

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

НАВРУЗОВА Ш. И.

**ОСОБЕННОСТИ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В
УСЛОВИЯХ ЖАРКОГО КЛИМАТА**



**Государственное научное издательство
«Узбекистон миллий энциклопедияси»
Ташкент-2013**

НАВРУЗОВА Ш. И.

**ОСОБЕННОСТИ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В
УСЛОВИЯХ ЖАРКОГО КЛИМАТА
(монография)**

Рецензенты:

1. **Облокулов А.Р.**- д.м.н., Зав.кафедрой «Инфекционных болезней, фтизиатрии и кож-венерических болезней» БухМИ
2. **Мусаходжаева Д.А.**- д.б.н., зав лабораторией института иммунологии АН РУз.
3. **Амонов Р.А.**- к.м.н., доцент кафедры детских болезней с неонатологией БухМИ

Данная монография посвящена наиболее актуальным проблемам аллергологии в тесной связи с иммунологией, иммуно-генетическим особенностям аллергии у детей, проживающих в условиях жаркого климата.

На страницах данной монографии представлены авторские работы, материалы научных исследований, основанные на собственные научные исследования, проведенные на уровне современных достижений отечественной и зарубежной медицины.

Монография предназначена для врачей общей практики, практических врачей иммунологов, аллергологов, оториноларингологов, а также может быть полезна для студентов лечебного, медико-педагогического и стоматологического факультетов медицинских ВУЗов.

Научные данные по установлению значений региональных аллергенов в комплексе с другими клиничко-лабораторными и инструментальными методами повышают качество специфической диагностики аллергии. Читатели, а также практические врачи аллергологи и иммунологи могут ознакомиться и изучать данные по определению генетической предрасположенности к аллергическому риниту у детей, что способствует раннему выявлению детей группы высокого риска и требует своевременного проведения мер по первичной профилактики. Рекомендации по иммунологическому исследованию больных детей с аллергией служат основой для выявления нарушений иммунного статуса, что определяет прогноз и течение аллергических заболеваний у детей.

СОДЕРЖАНИЕ

ГЛАВА I. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ

АЛЛЕРГИИ В ПЕДИАТРИИ	7
1.1. Актуальные аспекты проблемы региональной аллергопатологии	7
1.2. Климат Бухары и его особенности	16
1.3. Климато - географические и экологические условия как региональные факторы, влияющие на формирование аллергических заболеваний	18
1.4. Современные аспекты этиологии, патогенеза и диагностики региональной аллергопатологии у детей	27
Понятие об аллергии	27
Классификация аллергических реакций	28
Организация аллергического ответа I типа	32
Аллергены	33
Аллергические антитела. Иммуноглобулин E (Ig E)	34
Ложные аллергические реакции	35
Гистаминовая псевдоаллергическая реакция	37
1.5. Иммуногенетические аспекты этиологии и патогенеза аллергических заболеваний	40
Аллергия как системный процесс	50
1.6. Современные методы лечения аллергических заболеваний у детей	51
ГЛАВА II. ОСОБЕННОСТИ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ – ШКОЛЬНИКОВ...	54
2.1. Частота и клинические формы проявления аллергии у детей ...	55
2.2. Причины сенсibilизации	57
2.3. Клинические особенности течения аллергии у детей	64

2.4 Специфическая диагностика71
ГЛАВА III. ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ЖАРКОГО КЛИМАТА	
.....	73
3.1. Иммунологическая характеристика групп детей с различными аллергическими заболеваниями, проживающих в условиях жаркого климата	74
3.2. Маркеры HLA при аллергическом рините у детей, проживающих в условиях жаркого климата.....	93
3.3. Особенности взаимосвязи HLA –антигенов в зависимости от сенсibilизации больных аллергическим ринитом к различным пыльцевым аллергенам.....	103
3.4. HLA – фенотипические особенности, сочетающиеся с клиническим разнообразием проявления аллергического ринита	107
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	109

