpha-chain in Japanese cedar pollinosis / H. Nakamura, K. Miyagawa, K. Ogino [et al.] // 2003
144. Huang, YJ. The microbiome in asthma / Y.J. Huang, H.A. Boushey // *J Allergy Clin Immunol* // 2015. – Vol 135. – P. 25–30.
145. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper / Ansotegui IJ, Melioli G [et al.] // *World Allergy Organ J.* – 2020. – Vol.13. – No. 2. – P.100080
146. IL4/IL-13 pathway genetics strongly influence serum IgE levels and childhood asthma / M. Kabesch, M. Schedel, D. Carr [et al.]: *J Allergy Clin Immunol.* – 2006. – Vol 117. P. 269–274.
147. IL4R alpha mutations are associated with asthma exacerbations and mast cell/IgE expression/ S.E. Wenzel, S. Balzar, E. Ampleford [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2007. – Vol. 175. P.570-6.
148. IL4RA gene expression in relation to I50V, Q551R and C-3223T polymorphisms // Danielewicz H, Dębińska A, Drabik-Chamerska A [et al.] // *Adv. Clin. Exp. Med.* – 2021. – Vol. 30. – No. 1. – P. 17–22.
149. Immunological resilience and biodiversity for prevention of allergic diseases and asthma / T. Haahtela, H. Alenius, J. Lehtimäki [et al.] // *Allergy.* 2021. – Vol. 76. – P. 3613-3626.
150. Indoor environmental exposures and exacerbation of asthma: an update to the 2000 review by the Institute of Medicine / Kanchongkittiphon, W., Mendell, M. J., Gaffin, J. M. [et al.] // *Environmental health perspectives.* – 2015 – Vol. 123. – No. 1. – P. 6–20.
151. Initiating pollen sensitization — complex source, complex mechanisms / L. Pointner, A. Bethanis, M. Thaler [et al.] // *Clin Transl Allergy.* – 2020. – Vol. 10. – P. 36.

152. Integrated analyses of single-cell atlases reveal age, gender, and smoking status associations with cell type-specific expression of mediators of SARS-CoV-2 viral entry and highlights inflammatory programs in putative target cells / Muus C, [et al.] // *bioRxiv* – 2020. – DOI 10.1101/2020.04.19.049254.
153. Interleukin-4 (IL4) and Interleukin-4 receptor (IL4RA) polymorphisms in asthma: a case control study / M. Isidoro-García, I. Dávila, E. Laffond [et al.] // *R.Clinical and molecular allergy*. – 2005. – P. 3, 15.
154. Is allergy immunotherapy with birch sufficient to treat patients allergic to pollen of tree species of the birch homologous group / J. Kleine-Tebbe, T. Zuberbier, T. Werfel [et al.]. / *Allergy*. – 2020. – Vol 75. – No 6. – P. 1327-1336.
155. Johansson, E. Contribution of an impaired epithelial barrier to the atopic march / E. Johansson, G. K. K. Hershey // *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. – 2018. – Vol. 120. – No. 2. – P. 118-119.
156. Jung-Choi, K.H. Hidden female smokers in Asia: a comparison of selfreported with cotinine-verified smoking prevalence rates in representative national data from an Asian population / K.H. Jung-Choi, Y.H. Khang, H.J. Cho // *Tob Control*. – 2012 – Vol 21. – P. 536-542.
157. Kind, P. EQ-5D concepts and methods: a developmental history. / P. Kind, Brooks, R. Rabin // *Netherlands: Springer*. – 2005. – 251 p.
158. Leveraging multilayered “omics” data for atopic dermatitis: A road map to precision medicine / D. Ghosh, J. A. Bernstein, G. K. K. Hershey [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 2727.
159. Low molecular weight PTP-IL-4RA interaction in atopy predisposition / Bottini N, Mao XQ, Borgiani P. [et al.] // *Allergy*. – 2002. – Vol. 57. – Suppl. 72. – P.10-2.
160. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults // *Acta Paediatr*. – 2020. – Vol.109. – No.6. – P. 1088–1095.

161. MACVIA clinical decision algorithm in adolescents and adults with allergic rhinitis / J. Bousquet, A. Bedbrook, H. J. Schünemann [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2016. – Vol. 138, No. 2. – P. 367-374.e2.
162. MACVIA-ARIA Sentinel NetworK for allergic rhinitis (MASK-rhinitis): The new generation guideline implementation / J. Bousquet, A. Bedbrook, D. J. Costa [et al.] // *Allergy*. – 2015. – Vol. 70, No. 11. – P. 1372-1392.
163. Managing the allergy and asthma epidemic in 2020s-Lessons from the Finnish experience / T. Haahtela, J. Jantunen, K. Saarinen [et al.] // *Allergy*. – 2022 – Vol 77. – No 8. – P. 2367-2380.
164. MASK 2017: ARIA digitally-enabled, integrated, person-centred care for rhinitis and asthma multimorbidity using real-world-evidence / J. Bousquet, A. Bedbrook, G. L. Onorato [et al.] // *Clinical and Translational Allergy*. – 2018. – Vol. 8, No. 1. – P. 45.
165. Maternal Smoking during Pregnancy and Early Childhood and Development of Asthma and Rhinoconjunctivitis - a MeDALL Project. // Thacher, J. D., Gehring, U., Gruzieva, O. [et al.] // *Environmental health perspectives*. – 2018. – Vol. 126. – No. 4. – P. 047005.
166. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27X(Suppl 23):1–250. doi: 10.1111/pai.12563.
167. Mechanisms of the Development of Allergy (MeDALL): Introducing novel concepts in allergy phenotypes / J. M. Anto, J. Sunyer, M. Benet [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2017. – Vol. 139, No. 2. – P. 388-399.
168. Mechanisms of the Development of Allergy (MeDALL): Introducing novel concepts in allergy phenotypes / J.M. Anto, J. Bousquet, M. Akdis [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2017/ – Vol. 139. – No 2. – P. 388-399.
169. Movsisyan, M. Pollen food allergy syndrome (PFAS) among young Armenian adults / M. Movsisyan, A. Hakobyan, S. Gambarov // *J Allergy Clin Immunol*. – 2019. – Vol. 143. – P.433.

170. Navarro, A. Rinitis. En: SEAIC & Schering-Plough editores. Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2005 / A. Navarro // Madrid: Luzan 5, S.A. Ediciones. - 2006. - p.107-131.

171. New horizons for health through mobile technologies. Global Observatory for eHealth series—Vol 3 WHO Library Cataloguing-in-Publication. http://www.who.int/goe/publications/goe_mhealth_web.pdf

172. NIAID, NIEHS, NHLBI, and MCAN Workshop Report: The indoor environment and childhood asthma-implications for home environmental intervention in asthma prevention and management / D.R. Gold, G. Adamkiewicz, S.H. Arshad [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2017. – Vol. 140. – No. – 4. – P. 933-949.

173. Nitrogen Dioxide Exposure in School Classrooms of Inner -City Children with Asthma / J. M. Gaffin, M. Hauptman, C.R. Petty [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2018. – Vol. 141. – No. 6. – P. 2249 -2255.

174. Ober, C. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective / C. Ober, T.C. Yao // Immunol Rev. – 2011. – Vol. 242. – P. 10–30.

175. Ortiz, R.A. Genetics of allergic diseases / R.A. Ortiz, K.C. Barnes // Immunol Allergy Clin North Am. – 2015. Vol.35. – P.19–44.

176. Ownby, D.R. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age / D.R. Ownby, C.C. Johnson, E.L. Peterson // JAMA. – 2002. – Vol 288. – No 8. – P.963–972.

177. Paller A.S. Kong H.H. Seed P. Naik S. Scharschmidt T.C. Gallo R.L. et al. The microbiome in atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2019; 143: 26-35

178. Patient Self Management of Asthma Using Mobile Health Applications: A Systematic Review of the Functionalities and Effects / Farzandipour M., Nabovati E., Sharif R. [et al.] // Appl Clin Inform. – 2017. – Vol. 8 – No. 4. – P. 1068–1081.

179. Patients' and Clinicians' Visions of a Future Internet-of-Things System to Support Asthma Self-Management: Mixed Methods Study / Hui, C. Y., McKinstry, B., Fulton [et al.] // *Journal of medical Internet research*. – 2021. – Vol. 23. – No. 4. – P. e224-32.
180. Pawankar, R. Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action / R. Pawankar // *The World Allergy Organization journal*. – 2014. – Vol.7. – P.12.
181. Permaul, P. School Environmental Intervention Programs / P. Permaul, W. Phipatanakul // *J Allergy Clin Immunol Pract*. – 2018. – Vol. 6. – No 1. – P. 22 -29.
182. Personal exposure to nitrogen dioxide (NO₂) and the severity of virus-induced asthma in children / H.M. Inskip, C.H. Linaker, S. Smith [et al.] // *Lancet*. – 2003. – Vol. 361. – P.1939-44.
183. Pet-keeping in early life reduces the risk of allergy in a dose-dependent fashion / B. Hesselmar, A. Hicke-Roberts, A.C. Lundell [et al.] // *PLoS One*. – 2018. – Vol. – 13. – N 12. – e0208472.
184. Pets at birth do not increase allergic disease in at-risk children / C.J. Lodge, A.J. Lowe, L.C. Gurrin [et al.] // *Clin Exp Allergy*. –2012. – Vol. 42. No 9. – P. 1377–1385.
185. POLLAR: Impact of air POLLution on Asthma and Rhinitis; A European Institute of Innovation and Technology Health (EIT Health) project / J. Bousquet, J. M. Anto, X. Basagana [et al.] // *Clinical and Translational Allergy*. – 2018. – Vol. 8, No. 1. – P. 36.
186. Pollen concentrations and prevalence of asthma and allergic rhinitis in Italy: evidence from the GEIRD study / P. Marchetti, G. Pesce, S. Villani [et al.] // *Sci Total Environ*. – 2017. – P. 584–585; 1093–1099.
187. Polymorphic variants of interleukin-13 R130Q, interleukin-4 T589C, interleukin-4RA I50V, and interleukin-4RA Q576R in allergic rhinitis: A pilot study / Yadav, A., Govindasamy, G. K., & Naidu, R. // *Allergy & rhinology (Providence, R.I.)*. - 2012, Vol. 3, No. 1. – P. e35–e40.