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

АБА	-	Атопическая бронхиальная астма
АР	-	Аллергический ринит
АРС	-	Аллергический риносинусит
АД	-	Атопический дерматит
БА	-	Бронхиальная астма
ВОЗ	-	Всемирная организация здравоохранения
ДО	-	Дыхательный объем
ГРБ	-	Гиперреактивность бронхов
ЖБАЛ	-	Жидкость бронхоальвеолярного лаважа
GINA	-	Global Initiative for Asthma - Бронхиальная астма глобальная стратегия
ЖЕЛ	-	Жизненная емкость легких
ИА	-	Инсектная аллергия
ИКК	-	Иммунокомпетентные клетки
ИКС	-	Ингаляционные кортикостероиды
ИЛ	-	Интерлейкины
ИФН	-	Интерферон
ИФ	-	Индекс фагоцитоза
ISAAC	-	International Study of Asthma and Allergies in Childhood (Международное исследование астмы и аллергии у детей)
IgE	-	Иммуноглобулин E
IgA	-	Иммуноглобулин A
IgM	-	Иммуноглобулин M
IgG	-	Иммуноглобулин G
КС	-	Кортикостероиды
КСП	-	Кожная скарификационная проба
ЛА	-	Лекарственная аллергия

МВЛ	-	Максимальная вентиляция легких
МОД	-	Минутный объем дыхания
НЭАСИ	-	Непрямая эндолимфатическая аллергенспецифическая иммунотерапия
НГРБ	-	Неспецифическая гиперреактивность бронхов
НДТК	-	Непрямая дегрануляция тучных клеток
ОФВ1	-	Объем форсированного выдоха за первую секунду
ПцА	-	Пыльцевые аллергены
ПК20	-	Пороговая концентрация гистамина, вызывающая 20% -ное снижение ОФВ1
ПщА	-	Пищевые аллергены
ПНТ	-	Провокационный назальный тест
PNU	-	Protein nitrogen unit (Единица белкового азота)
СВА	-	Специфическая вакцинация (терапия) аллергенами
CD3+	-	Т-лимфоциты
CD4+	-	Т-хелперы/индукторы
CD8+	-	Т-супрессоры/цитотоксические лимфоциты
CD20+	-	В-лимфоциты
СИТ	-	Специфическая иммунотерапия
СФ	-	Сила фагоцитоза
ЧД	-	Частота дыхания
ФАН	-	Фагоцитарная активность нейтрофилов
ФАТ	-	Фактор активации тромбоцитов
ФЖЕЛ	-	Формированная жизненная емкость легких
ФНО	-	Фактор некроза опухоли
ЦИК	-	Циркулирующие иммунные комплексы
ЭЖ	-	Экстрагирующая жидкость.

ГЛАВА I.

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ АЛЛЕРГИИ В ПЕДИАТРИИ

1.1 Актуальные аспекты проблемы региональной аллергопатологии

Охрана материнства и детства является приоритетным направлением медицинской науки и практического здравоохранения Узбекистана [1,3]. Предпринимаются конкретные меры, направленные на укрепление здоровья подрастающего поколения и снижения материнской и детской смертности [30]. Однако немало факторов, мешающих снижению заболеваемости детского населения. Среди них важное значение имеет рост аллергии [20,21].

Актуальность проблемы аллергии в патологии детей объясняется многими фактами. Учитывая ежегодный рост аллергопатологии, регистрируемый повсеместно (до 40% больных аллергией в популяции, каждый третий житель планеты страдает аллергическим ринитом и каждый десятый - бронхиальной астмой), можно говорить об эпидемии аллергии, которая охватила большинство стран мира в конце прошлого века и имеет тенденцию к росту в XXI-м веке [21, 26,30,36].

Как показали исследования за последние 30 лет, распространенность аллергических заболеваний повсеместно каждые 10 лет удваивается. По данным ВОЗ, в настоящее время около 5% взрослого населения и 15% детского страдают аллергическими заболеваниями [21,85,126,128].

По данным эпидемиологических исследований, выполненных в Российской Федерации и других странах, аллергическими реакциями и заболеваниями страдает от 25% до 30% детского населения. За последние 10 лет произошло удвоение показателей распространенности аллергических болезней у детей [27].

Частота аллергии на 1000 детского населения составляет в : Армении- 35,0-95,0, Татарстане-81,0-130,0, Азербайджане- 40,9, Белоруссии-36,0-92,0,

Казани-250,0, Москве-115,9-145,5, разных регионах России-54,8-397,0 [27, 85, 164].