188. Population health status in China: EQ-5D results, by age, sex and socio-economic status, from the National Health Services Survey 2008 / S. Sun, J. Chen, M. Johannesson [et al.] // Qual. Life Res. –2011. – Vol 20. No 3. – P. 309–320.
189. Portelli, M.A. Genetic risk factors for the development of allergic disease identified by genome-wide association // M.A. Portelli, E. Hodge, I. Sayers [et al.] // Clin Exp Allergy. – 2015. – Vol 45. – P.21–31.
190. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis / Burke, H., Leonardi-Bee, J., Hashim, A. [et al.] // Pediatrics – 2012 – Vol. 129. – No. 4. – P. 735–744.
191. Prenatal and prepubertal exposures to tobacco smoke in men may cause lower lung function in future offspring: A three-generation study using a causal modelling approach / S. Accordini, L. Calciano, A. Johannessen [et al.] // Eur. Respir. J. – 2021. – 21. – Vol. 58. – No. 4. – P. 2002791
192. Prevalence and characterization of asthma in hospitalized and nonhospitalized patients with COVID-19 / K.D. Chhiba., G.B. Patel, T.H.T. Vu [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2020. – Vol. 146. – No.2 – P. 307–314.
193. Prevalence of rhinitis in polish population according to the ECAP (epidemiology of allergic disorders in Poland) study / B. Samoliński, A. J. Sybilski, F. Raciborski [et al.] // Otolaryngologia Polska. – 2009. – Vol. 63, No. 4. – P. 324-330.
194. Purohit-Sheth, T. Oral allergy syndrome (pollen-food allergy syndrome). T. Purohit-Sheth, W. Carr. // Allergy Asthma Proc. – 2005. – Vol. 26 – P. 229-230
195. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy / G. Du Toit, G. Roberts, P.H. Sayre [et al.] // N Engl J Med. – 2015. – Vol 372. – P. 803–813.
196. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: An EAACI Position

Paper / O. Pfaar, P. Demoly, J. Bousquet [et al.] // *Allergy*. – 2014. – Vol. 69, No. 7. – P. 854-867.

197. Resolving the etiology of atopic disorders by using genetic analysis of racial ancestry / Gupta J, Johansson E, Bernstein JA [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2016. – Vol. 138. – No.3. – P.676-699.

198. Resolving the etiology of atopic disorders by using genetic analysis of racial ancestry / J.Gupta, E. Johansson, J.A. Bernstein [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2016. – Vol. 138. – P.676–69.

199. Risk and Protective Factors for Childhood Asthma: What Is the Evidence? / Castro-Rodriguez, J. A., Forno, E., Rodriguez-Martinez, C. E., & Celedón, J. C. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*. – 2016 – Vol. 4. – No. 6. – P. 1111–1122.

200. Risk of COVID-19 hospital admission among children aged 5-17 years with asthma in Scotland: a national incident cohort study / T. Shi, J. Pan, S.V.Katikireddi [et al.] // *The Lancet. Respiratory medicine*. – Vol. 10. – No 2. – P.191–198.

201. Ryu, S. Telemedicine: Opportunities and Developments in Member States: Report on the Second Global Survey on eHealth 2009 (Global Observatory for eHealth Series, Volume 2) / S. Ryu // *Healthcare Informatics Research*. – 2012. –Vol.18. – No.2. – P.153.

202. Saheb, T. Analyzing and Visualizing Knowledge Structures of Health Informatics from 1974 to 2018: A Bibliometric and Social Network Analysis / T. Saheb, M. Saheb // *Healthcare informatics research*. – 2019. – Vol. 25 – No. 2. – P. 61- 72.

203. Schwamm L. H. Telehealth: seven strategies to successfully implement disruptive technology and transform health care / L. H. Schwamm // *Health affairs*. – 2014. – Vol. 33 – No. 2. – P. 200–206.

204. Sheehan WJ, Permaul P, Petty CR, Coull BA, Baxi SN, Gaffin JM, et al. Association Between Allergen Exposure in Inner -City Schools and Asthma Morbidity among Students. *JAMA Pediatrics* 2017;171(1):31 -38. 54.

205. Single nucleus multiomic profiling reveals age-dynamic regulation of host genes associated with SARS-CoV-2 infection / Wang A, Chiou J, Poirion OB [et al.] // *Elife*. – 2020. – Vol.9. – P. e62522.
206. Smoking prevalence and cigarette consumption in 187 countries, 1980-2012 / Ng, M., Freeman, M. K., Fleming, T. D. [et al.] // *JAMA*. – 2014. – Vol. 311. – No. 2 – P. 183–192.
207. Spanjers R., Rutkowski A.-F. The Telebaby® Case EHealth Care Information Systems: An Introduction for Students and Professionals. In T. Tan (Ed.), Chapter I, E-Health, The Next Health Care Frontier, John Wiley & Sons. 2005. P. 27–34
208. Spatial analysis of exposure to traffic-related air pollution at birth and childhood atopic asthma in Toronto, Ontario / K. Shankardass, M. Jerrett, S.D. Dell [et al.] // *Health Place*. – 2015. – Vol 34. – P. 287–295.
209. Spergel, J.M. Atopic dermatitis and the atopic march / J.M. Spergel, A.S. Paller // *J Allergy Clin Immunol*. – 2003. – Vol. 112. – P. 118-127.
210. Stiemsma, L.T. Asthma and the microbiome: defining the critical window in early life / L.T. Stiemsma, S.E. Turvey // *Allergy Asthma Clin Immunol*. – 2017. – Vol 13. –P. 3.
211. Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children / C.S. Murray, G. Poletti, T. Keadze [et al.] // *Thorax*. – 2006. – Vol. 61. – P. 376-82.
212. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update / Canonica GW, Cox L, Pawankar R, [et al.] // *World Allergy Organ J*. 2014;7(1):6
213. Systems biology and big data in asthma and allergy: Recent discoveries and emerging challenges / H. H. F. Tang, M. Inouye, P. D. Sly [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2020. – Vol. 55. – No. 1. – P. 1900844.

214. Telehealthcare for asthma: a Cochrane review / S. McLean, D. Chandler, U. Nurmatov [et al.] // CMAJ. – 2011. – Vol. 183. – No.11. – E733–E742.
215. The airway as a route of sensitization to peanut: An update to the dual allergen exposure hypothesis / Kulis MD, Smeekens JM, Immormino RM, Moran TP. // J Allergy Clin Immunol. – 2021. – Vol. 148. – No.3. – P. 689-693.
216. The atopic march and atopic multimorbidity: many trajectories, many pathways / A. S. Paller, J. M. Spergel, P. Mina-Osorio [et al.] // The Journal of allergy and clinical immunology. – 2019. – Vol. 143(1). – P. 46–55.
217. The classroom microbiome and asthma morbidity in children attending three inner-city schools / P.S. Lai, R. Kolde, E.A. Franzosa [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2018. – Vol 141. – No 6. – P. 2311 -2313
218. The current state of omics technologies in the clinical management of asthma and allergic diseases / Donovan, B. M., Bastarache, L., Turi, K. N. [et al.] // Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology. – 2019. – Vol.123. – No.6. – P. 550–557.
219. The epidemiology of food allergy in Europe: A systematic review and meta-analysis / B. I. Nwaru, L. Hickstein, S. S. Panesar [et al.] // Allergy. – 2014. – Vol. 69, No. 1. – P. 62-75.
220. The exposome approach in allergies and lung diseases: is it time to define a preconception exposome? / J.P. López-Cervantes, M. Lønnebotn, N.O. Jogi // Int J Environ Res Public Health. – 2021. – Vol 18. – No 23. – P12684.
221. The gut microbiota and inflammatory noncommunicable diseases: associations and potentials for gut microbiota therapies / C.E. West, H. Renz, M.C. Jenmalm [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2015. – Vol 135. – P. 3–13.
222. The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke: U.S. / Department of Health and Human Services 2006 // Режим доступа: <https://www.surgeongeneral.gov/library/reports/secondhandsmoke/fullreport.pdf>.

223. The hygiene hypothesis: immunological mechanisms of airway tolerance / E. Haspeslagh, I. Heyndrickx, H. Hammad [et al.] // *Curr Opin Immunol.* –2018. – Vol 54. – P. 102-108.

224. The influence of the microbiome on early-life severe viral lower respiratory infections and asthma – food for thought? / J.P. Lynch, M.A. Sikder, B.F. Curren [et al.] // *Front Immunol.* – 2017. –Vol 8. – P. 156.

225. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: A global synthesis / J. Mallol, J. Crane, E. Von Mutius [et al.] // *Allergologia et Immunopathologia.* – 2013. – Vol. 41, No. 2. – P. 73-85.

226. The Kingston Allergy Birth Cohort: exploring parentally reported respiratory outcomes through the lens of the exposome / M.L. North, J.R. Brook, E.Y. Lee [et al.] // *Ann Allergy Asthma Immunol* – 2017. Vol 118. – P.465–473.

227. The major birch allergen, Bet v 1, shows affinity for a broad spectrum of physiological ligands / J. Mogensen, R. Wimmer, J. Larsen [et al.] // *J Biol Chem.* – 2002. – Vol 277. – P. 23684-23692.