Аллергические заболевания встречаются также часто и в Узбекистане и имеют тенденцию роста [43,170,171,172]. Так, если 20 лет тому назад частота аллергии на 1000 детского населения гор. Нукуса составляла 36,5, а в 1999 г.- она достигла 233,2, то есть увеличилась в 6 раз [63], что согласуется с данными А.А.Назарова [126,127,128], свидетельствующими о росте бронхиальной астмы в Узбекистане, за последние годы, в 25 раз.

Отмечаются региональные особенности эпидемиологии инсектной, лекарственной аллергии и поллинозов у детей школьного возраста. Интенсивные показатели этих клинических форм аллергии у детей, проживающих в условиях большого города, колеблются от $10,4 \pm 1,8$ до $28,2 \pm 3,0$ [65,112].

К наиболее распространенным аллергическим заболеваниям относится бронхиальная астма, которая занимает первое место в структуре аллергических заболеваний. Полагают, что бронхиальной астмой страдает более 300 млн. населения планеты [48,49,69].

В странах СНГ заболеваемость бронхиальной астмой находится в пределах от 2 до 30,5, а в России - от 2 до 18% [41,47,67,87,160].

Её частота среди детей некоторых стран Латинской Америки (Бразилия, Перу, Чили, Уругвай) находится в широких пределах от 2,7 до 32,1% и, в значительной степени, зависит от влияния различных региональных экзогенных (внешняя среда) и эндогенных (наследственное предрасположение, возраст) факторов [69,165]. Так, например, установлено, что среди детей-школьников 6-ти летнего возраста частота бронхиальной астмы больше (14,5%), чем среди детей 11-ти летнего возраста (9,9%) [19].

Учащение случаев аллергии с более тяжелым клиническим течением, нередко заканчиваются летальным исходом. Рост смерти детей и лиц молодого возраста от бронхиальной астмы отмечены в странах Европы и Америки, где частота смерти детей при бронхиальной астме достигает 0,23-

0,9 на 100000 детского населения [69, 99]. По данным Д.С.Коростовцева и др. [89,90] за последние 24 года смертность детей от бронхиальной астмы на 100000 детского населения в возрасте до 15 лет увеличилась с 0,075 до 0,2, то есть более чем в 2 раза. По данным ВОЗ во многих странах мира смертность от бронхиальной астмы значительно превышает смертности от болезней сердца, онкологических, туберкулеза и ревматизма [36,48].

По результатам эпидемиологических исследований, поллинозом страдают около 10% детей и 20-30% взрослого населения [6,72,73]. Наиболее высокая распространенность поллиноза отмечается в средней и южной полосе России и в структуре аллергопатологии составляет от 5 до 25%, этому способствует мягкий климат в этих регионах Российской Федерации и пышная растительность [84, 120,121,133, 147].

Частота поллинозов на 1000 человек населения составляет: в США-192 случая, в Англии- 10-32, Испании и Швейцарии - 10-30, Югославии -10-48, Люксембурге-7,9, Италии-2,3, в Грузии -0,35-0,82, Ростовской области-0,23-6,8, в Саратовской области - 1,78, в Краснодарском крае - 1,46, в Северной Осетии - в 1,76 [69, 84, 152].

В Прибалтике основной причиной развития поллиноза является пыльца злаков и некоторых деревьев и встречается в 0,5 -1,5 случаев на 1000 населения [85].

Частота аллергического ринита в некоторых городах Российской Федерации колеблется от 12,7% до 24%. Аналогичная картина отмечается и в отношении атопического дерматита, частота которого среди детей достигает 10-15% [2, 35, 86, 96,106].

В Узбекистане поллиноз в структуре аллергических заболеваний составляет от 19 до 25% [72,73,126,127,131,167]. В течение последних лет (1991-2000гг) были изучены 19 аллергенов, характерных для региона Узбекистана, в том числе растительного происхождения-9 (пыльца айлантуса, чинары, грецкого ореха, лебеды, Полины, мари, хлопчатника, кенафа и листьев табака), инсектных-5 (комары, зерновая моль, бабочки

тутового шелкопряда, минроклещи домашней пыли *D. Pteronyssinus*, *D. Farinae*), эпидермальных - 4 (шерсть овцы, козы, кошки и собаки), бытовые - 1 (домашняя пыль). Частота положительных реакций зависела от вида исследуемого аллергена и реактивности организма больных и находилась в пределах от 60% до 80% [167,168].

Распространенность лекарственной аллергии находится в пределах 1-30% и зависит от вида лекарственного препарата и индивидуальной реактивности организма человека [100,129].

Выявляется прямая корреляционная зависимость между степенью загрязнения атмосферного воздуха химическими веществами и показателями распространенности бронхиальной астмы и атопического дерматита [7,8,9,11,13,28,48].

Реже аллергические заболевания выявляются среди сельских детей. Весьма распространенной патологией среди детей являются поллинозы, возникновение которых чаще регистрируется среди сельских детей по сравнению городскими [120].

Однако за последние годы наметилась тенденция к росту распространенности поллинозов среди городских детей, коррелирующий с ростом загрязнения воздушной среды побочными химическими продуктами автомобильного транспорта [42, 44].

Все более актуальной становится проблема влияния загрязнителей окружающей среды на аллергенность и химический состав пыльцы растений. Пыльца сорбирует на своей поверхности различные химические вещества, изменяющие ее химический состав, что диктует необходимость создания специальных, экологически чистых районов для выращивания растений с целью получения сырья для приготовления аллергенов [171].

Сенсибилизация к пыльцевым аллергенам является причинно значимой в развитии аллергического процесса у 20% детей с аллергическими заболеваниями, при этом отмечается возрастание роли пыльцевой сенсибилизации в формировании аллергической патологии с увеличением

возраста детей [12, 17, 20, 22]. По результатам эпидемиологических исследований, аллергическим ринитом (АР) страдает около 20% населения всех возрастных групп. Распространение АР в большинстве стран Европы колеблется от 10 до 32% [10, 173], в Великобритании - 30%, в Швеции - 28%, в Новой Зеландии и Австралии - 40%, в Южной Африке - 17%, в России - 25% [34, 45, 46, 61, 62, 68, 95, 103].

В США с симптомами АР ежегодно обращаются более 35 миллионов жителей. Прямые затраты на лечение АР составляют около 3,5 млрд. долларов США в год [168].

Частота симптомов АР в разных популяциях варьирует от 0,8 до 39,7% [249]. Полагают, что АР страдает 10-25% населения [102, 110, 123].

По данным исследования ISAAC, среди симптомов аллергических заболеваний у детей Московского региона в возрасте 13-14 лет преобладали признаки аллергического ринита, распространенность которых прямо пропорционально зависела от экологической ситуации в регионе (чем хуже характеристика экологии, тем выше распространенность аллергического ринита) и колебалась от 5,72% до 17,9% в популяции [23, 25, 106, 114, 143, 155, 161, 163, 164].

В США 80% детей с бронхиальной астмой страдают АР, а у 38% детей с АР диагностируют бронхиальную астму [142, 146, 148].

В Ташкенте среди школьников широко распространен аллергический ринит, частота которого достигает 35% по данным первого этапа исследований и 15,3% по данным второго [58]. Отмечается тесная взаимосвязь АР и бронхиальной астмы: у 44,8% детей страдающих АР выявляются симптомы бронхиальной астмы [54, 79, 121, 122, 167].

Среди детей, проживающих в Фергане, распространенность бронхиальной астмы, которая сочетается с симптомами аллергического риносинусита, составляет $23,7 \pm 6,0$ на 1000 детского населения [18,72,168].

В структуре детской аллергической заболеваемости значителен удельный вес острых аллергических состояний, существенно влияние

развившейся аллергии на течение других заболеваний инфекционного и неинфекционного происхождения. Многие болезни не аллергического происхождения возникают и развиваются на фоне аллергии или осложняются ею. В таких случаях клиническая картина основного заболевания искажается, а течение болезни ухудшается. При этом врачи нередко вынуждены сначала избавить больного ребенка от аллергии и затем сосредоточить свое внимание на лечение основного заболевания [39, 53, 72, 73, 81, 166].

Симптомы острых аллергических заболеваний (ОАЗ) среди населения встречаются часто. Установлено, что 20-30% населения земного шара в течение жизни перенесли те или иные острые аллергические реакции. Кроме того, подсчитано, что каждые 10 лет частота ОАЗ увеличивается в 2-3 раза. Не будет преувеличением, если сказать, что распространенность симптомов аллергии во всем мире носит эпидемический характер [23, 24, 44, 157].

По данным Национального научно-практического общества скорой медицинской помощи, за последние 3 года число вызовов по поводу острых аллергических заболеваний в целом по РФ возросло на 18%, а в Москве - на 36% [104, 105]. При этом их частота в разных регионах составляет от 1 до 5% всех случаев выездов бригад скорой медицинской помощи [23, 77, 114].