228. The principle of homologous groups in regulatory affairs of allergen products-a proposal / A.R. Lorenz, D. Lüttkopf, S. May // *Int Arch Allergy Immunol.* – 2009. – Vol. 18. – P.1-17.

229. The rise of food allergy: environmental factors and emerging treatments / S. Benedé, A.B. Blázquez, D. Chiang [et al.] // *EBioMedicine.* – 2016. – Vol 7. – P. 27–34.

230. The use of pharmacogenomics, epigenomics, and transcriptomics to improve childhood asthma management: Where do we stand? / Farzan, N., Vijverberg, S. J., Kabesch, M. [et al.] // *Pediatric pulmonology.* – 2018. – Vol. 53. – No. 6. – P. 836–845.

231. Thilakarathne, N. The Role of the Internet of Things in Health Care: A Systematic and Comprehensive Study / N. Thilakarathne, M. Kagita, T. Gadekallu. / *International Journal of Engineering and Management Research.* – 2020. – Vol. 10. – Iss. 4. – P. 145-159.

232. Treatment of allergic rhinitis using mobile technology with real-world data: The MASK observational pilot study / J. Bousquet, A. Bedbrook, G. L. Onorato [et al.] // *Allergy*. – 2018. – Vol. 73 – No. 9. – P. 1763-1774.

233. Type 2 inflammation modulates ACE2 and TMPRSS2 in airway epithelial cells / H. Kimura, D. Francisco, M. Conway [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2020. – Vol. 146, No. 1. – P. 80-88. e8.

234. Von Mutius, E. Farm living: effects on childhood asthma and allergy. E. von Mutius, D. Vercelli // *Nat Rev Immunol*. – 2010. – Vol. 10. – P. 861-8.

235. von Mutius, E. Primary prevention of asthma: from risk and protective factors to targeted strategies for prevention / E. von Mutius, H. H. Smits // *Lancet*. 2020. – Vol. 396. – P. 854-866.

236. von Mutius, E. The microbial environment and its influence on asthma prevention in early life / E. von Mutius // *J Allergy Clin Immunol*. – 2016. – Vol 137. – P.680–689.

237. What is telemedicine? A collection of 104 peer-reviewed perspectives and theoretical underpinnings / S. Sood, S. Jugoo, R. Dookhy [et al.] // *Telemedicine and e-Health*. – 2007. – Vol. 13, No. 5. – P. 573-590.

238. WHO report on the global tobacco Epidemic, 2011: warning about the dangers of tobacco. Режим доступа: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44616/1/9789240687813_eng.pdf.

239. who.int [Internet] Telemedicine: opportunities and developments in Member States: report on the second global survey on eHealth 2009 [cited 2018 May 17]. Available from: <http://www.who.int/>

240. Wild, C.P. The exposome: from concept to utility / C.P. Wild // *Int J Epidemiol*. – 2012. – Vol. 41. – N 1. – P.24–32.

241. Wjst, M. Linking vitamin D, the microbiome and allergy / M. Wjst // *Allergy*. – 2017. – Vol 72. P. 329–330.

242. 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* [Internet]. – 2007. – Vol

62(9) — P.758–66. Режим доступа:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2117323&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

243. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention // JAMA. – 2020. – Vol. 323. – No. 13. – P. 1239–1242.

244. Zacharasiewicz, A. Maternal smoking in pregnancy and its influence on childhood asthma / Zacharasiewicz, A. // ERJ Open Res. – 2016. – 2:00042-2016.

ПРИЛОЖЕНИЕ А



Личный номер

ЧТОБЫ ОТВЕТИТЬ НА ВОПРОС, ПОСТАВЬТЕ,
ПОЖАЛУЙСТА, КРЕСТИК В

СООТВЕТСТВУЮЩИЙ КВАДРАТИК

НЕТ

ДА

☐
☐

ЕСЛИ ВЫ НЕ УВЕРЕНЫ В ОТВЕТЕ, СЛЕДУЕТ ВЫБРАТЬ «НЕТ»

1. Беспокоило ли Вас затрудненное или свистящее дыхание в любое время **за последние 12 месяцев?**

НЕТ

ДА

☐
☐

ЕСЛИ «НЕТ», ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 2. ЕСЛИ «ДА», ОТВЕЬТЕ НА ВОПРОС 1.1.-1.2.

1.1. Испытывали ли Вы удушье (задыхались ли Вы) при появлении свистов в грудной клетке?

НЕТ

ДА

☐
☐

1.2. Возникало ли у Вас затрудненное или свистящее дыхание, когда у Вас не было простуды?

НЕТ

ДА

☐
☐

2. Просыпались ли Вы от ощущения стеснения в груди в любое время **за последние 12 месяцев?**

НЕТ

ДА

☐
☐

3. Просыпались ли Вы от ощущения нехватки воздуха в любое время **за последние 12 месяцев?**

НЕТ

ДА

☐
☐

4. Просыпались ли Вы от приступов кашля в любое время **за последние 12 месяцев?**

НЕТ

ДА

☐
☐

5. Откашливаете ли Вы мокроту большую часть дней в течение 3 месяцев в году?

НЕТ

☐

ДА

☐

6. Была ли у Вас **когда-либо** бронхиальная астма?

НЕТ

☐

ДА

☐

ЕСЛИ «НЕТ», ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 7. ЕСЛИ «ДА», ОТВЕТЬТЕ НА ВОПРОС 6.1-6.4.

6.1. Сколько Вам было лет, когда у Вас развился первый приступ бронхиальной астмы?

Лет

----------------------	----------------------

(если Вы не уверены, постарайтесь дать наиболее точный ответ!)

6.2. Лечились ли Вы в больнице (стационаре) **когда-либо** по поводу бронхиальной астмы?

НЕТ

ДА

☐
☐

6.3. Были ли у Вас приступы бронхиальной астмы **за последние 12 месяцев?**

НЕТ

☐

ДА

☐

6.4. Принимаете ли Вы **в настоящее время** какие-либо средства (включая ингаляторы, аэрозоли или таблетки) от бронхиальной **астмы?**

НЕТ

☐

ДА

☐

7. Возникали ли у Вас аллергические реакции со стороны носа, включая сенную лихорадку (насморк, зуд, чихание)?

ДА

☐

НЕТ

☐

ЕСЛИ «НЕТ», ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 8. ЕСЛИ «ДА», ОТВЕТЬТЕ НА ВОПРОС 7.1-7.4.

7.1. Беспокоила ли Вас аллергия со стороны носа (насморк, зуд, чихание) **за последние 12 месяцев?**

НЕТ

☐

ДА

☐

7.2. Беспокоила ли Вас когда-либо аллергия со стороны носа (насморк, зуд, чихание) в течение более 4 дней в неделю?

НЕТ

ДА

☐
☐

7.3. Если да, то бывало ли, что аллергия (насморк, зуд, чихание) постоянно сохранялась в течение более 4 недель?

НЕТ

ДА

☐
☐

7.4. Отмечаете ли Вы зуд и покраснение глаз в то время, когда Вас беспокоит аллергия со стороны носа?

НЕТ

ДА

☐
☐

8. Беспокоила ли Вас заложенность носа в течение более 12 недель за последние 12 месяцев?

НЕТ

ДА

☐
☐

9. Беспокоили ли Вас боль или давление в области лба, носа или глаз в течение более 12 недель за последние 12 месяцев?

НЕТ

ДА

☐
☐

10. Беспокоили ли Вас выделения (с желтым или зеленоватым оттенком) из носа или из глотки в течение более 12 недель за последние 12 месяцев?

НЕТ

ДА

☐
☐

11. Отмечали ли Вы снижение или отсутствие обоняния в течение более 12 недель за последние 12 месяцев?

НЕТ

ДА

☐
☐

12. Говорил ли Вам когда-либо доктор, что Вы страдаете хроническим синуситом (гайморитом)?

НЕТ

ДА

☐
☐

13. Отмечали ли Вы когда-либо зудящую сыпь, которая проходила, а затем возникала вновь на протяжении, по крайней мере, 6 месяцев?

НЕТ

ДА

☐
☐

ЕСЛИ «НЕТ», ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 14. ЕСЛИ «ДА», ОТВЕТЬТЕ НА ВОПРОС 13.1-13.2.

13.1. Беспокоила ли Вас эта зудящая сыпь в течение последних 12 месяцев?

ДА

НЕТ

☐	☐
--------------------------	--------------------------

13.2. Располагалась ли она только на кистях рук?

ДА

НЕТ

☐	☐
--------------------------	--------------------------

14. Была ли у Вас когда-либо экзема или любая кожная аллергия?

НЕТ

ДА

☐	☐
--------------------------	--------------------------

15. Возникали ли у Вас когда-либо затруднения при дыхании в течение 3 часов после приема обезболивающих (его) таблеток или анальгетиков (а)?

ДА

НЕТ

☐	☐
--------------------------	--------------------------

ЕСЛИ «НЕТ», ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 16. ЕСЛИ «ДА», ОТВЕТЬТЕ НА ВОПРОС 15.1

15.1. Напишите название таблетки? “_____”

16. Курили ли Вы когда-либо в течение, по крайней мере, 1 года?

НЕТ

ДА

☐	☐
--------------------------	--------------------------

«Да» означает, по крайней мере, одну сигарету в день или одну сигару в неделю на протяжении 1 года

ЕСЛИ «НЕТ», ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 17. ЕСЛИ «ДА», ОТВЕТЬТЕ НА ВОПРОС 16.1-16.2.

16.1. В каком возрасте Вы начали курить?

Лет

----------------------	----------------------

16.2. Курили ли Вы в течение **последнего месяца?**

НЕТ

ДА

☐	☐
--------------------------	--------------------------

ЕСЛИ «ДА», ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 16.3. ЕСЛИ «НЕТ», ОТВЕТЬТЕ НА ВОПРОС 16.2.1

16.2.1. В каком возрасте Вы бросили курить?