В структуре вызовов скорой медицинской помощи г.Ташкента острые аллергические реакции у детей составляют 13,7% от общего числа вызовов, на 1000 детского населения приходится 9,2, а частота госпитализации-13%. В этиологии ОАС преобладают лекарственные (32,4%) и пищевые (22,2%) аллергены, а патогенез обусловлен механизмами аллергии 1 типа [80].

Частота обращаемости детей в СМП Бухары по поводу острых приступов БА составила 9,3% от общего числа вызовов [82,83].

По данным Р.Д. де Сворт и Р.Паттерсона, распространенность побочных реакций на медикаменты, требующих госпитализации больных, составляет 2% [40,135,136,152]. Распространенность лекарственной аллергии находится в пределах 1-30% и зависит от вида лекарственного препарата и индивидуальной реактивности организма человека [81, 100].

В последние годы отмечается учащение развития лекарственной аллергии у детей. Наиболее часто ее возникновение отмечается к антибиотикам пенициллинового ряда. Нередко аллергические реакции возникают при назначении сульфаниламидных и белковых препаратов, неспецифических противовоспалительных средств, антибиотиков других групп, витаминов группы В.

Лекарственные препараты являются наиболее частой причиной возникновения системных аллергических реакций (анафилактического шока, крапивницы, отеков Квинке), острых токсико-аллергических реакций (многоформная экссудативная эритема, синдром Лайелла, синдром Стивенса-Джонсона), у ряда больных они становятся причиной обострения атопического дерматита, бронхиальной астмы, аллергического ринита и возникновения контактного дерматита [11, 14, 15, 33, 78].

По статистическим данным Европы и Америки, побочные реакции на введение лекарств встречаются в 5% случаев амбулаторной практики и в 30% случаев - при стационарном лечении, причем только у 10-15% пациентов отмечаются истинные Ig E-опосредованные реакции [37, 38, 40].

Исследования показателей иммунитета у детей с лекарственной аллергией свидетельствовали об изменении в клеточном звене иммунитета, дефиците гуморального звена иммунитета, что может характеризовать лекарственную аллергию как острое развитие вторичного иммунодефицитного состояния [139].

Статистические данные по анафилактическому шоку (АШ) в разных странах существенно различаются. Это зависит в первую очередь от правильной регистрации АШ больницами и службой скорой помощи [11]. В США анафилаксия встречается у 1 из 3000 пациентов, являясь причиной около 500 летальных исходов в год (Marguardt D.L. et al), причем от 30 до 120 человек ежегодно погибают в результате АШ, развившегося вследствие ужаления перепончатокрылыми насекомыми. I.T.Annila, P.A.Annila et P.Morsky в 1997 г. опубликовали, что у пчеловодов, имеющих специфические

Ig E к пчелам, АШ встречается в 14-42%. У лесников в 21% случаев развивается АШ на ужаление перепончатокрылых [85].

Данные эпидемиологических исследований в России отмечают, что до 50% в общей структуре аллергических заболеваний составляет лекарственная аллергия [14, 69]. В 2000 г. И.Д. Решетникова, Р.С. Фасахов опубликовали анализ острых аллергических реакций (ОАР) по обращению больных за СМП (г.Казань) за 4-месячные периоды (май-сентябрь) 1995 и 1999г. Основными этиологическими факторами ОАР являются медикаменты (1995г.-27%, 1999 г.-20,8%) и ужаление перепончатокрылых насекомых (19 и 21,8% соответственно). За эти годы изменилась и структура АШ, если ранее на первом месте были препараты пенициллинового ряда и другие антибиотики, то в настоящее время чаще отмечаются реакции на нестероидные противовоспалительные препараты, антиконвульсанты, латекс, миорелаксанты. М.В.Ноган et al. в 1998 г. отмечают, что в США у 20 до 40 тысяч случаев АШ у детей не удается уточнить причины, эти случаи они относят к идиопатической анафилаксии [85, 91, 100, 116].

Частота аллергических реакций на яд пчел составляет 0,4-0,8% населения. У пасечников частота аллергических реакций достигает 10%. Только в США ежегодно регистрируется 50- 100 смертельных случаев АШ при ужалении насекомых. Клинические формы проявлений аллергии при ужалении насекомых различные: от местных симптомов до общего АШ.