Лет

----------------------	----------------------

16.3. Сколько сигарет **в среднем** Вы выкуриваете (или выкуривали)? Сигарет в день

--	--

17. Чем Вы в настоящее время занимаетесь (отметьте только один квадратик!)

- | | | |
|--|---|--------------------------|
| a. служащий, рабочий
(в офисе, на заводе или ферме и др.) | | ☐ |
| b. предприниматель | 2 | ☐ |
| c. безработный | 3 | ☐ |
| d. не работаю из-за плохого здоровья | 4 | ☐ |
| e. домохозяйка | | ☐ |
| f. студент | 6 | ☐ |
| g. пенсионер | 7 | ☐ |
| h. другое (учащийся и др.) | 8 | ☐ |

18. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ ВОПРОС 1 - Применяли ли Вы при аллергии со стороны носа гормоны в виде аэрозоля в нос?

НЕТ	ДА
☐	☐

19. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ ВОПРОС 2 – Вызывали ли у Вас когда-нибудь пищевые продукты аллергическую реакцию со стороны кожи, носа или бронхов? НЕТ

ДА

☐	☐
--------------------------	--------------------------

20. Дата Вашего рождения

День	Месяц	Год

21. Какая сегодня дата?

День	Месяц	Год

22. Вы мужчина или женщина

Мужчина	Женщина
☐	☐

Можем ли мы связаться с Вами еще раз, чтобы получить дополнительную информацию для этого исследования?

НЕТ

☐

ДА

☐

Если ДА, укажите телефон, по которому с Вами можно связаться _____

СПАСИБО ЗА ВАШУ ПОМОЩЬ!

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Я ЗАДАМ ВАМ НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ. ОНИ В ПЕРВУЮ ОЧЕРЕДЬ КАСАЮТСЯ ВАШЕГО ДЫХАНИЯ. ПО ВОЗМОЖНОСТИ ПРОШУ ВАС ОТВЕЧАТЬ «ДА» ИЛИ «НЕТ».

1. Беспокоило ли Вас затрудненное или свистящее дыхание в любое время за последние 12 месяцев? НЕТ ДА

ЕСЛИ «НЕТ», ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 2, ЕСЛИ «ДА»:

1.1 Испытывали ли Вы удушье при появлении свистящего дыхания? НЕТ ДА

1.2 Возникали ли у Вас приступы затрудненного или свистящего дыхания, когда у вас не было простуды? НЕТ ДА

2. Просыпались ли вы от ощущения стеснения в груди в любое время за последние 12 месяцев? НЕТ ДА
3. Возникали ли у вас приступы одышки в покое в течение дня в любое время за последние 12 месяцев? НЕТ ДА
4. Возникали ли у вас приступы одышки **после** интенсивной нагрузки в любое время за последние 12 месяцев? НЕТ ДА
5. Просыпались ли вы от приступа одышки в любое время за последние 12 месяцев? НЕТ ДА

ЕСЛИ «НЕТ» ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 6, ЕСЛИ «ДА»:

5.1 Просыпались ли вы от приступа одышки за последние 3 месяца? НЕТ ДА

ЕСЛИ «НЕТ» ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 6, ЕСЛИ «ДА»:

5.1.1 Просыпались ли вы от приступа одышки **в среднем по крайней мере один раз в неделю за последние 3 месяца?** НЕТ ДА

ЕСЛИ «НЕТ» ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 6, ЕСЛИ «ДА»:

5.1.1.1 Сколько раз в неделю (в среднем) вы просыпались от приступа одышки за последние 3 месяца? Число _____

6. Просыпались ли вы от приступа кашля в любое время за последние 12 месяцев? НЕТ ДА
7. У вас обычно возникает кашель по утрам сразу после пробуждения зимой? НЕТ ДА
[ЕСЛИ ВОЗНИКНУТ СОМНЕНИЯ, ТО ИСПОЛЬЗУЙТЕ ВОПРОС 8.1 ДЛЯ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ]
8. У вас обычно возникает кашель днем или ночью зимой? НЕТ ДА

ЕСЛИ «НЕТ», ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 9, ЕСЛИ «ДА»:

8.1 Беспокоит ли вас кашель большую часть дней в течение по крайней мере 3 месяцев в году? НЕТ ДА

9. Выделяется ли у вас обычно мокрота по утрам сразу после пробуждения зимой? НЕТ
ДА

[ЕСЛИ ВОЗНИКНУТ СОМНЕНИЯ, ТО ИСПОЛЬЗУЙТЕ ВОПРОС 10.1 ДЛЯ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ]

10. Выделяется ли у вас обычно мокрота днем и ночью зимой? НЕТ ДА

ЕСЛИ «НЕТ», ТО ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 11, ЕСЛИ «ДА»:

10.1 Выделяется ли у вас мокрота большую часть дней в течение по крайней мере 3 месяцев в году? НЕТ ДА

11. Вы не можете ходить из-за состояний, **не связанных** с заболеванием сердца или легких?

НЕТ ДА

ЕСЛИ «НЕТ», УКАЖИТЕ ЭТО СОСТОЯНИЕ НИЖЕ И ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 12. ЕСЛИ «НЕТ», ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 11.1:

- a) заболевание костей и суставов
- b) неврологические расстройства, включая инсульт
- c) сосудистые проблемы, включая ампутацию
- d) несчастные случаи
- e) другие

ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 12

11.1 Беспокоит ли вас одышка, когда вы быстро идете по ровному месту или поднимаетесь в небольшую гору? НЕТ ДА

ЕСЛИ «НЕТ», ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 12. ЕСЛИ «ДА»:

11.1.1 Беспокоит ли вас одышка, когда вы идете с другими людьми вашего возраста по ровному месту? НЕТ ДА

ЕСЛИ «НЕТ», ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 12. ЕСЛИ «ДА»:

11.1.1.1 Останавливаетесь ли вы из-за одышки, когда идете по ровному месту с обычной скоростью? НЕТ ДА

12. Была ли у вас астма когда-либо? НЕТ ДА

Если «НЕТ», ПЕРЕЙДИТЕ К вопросу 13. ЕСЛИ «ДА»:

12.1 Был ли подтвержден этот диагноз врачом? НЕТ ДА

12.2 Сколько вам было лет, когда у вас развился первый приступ астмы? Лет ____

12.3 Сколько вам было лет, когда у вас развился самый последний приступ астмы?
Лет ____

12.4 Были ли у вас приступы астмы в течение последних 12 месяцев? НЕТ ДА

12.5 Сколько приступов астмы у вас было за последние 12 месяцев? Число приступов ____

ЕСЛИ «НЕТ», ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 12.7. ЕСЛИ «ДА»:

12.6 Сколько приступов астмы у вас было за последние 3 месяца? Число приступов ____

12.7 Сколько раз вы просыпались от приступа астмы за последние 3 месяца?

Выбрать один ответ

- a) каждую ночь или практически каждую ночь
- b) более одного раза в неделю, но не большую часть ночей
- c) по крайней мере два раза в месяц, но не более одного раза в неделю
- d) менее двух раз в месяц
- e) ни разу

12.8 Как часто у вас отмечались нарушения дыхания из-за астмы за последние 3 месяца? Выберите один ответ

- a) постоянно
- b) примерно один раз в день
- c) по крайней мере один раз в неделю, но реже, чем один раз в день
- d) менее одного раза в неделю
- e) ни разу

12.9 Принимаете ли вы в настоящее время любые лекарства, включая ингаляторы, аэрозоли или таблетки, от астмы? НЕТ ДА

13. Страдаете ли вы любой аллергией со стороны носа, включая сенную лихорадку? НЕТ ДА

ЕСЛИ «НЕТ», ТО ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 14. ЕСЛИ «ДА»:

13.1 Сколько вам было лет, когда у вас впервые возникла сенная лихорадка или аллергия со стороны носа? Лет ____

14. Беспокоили ли вас когда-либо чихание, выделения из носа или заложенность носа, когда у вас не было простуды или гриппа? НЕТ ДА

ЕСЛИ «НЕТ», ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 17. ЕСЛИ «ДА»:

14.1 Беспокоили ли вас чихание, выделения из носа или заложенность носа, когда у вас не было простуды или гриппа, за последние 12 месяцев? НЕТ ДА

ЕСЛИ «НЕТ», ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 15. ЕСЛИ «ДА»:

14.1.1 Сопровождались ли эти проблемы со стороны носа зудом в глазах или слезотечением?

НЕТ ДА

14.1.2 В какие месяцы года возникали проблемы со стороны носа?

Январь НЕТ ДА

Февраль НЕТ ДА

Март НЕТ ДА

Апрель НЕТ ДА

Май НЕТ ДА

Июнь НЕТ ДА

Июль НЕТ ДА

Август НЕТ ДА

Сентябрь НЕТ ДА

Октябрь НЕТ ДА

Ноябрь НЕТ ДА

Декабрь НЕТ ДА

14.1.3 Были ли они вызваны:

Пыльца травы НЕТ ДА

Пыльца деревьев НЕТ ДА

Пыльца семян НЕТ ДА

Плесень НЕТ ДА

Животные НЕТ ДА

Парфюмерные изделия, запахи или дым НЕТ ДА

Изменения температуры НЕТ ДА

Изменения положения тела (например, лежа) НЕТ ДА

15. За последние 5 лет принимали ли вы какие-либо лекарства от проблем стороны носа или сенной лихорадки? НЕТ ДА

16. За последние 5 лет пользовались ли вы когда-либо назальными стероидами? НЕТ ДА

ЕСЛИ «НЕТ», ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 17. ЕСЛИ «ДА»:

16.1 Сколько вам было лет, когда вы впервые начали пользоваться назальными стероидами?

Лет ____

16.2 Пользовались ли вы назальными стероидами ежегодно на протяжении последних 5 лет? НЕТ ДА

ЕСЛИ «НЕТ», ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 16.3. ЕСЛИ «ДА»:

16.2.1 В среднем сколько месяцев в году вы их принимали? Месяцы ____

ТЕПЕРЬ ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 17

16.3 Сколько лет из последних 5 лет вы пользовались назальными стероидами? Годы ____

16.4 В среднем на протяжении скольких месяцев в течение каждого из этих лет вы принимали их? Месяцы ____

17. За последние 5 лет пользовались ли вы когда-либо антигистаминными таблетками, лекарствами, спреями для носа или глазными каплями? НЕТ ДА

ЕСЛИ НЕТ, ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 18

17.1 Сколько вам было лет, когда вы впервые начали принимать эти антигистаминные препараты? Лет ____

17.2 Пользовались ли вы антигистаминными средствами ежегодно на протяжении последних 5 лет? НЕТ ДА

ЕСЛИ «НЕТ», ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 17.3. Если «ДА»:

17.2.1 В среднем сколько месяцев в году вы их принимали? Месяцы ____

ТЕПЕРЬ ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 18

17.3 Сколько лет из последних 5 лет вы пользовались антигистаминными средствами? Годы ____

17.4 В среднем на протяжении скольких месяцев в течение каждого из этих лет вы принимали их? Месяцы ____

18. Отмечали ли вы заложенность носа в течение более 12 недель на протяжении последних 12 месяцев? НЕТ ДА

ЕСЛИ «НЕТ», ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 19. ЕСЛИ «ДА»:

18.1 Сколько вам было лет, когда у вас впервые появился этот симптом? Лет ____

18.2 Как часто у вас возникал этот симптом за последний месяц? Выбрать один ответ

- a) Ни разу
- b) Менее одного раза в неделю
- c) По крайней мере один раз в неделю, но реже, чем один раз в день
- d) Примерно один раз в день
- e) Постоянно

19. Испытывали ли вы боль или давление в области лба, носа или глаз в течение более 12 недель за последние 12 месяцев? НЕТ ДА

Если «НЕТ», ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 20. ЕСЛИ «ДА»:

19.1 Сколько вам было лет, когда впервые появился этот симптом? Лет ____

19.2 Как часто у вас возникал этот симптом за последний месяц? Выбрать один ответ

- a) Ни разу
- b) Менее одного раза в неделю
- c) По крайней мере один раз в неделю, но реже, чем один раз в день
- d) Примерно один раз в день

е) Постоянно

20. Отмечали ли вы выделение обесцвеченной слизи из носа (сопли) или глотки в течение более 12 недель за последние 12 месяцев? НЕТ ДА

ЕСЛИ «НЕТ», ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 21. ЕСЛИ «ДА»:

20.1 Сколько вам было лет, когда у вас впервые появился этот симптом? Лет ____

20.2 Как часто у вас возникал этот симптом за последний месяц? Выбрать один ответ

а) Ни разу

б) Менее одного раза в неделю

с) По крайней мере один раз в неделю, но реже, чем один раз в день

д) Примерно один раз в день

е) Постоянно

21. Отмечали ли вы ухудшение или потерю обоняния в течение более 12 недель за последние 12 месяцев? НЕТ ДА

ЕСЛИ «НЕТ», ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 22. ЕСЛИ «ДА»:

21.1 Сколько вам было лет, когда у вас впервые появился этот симптом? Лет ____

21.2 Как часто у вас возникал этот симптом за последний месяц? Выбрать один ответ

а) Ни разу

б) Менее одного раза в неделю

с) По крайней мере один раз в неделю, но реже, чем один раз в день

д) Примерно один раз в день

е) Постоянно

22. Беспокоило ли вас наличие слизи в глотке в течение более 12 недель за последние 12 месяцев? НЕТ ДА

ЕСЛИ «НЕТ», ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 23. ЕСЛИ «ДА»:

22.1 Сколько вам было лет, когда у вас впервые появился этот симптом? Лет ____

22.2 Как часто у вас возникал этот симптом за последний месяц? Выбрать один ответ

а) Ни разу

б) Менее одного раза в неделю

с) По крайней мере один раз в неделю, но реже, чем один раз в день

д) Примерно один раз в день

е) Постоянно

23. Говорил ли вам когда-либо врач, что у вас хронический синусит или полипы носа? НЕТ ДА

ЕСЛИ «НЕТ», ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 24. ЕСЛИ «ДА»:

23.1 Сколько вам было лет, когда вас впервые появились синусит ИЛИ полипы носа? Лет ____

23.2 Сколько вам было лет, когда у вас впервые диагностировали хронический синусит ИЛИ полипы носа? Лет ____

23.3 С чего начались ваши проблемы с пазухами? Выбрать один ответ

- а) Головная боль или давление в области пазух
- в) Потеря обоняния
- с) Простуда
- д) Частые эпизоды острого синусита
- е) Ни один из перечисленных

23.4 Если у вас астма, как она связана с проблемами в области пазух? Выбрать один ответ

- а) У меня нет астмы
- б) Синусит обычно появляется до обострения астмы
- с) Астма обычно обостряется до ухудшения синусита
- д) Оба состояния возникают после простуды
- е) Ни один из перечисленных

23.5 Если вы употребляете алкоголь, ухудшает ли он синусит? НЕТ ДА Н/П

23.5.1-4 ЕСЛИ «НЕТ» ИЛИ «НЕ ПРИМЕНИМО» (Н/П), ТО ПЕРЕЙТИ К ВОПРОСУ

23.6. ЕСЛИ «ДА», на какие симптомы влияет алкоголь?

23.5.1 Заложенность носа НЕТ ДА

23.5.2 Выделения из носа НЕТ ДА

23.5.3 Подтекание слизи по задней поверхности носа (скопление ее в глотке) НЕТ ДА

23.5.4 Чихание НЕТ ДА

23.6 Проводили ли вам когда-либо операции по поводу проблем с носом/пазухами? НЕТ ДА

23.7 За последние 5 лет принимали ли вы антибиотики по поводу проблем с носом/пазухами? НЕТ ДА

ЕСЛИ «НЕТ», ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 24

23.8 Сколько вам было лет, когда вы впервые начали принимать антибиотики по поводу проблем с носом/пазухами? Лет ____

23.9 Принимали ли вы антибиотики по поводу проблем с носом/пазухами каждый год за последние 5 лет? НЕТ ДА

ЕСЛИ «НЕТ», ПЕРЕЙТИ К ВОПРОСУ 23.10. ЕСЛИ «ДА»:

23.9.1 В среднем сколько месяцев в году вы принимали их? Месяцы ____

ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 24

23.10 Сколько лет из последних 5 лет вы принимали антибиотики по поводу проблем с носом/пазухами? Лет ____

23.11 В среднем сколько месяцев в течение каждого из этих лет вы принимали? Месяцы ____

24. Были ли у вас когда-либо экзема или любая кожная аллергия? НЕТ ДА

ЕСЛИ «НЕТ», ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 25. ЕСЛИ «ДА»:

24.1 Были ли эти проблемы когда-либо связаны с вашей работой? НЕТ ДА

24.2 Какая работа вызвала их ухудшение? _____

24.3 Знаете ли вы, что вызывало проблему на работе? НЕТ ДА

ЕСЛИ «ДА», в чем заключалась проблема? _____

25. Отмечали ли вы когда-либо преходящую зудящую сыпь на протяжении по крайней мере 6 месяцев? НЕТ ДА

ЕСЛИ «НЕТ», ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 26. ЕСЛИ «ДА»:

25.1. Возникала ли у вас эта зудящая сыпь за последние 12 месяцев? НЕТ ДА

ЕСЛИ «НЕТ», ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 26. ЕСЛИ «ДА»:

25.1.1 Появлялась ли эта зудящая сыпь когда-либо в следующих участках кожи:

локтевой сгиб, подколенная ямка, передняя поверхность лодыжек, под
ягодицами или вокруг шеи, ушей или глаз? НЕТ ДА

25.1.2 Появлялись ли эта зудящая сыпь на кистях? НЕТ ДА

26. Возникали ли у вас когда-либо затруднения при дыхании после приема лекарств? НЕТ
ДА

ЕСЛИ «НЕТ», ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 27. ЕСЛИ «ДА»:

26.1 Какие лекарства? _____

26.1.1 _____

26.2.2 _____

27. Возникали ли у вас когда-либо насморк, заложенность носа или чихание после приема
лекарств? НЕТ ДА

Если «НЕТ», ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 28. ЕСЛИ «ДА»:

27.1 Какие лекарства? _____

27.1.1 _____

27.2.2 _____

28. Возникали ли у вас когда-либо крапивница или волдыри после приема лекарств? НЕТ
ДА

ЕСЛИ «НЕТ», ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 29. ЕСЛИ «ДА»:

28.1 Какие лекарства? _____

28.1.1 _____

28.2.2 _____

29. Возникали ли у вас когда-либо заболевания или проблемы после приема определенной пищи или продуктов? НЕТ ДА

ЕСЛИ «ДА», ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 29.1. ЕСЛИ «НЕТ», ТО ВЫ ЗАВЕРШИЛИ ЭТОТ РАЗДЕЛ. ПЕРЕХОДИТЕ К СЛЕДУЮЩЕМУ РАЗДЕЛУ. СПАСИБО

29.1 Возникали ли у вас практически одинаковые заболевания или проблемы после приема этой пищи? НЕТ ДА

ЕСЛИ «ДА», ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 29.1.1. Если «НЕТ», ТО ВЫ ЗАВЕРШИЛИ ЭТОТ РАЗДЕЛ. ПЕРЕХОДИТЕ К СЛЕДУЮЩЕМУ РАЗДЕЛУ. СПАСИБО

29.1.1 Какие пищевые продукты это были? [Назовите до 3]

29.1.1.1 _____

29.1.1.2 _____

29.1.1.3 _____

29.1.2 Проявлялись ли эти заболевания или проблемы следующими симптомами?