Аллергические реакции на укусы блох, клопов, комаров, муравьев и др. встречаются часто. В последние годы особенно участились случаи аллергии на укусы комаров. Полагают, что в фауне стран СНГ встречается свыше 90 видов кровососущих комаров [5, 132]. В условиях Узбекистана комар *Culex pipiens* является доминирующим видом [164].

Среди детского населения инсектная аллергия к кусающим насекомым находится в пределах от 5 до 10%. [132]. О.И.Юсупова (1998) детально изучила в эксперименте аллергенные (анафилактогенные) свойства комаров – *Culex pipiens molestus*, которые широко распространены в региональных

условиях Узбекистана, и проводя клинические исследования, доказала их значение в этиологии аллергических заболеваний человека [156].

Аллергические реакции на различные фрагменты тела насекомых (чешуйки, крыльев, выделения, продукты распада мертвых насекомых) возникают при их ингаляции или при прямом контакте с кожей. Частота распространенности аллергических заболеваний, вызываемых этими аллергенами находится в пределах 28-46%. Клинические формы проявлений разнообразны: аллергические конъюнктивиты, риниты, бронхиальная астма, контактный аллергический дерматит. При сенсibilизации домашней пылью причиной болезни могут быть аллергены жуков, мух, пауков, тараканов, бабочек, моли и клещей [5]. В этиологии болезни наибольшее значение имеют артроподин, серицин и фиброин. Аллергенными свойствами обладают также и выделения и внутренности насекомых [49].

В региональных условиях Узбекистана в развитии сенсibilизации организма, наряду с известными микроклещами *D.pteronysinus*, *D.farinae* важное значение имели микроклещи *G.cadaverum*, *G.destructor*, *G.domesticus*, доминирующие в региональных условиях Узбекистана [172]. Частота положительных реакций на аллергены микроклещей была в пределах 12,6-82,3% и зависела от аллергенной активности различных видов микроклещей, исходного состояния организма и индивидуальной реактивности организма больных детей [134,146]. Отмечаются региональные особенности эпидемиологии инсектной, лекарственной аллергии и поллинозов у детей школьного возраста. Интенсивные показатели этих клинических форм аллергии у детей, проживающих в условиях большого города, колеблются от $10,4 \pm 1,8$ до $28,2 \pm 3,0$ [170].

Установлены аллергенные свойства коконов тутового шелкопряда, зерновой моли, пяти видов клещей домашней пыли (*D. Pteronyssinus*, *D.Farinae*, *G.Cadaverum*, *G.Destructor*, *G.Domesticus*) в эксперименте и доказано их значение в этиологии аллергических заболеваний человека [49].

Пищевая аллергия (ПА) относится к распространенным клиническим проявлениям ОАС у детей. Установлено, что частота ПА находится в пределах от 6 до 8% у детей до 3-летнего возраста [19, 57, 64]. Частая причина ПА – это коровье молоко (1,9–3,2%), куриные яйца (2,6%). Следовательно, в раннем детском возрасте в причине ПА преобладают следующие пищевые продукты: молоко, куриные яйца, арахис, пшеница, соя. У детей более старшего возраста среди продуктов, вызывающих тяжелые аллергические реакции, преобладают арахис, грецкий орех, морепродукты. ПА вызывают также и фрукты, и овощи [71,111]. Тяжесть клинического течения ПА, варьируют в чрезвычайно широком диапазоне: от легких симптомов поражения кожи (зуд) до тяжелых клинических форм аллергических реакций (острый приступ удушья, анафилактический шок). Полагают, что ПА выявляется у 30–50% детей со среднетяжелым и тяжелым атопическим дерматитом, у 20% — с острой крапивницей. Часты случаи внебольничных анафилактических реакций [93, 94]. Установлено, что приблизительно у трети детей исчезает гиперчувствительность к пищевому аллергену при его элиминации в течение 1-2 лет. [16,101].

Опыт практических врачей показывает, что профилактическое питание у детей, предрасположенных к аллергии, способствует удлинению проявлений аллергических заболеваний на несколько лет. С увеличением возраста больных пищевая аллергия может исчезнуть. Тем не менее, опасность аллергических реакций на другие раздражители остается [55, 110].

1.2 Климат Бухары и его особенности

Территория Бухары – одна из самых равнинных в Узбекистане. Здесь климат имеет черты, общие для всей республики, и свои специфические. На ее территории наблюдается значительный приток лучистой энергии солнца, основы формирования климата.

В целом за год количество теплоты, поступающей от солнца в виде прямой радиации, примерно в два раза больше, чем в Москве, в полтора раза больше, чем в Евпатории и в Кисловодске. Особенно много поступает тепла в ясные летные месяцы.

Основной характерной чертой природной обстановки является засушливость. Она выражается в малом количестве атмосферных осадков, низкой относительной влажности воздуха в летнее время в дневные часы, в малой облачности и в связи с этим в большом количестве часов солнечного сияния.

Значительная часть тепла поглощается поверхностью земли, температура верхнего слоя почвы, почти не покрытой растительностью на равнинах, в полуденные часы повышается до 60 градусов, а иногда и до 70 градусов, а температура воздуха над ней достигает 40-45 градусов. Ночи же за счет сильного излучения очень прохладны. Перепады температур ото дня к ночи в теплое время года очень типичны для Бухары. Велика амплитуда колебаний температур и от лета к зиме. Это одно из характерных проявлений континентального климата.

Лето в Бухаре жаркое, сухое, средняя температура июля достигает плюс 30 градусов. Зима сравнительно теплая: средняя температура января составляет от нуля до- минус 4 градусов. Средняя годовая температура года превышает 15 градусов. В этой связи существует проблема осадков. Их в Бухаре выпадает мало и весьма неравномерно. 120-150 миллиметров в год, главная их масса приходится на весеннее время, а затем зимнее. Наиболее дождливым месяцем является январь, когда выпадает до 20 миллиметров осадков, а наиболее засушливым является июль, когда выпадает менее миллиметра осадков. На протяжении мая- октября в Бухаре держится устойчивая сухая, безоблачная погода. В дневные часы температура часто достигает 40 градусов.

Крайне неустойчива погода сравнительно короткой зимы: значительная облачность, нередко сильные морозы, временами выпадает дождь и снег.

Весна начинается в Бухаре во второй половине февраля – первых числах марта. Весна очень короткая – длится всего 12-17 дней. Осень длительная и ясная. В конце октября погода окончательно теряет летные черты и отмечаются иногда первые заморозки. Изредка выпадают дожди, после которых обычно наступает похолодание и устанавливается сухая, ясная погода. Затем снова наступает потепление, и такие смены наблюдаются несколько раз [102].

1.3 Климато - географические и экологические условия как региональные факторы, влияющие на формирование аллергических заболеваний

В последние годы внимание ученых, общественности привлекает крайне неблагоприятная обстановка, сложившаяся в Аральском регионе. Сложные экологические, санитарно-гигиенические и социально-медицинские проблемы дали основание обозначать этот регион как зону экологического бедствия. В регион, объявленной зоной экологического бедствия входят Каракалпакистан, Хорезмская область Узбекистана, Ташаузская область Туркменистана, Кзыл-Ордынская область Казахстана. Наблюдается распространение опустынивания и на некоторые районы Бухарской области Узбекистана и Актюбинской области Казахстана (А.А.Баранов и соавт., 1993; М.Р. Худайбергенов, 1995).

В общем неблагополучии Приаральского региона ведущее значение придается вредному воздействию пестицидов и других широко применяемых удобрений (карбофуран, пентахлорофен, токсафен, хлордан и др.) [30, 31, 88].

Широкое, неконтролируемое применение пестицидов и других удобрений в Кзылординской области создало в комплексе с другими неблагоприятными факторами (интенсивное опустынивание, резкое возрастание выноса солей с повышением их токсичности, превышение уровня запыленности воздуха в 60 и более раз) высокую степень риска

аллергической заболеваемости и, в частности, бронхиальной астмы. Так, обращаемость больных по поводу БА по г. Кызыл-Орде за период с 1970 по 1991 годы возросла в 10 раз [31, 70].

На современном этапе, по мнению ведущих специалистов мира, неблагоприятная экологическая ситуация является одним из ведущих факторов повышения общей заболеваемости, в том числе аллергической (Чучалин А.Г., Балаболкин И.И., 1997, Мошкевич В.С., 1989, Pariente G, 1994).

В экологически неблагоприятных регионах частота аллергической заболеваемости населения достигает 50% и более [42, 63].