29.1.2.1. Зуд, покалывание или отек рта, губ или глотки? НЕТ ДА

29.1.2.2. Сыпь, крапивница или зуд кожи? НЕТ ДА

29.1.2.3. Понос или рвота (при отсутствии пищевого отравления)? НЕТ ДА

29.1.2.4. Выделения или заложенность носа? НЕТ ДА

29.1.2.5. Покраснение глаз, боль в глазах или слезотечение? НЕТ ДА

29.1.2.6. Затрудненное глотание? НЕТ ДА

29.1.2.7. Одышка? НЕТ ДА

29.1.2.8. Скованность в суставах? НЕТ ДА

29.1.2.9. Обморок или головокружение? НЕТ ДА

29.1.2.10. Головная боль? НЕТ ДА

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Сколько лет было вашей матери, когда вы родились? Лет ____

2. Госпитализировали ли вас в возрасте до 2 лет по поводу заболевания легких?
НЕТ ДА

КУРЕНИЕ ВАШИХ РОДИТЕЛЕЙ

3. Ваш отец когда-либо регулярно курил, когда вы были ребенком? НЕТ ДА Не знаю
4. Ваша мать когда-либо регулярно курила, когда вы были ребенком или до вашего рождения?

ЕСЛИ «НЕТ» ИЛИ «НЕ ЗНАЮ», ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 5. Если «ДА»:

4.1 Когда ваша мать была беременна, особенно вами, она: Выбрать один ответ

- a) бросила курить до беременности?
- b) стала меньше курить или бросила во время беременности?
- c) продолжала курить как обычно во время беременности?
- d) не знаю

5. В какой стране вы родились? _____

6. Сколько у вас было или есть братьев? Число _____

ЕСЛИ «НЕТ», ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 7. ЕСЛИ «ОДИН ИЛИ БОЛЕЕ»:

6.1 Сколько у вас старших братьев? Число ____

6.2 Сколько у вас младших братьев? Число ____

6.3 Сколько из ваших братьев когда-либо страдали астмой? Число ____

6.4 Сколько из ваших братьев страдали экземой, кожной аллергией, аллергией со стороны носа или сенной лихорадкой? Число ____

7. Сколько у вас было или есть сестер?

ЕСЛИ «НЕТ», ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 8. ЕСЛИ «ОДНА или БОЛЕЕ»:

7.1 Сколько у вас старших сестер? Число ____

7.2 Сколько у вас младших сестер? Число ____

7.3 Сколько из ваших сестер когда-либо страдали астмой? Число ____

7.4 Сколько из ваших сестер страдали экземой, кожной аллергией, аллергией со стороны носа или сенной лихорадкой? Число ____

8. Ваша мать страдала когда-либо астмой? НЕТ ДА Не знаю

9. Ваша мать страдала когда-либо экземой, кожной аллергией, аллергией со стороны носа или сенной лихорадкой? НЕТ ДА Не знаю

10. Ваш отец страдал когда-либо астмой? НЕТ ДА Не знаю

11. Ваш отец страдал когда-либо экземой, кожной аллергией, аллергией со стороны носа или сенной лихорадкой? НЕТ ДА Не знаю

12. Вы регулярно спали в одной комнате со старшими детьми до возраста 5 лет? НЕТ ДА Не знаю

13. Вы посещали школу или детский сад с старшими детьми до возраста 5 лет? НЕТ ДА Не знаю

14. У вас были серьезные инфекции дыхательных путей до возраста 5 лет? НЕТ ДА
Не знаю
15. Была ли у вас собака в доме? НЕТ ДА Не знаю
- 15.1 В течение первого года жизни
- 15.2 В возрасте от 1 до 4 лет
- 15.3 В возрасте 5-15 лет
16. Была ли у вас кошка в доме? НЕТ ДА Не знаю
- 16.1 В течение первого года жизни
- 16.2 В возрасте от 1 до 4 лет
- 16.3 В возрасте 5-15 лет
17. Как бы вы описали место, в котором вы преимущественно жили в возрасте до 5 лет? Выберите один ответ
- a) Ферма
 - b) Деревня
 - c) Небольшой город
 - d) Пригород
 - e) Центр города

РАБОТА И ОБРАЗОВАНИЕ

18. Вы студент очного обучения? НЕТ ДА

ЕСЛИ «ДА», ТО ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 21. Если «НЕТ»:

18.1. В каком возрасте вы закончили очное обучение?

Теперь я хотел бы задать вам ряд вопросов по поводу вашей работы

18.2 Вы в настоящее время: выбрать один ответ

- 1 Наемный работник (включая военную службу)
- 2 Частный предприниматель
- 3 Безработный, ищущий работу
- 4 Не работаю из-за плохого здоровья
- 5 Домашняя хозяйка
- 6 Студент очного отделения
- 7 Пенсионер
- 8 Другое

18.3 Была ли у вас когда-либо работа в течение более 3 месяцев подряд? НЕТ

ДА

Если «НЕТ», ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 22. Если «ДА»:

18.4 Сколько вам было лет, когда Вы впервые начали работать? Лет ____

18.5 Какой была ваша первая работа? (как можно точнее)

18.6 Считаете ли вы, что аллергия или проблемы с дыханием повлияли на выбор вашей первой работы? НЕТ ДА

18.7 Считаете ли вы, что аллергия или проблемы с дыханием повлияют на выбор вашей будущей работы? НЕТ ДА

18.8 Вы в настоящее время по-прежнему занимаетесь первой работой (как в вопросе 18.4)? НЕТ ДА

ЕСЛИ «ДА», ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 18. Если «НЕТ»:

18.9 Какова ваша нынешняя или самая последняя работа? Укажите, как можно точнее. Если не работаете, укажите. Не работаю _____

18.10 Сколько вам было лет, когда вы начали заниматься этой работой? Лет _____

18.11 В этой работе вы были: выбрать один ответ

а) наемным менеджером?

б) наемным руководителем или контролером?

с) наемным работником, но не менеджером, контролером или руководителем?

д) частным предпринимателем?

19. Вызывало ли у вас пребывание на работе стеснение в груди или приступ удушья? НЕТ ДА

20. Сколько дней вы не работали из-за астмы, одышки или приступов удушья за последние 12 месяцев? Дни _____

21. Была ли когда-либо у вас работа, связанная с воздействием летучих веществ, газов, пыли или дыма? НЕТ ДА

ЕСЛИ «НЕТ», ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 22. ЕСЛИ «ДА»:

21.1 Что это была за работа? Укажите как можно точнее. Если это ваша нынешняя работа, _____ укажите «настоящая работа» _____

22. Возникали ли у вас ситуации дома, на работе или где-либо еще, когда вы подвергались воздействию больших концентраций летучих веществ, газов или дыма? НЕТ ДА

ЕСЛИ «НЕТ», ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 23. ЕСЛИ «ДА»:

22.1 Когда это произошло? Выбрать один ответ

а) менее года назад

в) от 1 до 5 лет назад

с) более 5 лет назад

22.2 Как бы вы описали этот случай? Выберите один ответ

а) пожар или взрыв

б) утечка

с) (смешивание) чистящих веществ

д) другое _____

22.3 Где это произошло? Выберите один ответ

а) дома

б) на работе

с) в другом помещении

д) на открытом воздухе

22.4 Возникали ли у вас симптомы со стороны дыхательных путей в течение 24 ч после этого случая? НЕТ ДА

23. Приходилось ли вам менять или бросать работу, так как она оказывала влияние на ваше дыхание? НЕТ ДА

Если «НЕТ», ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 24. Если «ДА»:

23.1 Что это была за работа? Укажите как можно точнее _____

ОКРУЖАЮЩАЯ СРЕДА

24. Как часто мимо вашего дома проезжают машины? Выберите один ответ

а) более 80 в час

б) от 21 до 80 в час

с) от 5 до 20 в час

д) менее 5 в час

25. Как часто мимо вашего дома проезжают автобусы и грузовики? Выберите один ответ

а) более 20 в час

б) от 4 до 20 в час

с) по крайней мере 1, но менее 4 в час ф менее 1 в час

д) менее 1 в час

КУРЕНИЕ И АЛКОГОЛЬ

26. Вы курили когда-либо в течение одного года? НЕТ ДА

«ДА» означает 20 пачек сигарет ИТИ 360 г табака в течение жизни по крайней мере по одной сигарете в день или одной сигаре в неделю в течение одного года

ЕСЛИ «НЕТ», ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 27. Если «ДА»:

26.1 Сколько вам было лет, когда вы начала курить? Лет _____

26.2 Вы сейчас курите (в течение одного месяца)? НЕТ ДА

26.2.1-4 Сколько вы сейчас в среднем курите?

26.2.1 число сигарет в день _____

26.2.2 число сигарилл в день _____

26.2.3 число сигар в неделю _____

26.2.4 табак для трубки а) унций в неделю _____

b) грамм в неделю _____

26.3 Вы бросили курить или стали меньше курить? НЕТ ДА

ЕСЛИ «НЕТ», ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 26.4. ЕСЛИ «ДА»:

26.3.1 Сколько вам было лет, когда вы бросили или стали меньше курить? Лет _____

26.3.2.1-4 До того, как вы бросили или стали меньше курить, сколько вы в среднем курили?

26.3.1 число сигарет в день _____

26.3.2 число сигарилл в день _____

26.3.3 число сигар в неделю _____

26.3.4 табак для трубки а) унций в неделю _____

b) грамм в неделю _____

26.4 Вы вдыхаете или вдыхали дым? НЕТ ДА

27. Подвергались вы регулярно воздействию табачного дыма за последние 12 месяцев? Регулярно означает большую часть дней или ночей. НЕТ ДА

ЕСЛИ «НЕТ», ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 28, ЕСЛИ «ДА»:

27.1 Не считая вас, сколько людей в вашем доме регулярно курят? Число _____

27.2 Люди регулярно курят в комнате, где вы работаете? НЕТ ДА

27.3 Сколько часов в день вы подвергаетесь воздействию табачного дыма, когда курят другие люди? Пожалуйста, предоставьте дополнительную информацию. Часы _____

27.4 В среднем сколько часов в день вы подвергаетесь воздействию табачного дыма, когда другие люди курят:

a) дома. Число _____

b) на работе. Число _____

c) в барах, ресторанах, кино или других сходных местах. Число _____

d) в любых местах. Число _____

28. Сколько доз алкоголя вы выпиваете в день/неделю? одна доза = бутылка пива (250 мл), стакан красного или белого вина (120 мл) или одна рюмка крепкого спиртного напитка (40 мл). Выбрать один ответ

- a) никогда
- b) менее одного раза в неделю
- c) по крайней мере один раз в неделю, но не каждый день
- d) 1-3 дозы в день
- f) более 5 доз в день

ЛЕКАРСТВА

29. Принимали ли вы ингаляционные (не для носа) препараты для улучшения дыхания за последние 12 месяцев? НЕТ ДА

ЕСЛИ «НЕТ», ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 30. Если «ДА»:

Какие препараты вы принимали за последние 12 месяцев?

ИНТЕРВЬЮЕР ДОЛЖЕН КОДИРОВАТЬ ПО СЛЕДУЮЩИМ КАТЕГОРИЯМ

29.1 коротко действующий агонист бета-2-рецепторов в ингаляциях. НЕТ ДА

29.1.1 Если принимали, то сколько ингаляций в день за последнюю неделю?

Число ____

29.2 длительно действующий агонист бета-2-рецепторов в ингаляциях. НЕТ ДА

29.2.1 Если принимали, то сколько ингаляций в день за последнюю неделю?

Число ____

29.2.2 Это была комбинация со стероидами? НЕТ ДА

ЕСЛИ «ДА», ТО ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 29.3.2

29.3 ингаляционные стероиды ДОЗА:_____ НЕТ ДА

(если комбинация бета-2-агониста и стероида, то укажите дозу ингаляционного стероида)

29.3.1 Если принимали, то сколько ингаляций в день за последнюю неделю?

Число ____

29.3.2 Если принимали, то какой_____

29.4 антимускариновые ингаляторы НЕТ ДА

29.4.1 Если принимали, то сколько ингаляций в день за последнюю неделю?

Число ____

30. Принимали ли вы какие-либо капсулы, таблетки или лекарства, помимо ингаляторов, для улучшения дыхания за последние 12 месяцев? НЕТ ДА

ЕСЛИ «НЕТ», ТО ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 31. ЕСЛИ «ДА»

Что вы принимали за последние 12 месяцев

ИНТЕРВЬЮЕР ДОЛЖЕН КОДИРОВАТЬ ПО СЛЕДУЮЩИМ КАТЕГОРИЯМ

30.1. метилксантины для приема внутрь НЕТ ДА

30.2. стероиды для приема внутрь НЕТ ДА

Если принимали, то как вы принимали эти препараты за последние 12 месяцев

а) более или менее постоянно

б) более 2 коротких курсов за последние 12 месяцев

с) более короткого курса за последние 12 месяцев

д) один короткий курс за последние 12 месяцев

30.3. антагонисты лейкотриенов для приема внутрь НЕТ ДА

31. За последние 5 лет принимали ли вы когда-либо ингаляционные стероиды? НЕТ
ДА

ЕСЛИ «НЕТ», ТО ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 32

31.1 Сколько вам было лет, когда вы впервые начали принимать ингаляционные стероиды? Лет ____

31.2 Принимали ли вы ингаляционные стероиды каждый год за последние 5 лет?
НЕТ ДА

ЕСЛИ «НЕТ», ТО ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 31.3. ЕСЛИ ДА:

31.2.1. В среднем сколько месяцев в году вы принимали эти препараты?
Месяцы ____

ТЕПЕРЬ ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 32

31.3 Сколько из последних 5 лет вы принимали ингаляционные стероиды? Лет ____

31.3 В среднем сколько месяцев в течение каждого из этих лет вы принимали?
Месяцы ____

МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ

32. Проводилась ли вам вакцинация от аллергии за последние 5 лет? НЕТ ДА Не
знаю

ЕСЛИ «НЕТ» ИЛИ «НЕ ЗНАЮ», ТО ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 33, ЕСЛИ ДА:

32.1 Проводилась ли вам вакцинация от аллергии за последние 12 месяцев? НЕТ
ДА

33. За последние 5 лет посещали ли вы приемное отделение больницы в связи с
нарушением дыхания? НЕТ ДА

ЕСЛИ «НЕТ», ТО ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 34, ЕСЛИ ДА:

33.1 Посещали ли вы приемное отделение больницы в связи с нарушением дыхания за последние 12 месяцев? НЕТ ДА

ЕСЛИ «НЕТ», ТО ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 34. ЕСЛИ ДА

33.1.1 Это было связано с астмой, одышкой или приступом удушья? НЕТ ДА

33.1.2 Сколько раз за последние 12 месяцев? Число _____

34. Сколько дней вы провели в больнице по поводу любого из следующих состояний за последние 5 лет? Число дней

- a) астма
- b) легочная инфекция
- c) ХОБЛ
- d) синусит
- e) другое

34.1 Провели ли вы одну ночь в больнице за последние 12 месяцев? НЕТ ДА

35. За последние 5 лет осматривал ли вас врач по поводу нарушения дыхания НЕТ или одышки? НЕТ ДА

ЕСЛИ «НЕТ», ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 36. ЕСЛИ «ДА»

35.13а последние 5 лет осматривал ли вас врач общей практики по поводу нарушения дыхания или одышки? НЕТ ДА

ЕСЛИ «НЕТ», ПЕРЕЙДИТЕ К ВОПРОСУ 35.2. ЕСЛИ «ДА»

35.1.1 Сколько раз? Число _____

35.2 Осматривал ли вас специалист (пульмонолог, аллерголог, терапевт, ЛОР-врач) по поводу нарушения дыхания или одышки за последние 12 месяцев? НЕТ ДА

35.2.1 Сколько раз? Число _____

36. Пол: М Ж

37. Дата рождения день месяц год

ТИП ИНТЕРВЬЮ. Выбрать один ответ

- a) Прямое интервью в центре
- b) Прямое интервью дома
- c) По телефону
- d) Заполнено самостоятельно

КОНЕЦ

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Дневник симптомов

ФИО _____

Возраст _____

Симптомы/Дни - дата	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Зуд																															
Чихание																															
Насморк																															
Заложенность носа																															
Зуд/Красные глаза																															
Слезотечение																															

Оцените симптомы в баллах от 0 до 3

0 баллов - Отсутствуют

1 балл - Слабые (признак/симптом присутствует, но минимален; легко переносится)

2 балла - Умеренные (среднетяжелый признак/симптом, который беспокоит, терпимый)

3 балла - Тяжелые (признак/симптом, который трудно терпеть; ухудшает качество жизни и/или сон)

Лекарственные препараты */дни- дата	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Капли в глаза																															
<u>Спрей</u> в нос																															
Системные антигистаминные препараты																															
<u>Антилейкотриеновые</u> (монтелукаст)																															
Ингаляционные препараты базисной терапии астмы																															
Симптоматические препараты терапии астмы (<u>вентоллин</u> , <u>беродуал</u>)																															

* отметьте «+» в графе дни, если препарат применялся, укажите препарат и дозировку

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

№	Вопрос	Данные	Примечания
1	ФИО* (ребенка)		
2	Дата рождения: день, месяц, год		
3	Вес ребенка, кг		
4	Рост ребенка, см		
5	Диагностировано ли у вашего ребенка одно или несколько из указанных ниже заболеваний:		
	Бронхиальная астма	Нет Затрудняюсь ответить Да	0 1 2
	Атопический дерматит	Нет Затрудняюсь ответить Да	0 1 2
	Аллергический ринит (круглогодичные проявления)	Нет Затрудняюсь ответить Да	0 1 2
	Аллергический ринит (сезонные проявления - поллиноз)	Нет Затрудняюсь ответить Да	0 1 2
	Пищевая аллергия	Нет Затрудняюсь ответить Да	0 1 2
6	Степень тяжести бронхиальной астмы (если установлена)		
	легкая	Нет Да	0 1
	среднетяжелая	Нет Да	0 1
	тяжелая	Нет Да	0 1
7	Получает ли ваш ребенок в настоящее время какую-либо терапию по поводу бронхиальной астмы и/или аллергического ринита	Нет Да	0 1
	Если да, то какие из нижеперечисленных препаратов:		
	Антилейкотриеновый препарат (например, сингуляр, монтелар, синглон)	Нет Да	0 1
	Ингаляционные глюкокортикостероиды (например, фликсотид, пульмикорт, беклометазон)	Нет Да	0 1
	Ингаляционные глюкокортикостероиды в комбинации с бронхолитиками (например серетид, симбикорт)	Нет Да	0 1

Омализумаб (Ксолар)	Нет Да	0 1
Какая аллергия отмечается у вашего ребенка?		
на лекарства	Нет Да	0 1
на продукты	Нет Да	0 1
на пыльцу растений	Нет Да	0 1
на домашнюю, библиотечную пыль	Нет Да	0 1
на животных	Нет Да	0 1
Иная		
Есть ли у ребенка хронические сопутствующие заболевания?	Нет Да	0 1
Если да, то какое (указать):		
Получает ли ребенок терапию по поводу сопутствующих заболеваний?	Нет Да	0 1
Если да, то какую (указать):		
Вакцинальный статус:		
Вакцинирован ли ваш ребенок	Нет Да	0 1
По Национальному календарю профилактических прививок	Нет Да	0 1
По индивидуальному графику	Нет Да	0 1
Против туберкулеза (БЦЖ)	Нет Да	0 1
Вакцинировался ли ваш ребенок в 2018-2019 гг против:		
гриппа	Нет Да	0 1
пневмококковой инфекции	Нет Да	0 1
полиомиелита	Нет Да	0 1
Боле л ли ваш ребенок ОРЗ в период с августа 2019 г. по настоящее время	Нет Да	0 1
Если да, то указать мес и год		
Если да, то указать мес и год		

Омализумаб (Ксолар)	Нет Да	0 1
Какая аллергия отмечается у вашего ребенка?		
на лекарства	Нет Да	0 1
на продукты	Нет Да	0 1
на пыльцу растений	Нет Да	0 1
на домашнюю, библиотечную пыль	Нет Да	0 1
на животных	Нет Да	0 1
Иная		
Есть ли у ребенка хронические сопутствующие заболевания?	Нет Да	0 1
Если да, то какое (указать):		
Получает ли ребенок терапию по поводу сопутствующих заболеваний?	Нет Да	0 1
Если да, то какую (указать):		
Вакцинальный статус:		
Вакцинирован ли ваш ребенок	Нет Да	0 1
По Национальному календарю профилактических прививок	Нет Да	0 1
По индивидуальному графику	Нет Да	0 1
Против туберкулеза (БЦЖ)	Нет Да	0 1
Вакцинировался ли ваш ребенок в 2018-2019 гг против:		
гриппа	Нет Да	0 1
пневмококковой инфекции	Нет Да	0 1
полиомиелита	Нет Да	0 1
Болеет ли ваш ребенок ОРЗ в период с августа 2019 г. по настоящее время	Нет Да	0 1
Если да, то указать мес и год		
Если да, то указать мес и год		

13	Сопровождалось ли заболевание подъемом температуры? Если да, то до каких цифр?	36° – 37°	0
		37° – 38°	1
		38° - 39°	2
		Выше 39°	3
14	Какие еще проявления болезни отмечались:		
	кашель	Нет Да	0 1
	приступы удушья	Нет Да	0 1
	симптомы ринита (насморк, заложенность носа, отделяемое из носа)	Нет Да	0 1
	потеря обоняния и вкуса	Нет Да	0 1
	расстройства ЖКТ (боли в животе, тошнота, рвота, понос)	Нет Да	0 1
	высыпания на коже	Нет Да	0 1
	головная боль	Нет Да	0 1
	боли в мышцах	Нет Да	0 1
	слабость	Нет Да	0 1
	потливость	Нет Да	0 1
	15	Выявлялся ли у кого-то из членов семьи положительный тест на SARS-CoV-2 (COVID-19)?	Нет Затрудняюсь ответить Да
16	Контактировал ли ребенок с больным новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19)?	Нет Затрудняюсь ответить Да	0 1 2
17	Посещал ли ребенок страны с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией по SARS-CoV-2 (COVID-19)	Нет Затрудняюсь ответить Да	0 1 2
18	Курит ли кто-то в семье?	Нет Да	0 1
19	За последние 4 недели требовались ли ребенку ингаляции бронхолитиков (вентолина, сальбутамола, беродуала) для купирования приступа астмы/затрудненного дыхания?	Нет Да	0 1
	Если да, то как часто?		
	1 – 3 раза	Нет Да	0 1
	Потребность в ингаляциях каждую неделю	Нет Да	0 1
	Потребность в ингаляциях каждый день	Нет Да	0 1
20	В случае, если ваш ребенок получает постоянную базисную терапию бронхиальной	Нет Да	0 1

Несколько раз в месяц	Нет Да	0 1
Несколько раз в неделю	Нет Да	0 1

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

1. Возраст (лет): _____
2. Пол: ☐ женский ☐ мужской
3. Вес (кг): _____ (дата: _____)
4. Рост (см): _____
5. В среднем как много сигарет (сигар, трубок, и т.д.) в день курят у вас дома:
_____ сигарет/день
6. Была ли у ребёнка диагностирована астма? Да ☐ Нет ☐ Неизвестно ☐
7. Был ли диагностирован аллергический ринит? Да ☐ Нет ☐ Неизвестно ☐
8. Была ли диагностирована пищевая аллергия? Да ☐ Нет ☐ Неизвестно ☐
9. Была ли диагностирована клинически значимая IgE сенсibilизация?
Да ☐ Нет ☐ Неизвестно ☐
Если да, уточните сезон: осень ☐ зима ☐ весна ☐ лето ☐ круглый год ☐
10. Было ли диагностировано любое другое хроническое заболевание?
Да ☐ Нет ☐ Неизвестно ☐ Если да, пожалуйста, уточните _____

ОБЩАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ

11. Количество событий за 2019 (целый год) и с начала пандемии до настоящего времени

	2019 (целый год)	С начала пандемии до настоящего времени
Инфекции верхних дыхательных путей, простуды		
Инфекции нижних дыхательных путей (бронхит, пневмония)		
Эпизоды лихорадки		
Неотложные визиты к врачу по любой проблеме со здоровьем		
Госпитализации из-за любой проблемы со здоровьем		

12. Был ли ребёнок вакцинирован от гриппа в последний год? Да ☐ Нет ☐ Неизвестно ☐

Если у ребёнка был/подозревается/диагностирован COVID, пожалуйста, опишите:

Любые другие комментарии:

ИНФОРМАЦИЯ ПРО АСТМУ

1. Тяжесть астмы:

Интермиттирующая ☐ Лёгкая персистирующая ☐ Среднетяжёлая ☐ Тяжёлая ☐

	2019* (дата(ы) контроля: _____)	Текущий период
16. Степень терапии (1-5), в соответствии с GINA 2020		

17. Контроль над астмой

а. Пожалуйста, уточните вид используемого теста (ACT, ACQ, и т.д.): _

Пожалуйста, уточните количество баллов в тесте по конкретным периодам

	2019* (дата(ы) контроля: _____)	Текущий период
Баллы		

18. Функция лёгких (если доступна)

	2019* (дата(ы) контроля: _____)	Текущий период
ПСВ		
ОФВ1 (% до бронхолитика)		
ОФВ1 (% после бронхолитика)		

19. Число случаев, связанных с астмой

	2019 (целый год)	С начала пандемии до настоящего времени
Эпизоды, для которых требовалась дополнительная терапия (частые ингаляции бронхолитика ИЛИ повышение дозы ингаляционных глюкокортикоидов ИЛИ добавление оральных глюкокортикоидов ИЛИ монтелукаста)		
Обострения (необходимость приёма оральных глюкокортикоидов ≥ 48 часов ИЛИ неотложный визит ИЛИ госпитализация)		
Госпитализации		

20. В последний месяц, ребёнок принимал рекомендованную базисную терапию астмы? Всегда ☐ Иногда не принимал ☐ Часто не принимал ☐ Не принимал ☐

21. Сколько раз ребёнок пропустил приём препаратов базисной терапии?

_____(раз)

22. Оценка врача/медсестры по приверженности

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Недостаточная приверженность					Полная приверженность				

ПРИЛОЖЕНИЕ Е

Онлайн-вопросник с использованием Google-формы для основной группы:

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSc1MTA_n_uGez1RFeyzmismoGLado8gDBNZmzw-aAstfSBVmg/viewform

COVID-19. Болел ли ваш ребенок COVID-19?

1. Фамилия
2. Болел ли ваш ребенок COVID-19?
Да/Нет
3. Был ли подтвержден COVID-19 методом ПЦР?
Да/Нет
4. Выявлены ли антитела к SARS-CoV-2 (коронавирусной инфекции)?
Да / Нет — далее опрос закончен / Не проверяли
5. Дата заболевания
6. Длительность заболевания
7. Какое было течение болезни?
Легкое/Среднее/Тяжелое
8. Была ли госпитализация?
Да/Нет
9. Пропадало ли обоняние?
Да/Нет
10. Была ли повышенная температура тела и ее максимальное значение?
11. Использовали ли пульсоксиметр (насыщение крови кислородом), если да — какие были показатели?
12. Было ли обострение бронхиальной астмы во время болезни?
Да/Нет
13. Получал ли ребенок базисную терапию астмы во время болезни?
Да/Нет
14. Применяли ли препараты скорой помощи (сальбутамол, Вентолин, Беродуал), если да — как долго?

Онлайн-вопросник с использованием Google-формы для контрольной группы:

<https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLScJgJVj4V7RPPPIQwreaIX0FeOjBPqxpyH38J-cuzvmBtxiuA/viewform>

COVID-19. Болел ли ваш ребенок COVID-19?

1. Фамилия
2. Болел ли ваш ребенок COVID-19?
Да/Нет
3. Был ли подтвержден COVID-19 методом ПЦР?
Да/Нет
4. Выявлены ли антитела к SARS-CoV-2 (коронавирусной инфекции)?

Да / Нет — далее опрос закончен / Не проверяли

5. Дата заболевания
6. Длительность заболевания
7. Какое было течение болезни?
Легкое/Среднее/Тяжелое
8. Была ли госпитализация?
Да/Нет
9. Пропадало ли обоняние?
Да/Нет
10. Была ли повышенная температура тела и ее максимальное значение?
11. Использовали ли пульсоксиметр (насыщение крови кислородом), если да — какие были показатели?