В настоящее время известно более 140 химических соединений с малой молекулярной массой, способных вызвать развитие бронхиальной астмы, особенно при профессиональном контакте. Из этих соединений наиболее часто способствуют развитию бронхиальной астмы антибиотики (пенициллин, цефалоспорины, тетрациклины, спирамицин), фармацевтические соединения (D-метилдопа, циметидин, производные фурана), эндофлюороановые анестетики, пиперазин, используемые для стерилизации агенты (хлорамин, сульфоновые хлорамиды гексахлорофена), неорганические химикалии (аммония персульфат, алюминий, хром, кобальт, флюорид, никель, платина), органические химикалии (акрилаты, диамины, этаноламины, тетрамины, адипиновая кислота), кислотные ангидриды (фталиковый, тетрахлорфталиковый, триметиллитиновый), азокрасители (азобисформамид, азодикарбонамид), формальдегид, инсектициды (органофосфаты), плексигласовая пыль, поливинила хлорид (продукты распада) [138].

Наиболее четкая взаимосвязь между уровнем загрязнения воздушной среды химическими соединениями и показателем распространенности прослеживалась при аллергических болезнях органов дыхания непыльцевой этиологии (бронхиальная астма, астматический бронхит, аллергический ринит) [59].

Распространенность аллергических болезней органов дыхания у детей, проживающих в индустриальном районе Москвы, в 2,1 раза превышала распространенность их у детей, проживающих в экологически благополучном г. Пушкино Московской области [39, 42].

В экологически неблагоприятных районах бронхиальная астма развивается в более раннем возрасте, при этом в последующем у детей этих районов заболевание чаще может быть связано с преобладанием клинических форм бронхиальной астмы с поливалентной сенсibilизацией, большой частотой интеркуррентных острых респираторных инфекций. Следует отметить более частое по сравнению с бронхиальной астмой развитие аллергических ринитов у детей, проживающих в районах с массивным загрязнением воздушной среды реактивными химическими соединениями. Так, если частота выявления бронхиальной астмы у детей, проживающих в индустриальном районе Москвы, в 1,6 раза превышала распространенность ее в г. Пушкино Московской области, то распространенность аллергического ринита в индустриальном районе Москвы у детей в 4,4 раза превышала таковую среди детского населения г. Пушкино, характеризуемого в целом благоприятной экологической ситуацией.

Риск развития аллергических заболеваний у детей при проживании вблизи (в пределах 100 м) от автомагистрали в 3,2 раза выше, чем у детей, проживающих вдали от автомобильных дорог (более 500 м) [42].

В экологически неблагоприятных районах распространенность поллинозов у детей в 4,8 раза превышает таковую среди детского населения, проживающего в экологически благополучных районах (Ж.Б.Испаева, 1991).

Наиболее высокие показатели распространенности аллергических заболеваний глаз регистрируются у детей, проживающих в индустриальной зоне города, по сравнению с детьми, проживающими в экологически благополучном районе города, - соответственно 2,6 и 0,29% (О.Л.Калугина, 1992).

Наиболее частой причиной возникновения аллергического альвеолита являются экскременты и протеины птиц, органическая пыль, различные грибы и их споры, лекарственные препараты [60].

Crimi E (1998) используя многофакторный корреляционный анализ и изучая заболеваемость 2,9 млн. детей 30 областных центров и данных о загрязнении атмосферного воздуха городов SO_2 , пылью окислами N, CO установили достаточно сильную связь между загрязнением атмосферного воздуха и заболеваемостью детей пневмониями, астмами, острыми бронхитами, аллергическими болезнями [82].

Аналогичное исследование было проведено нами (1996) в условиях города Бухары и установлена сильная связь между загрязнением атмосферного воздуха города пылью окислами N, CO и заболеваемостью детей респираторными аллергозами [150]. Аллергенное действие химических факторов окружающей среды зависит от их пороговой дозы, обеспечивающей возбуждение иммунокомпетентных клеток, ответственных за синтез специфических аллергических антител или пролиферацию сенсibilизированных лимфоцитов [38, 52].

Среди детей, проживающих в условиях большого города, часто встречаются поллинозы, сочетанные с другими аллергическими заболеваниями (атопическим дерматитом, гастроинтестинальной аллергией и др.). Причина этого явления, очевидно, связана с усилением аллергенных свойств пыльцы растений под влиянием химических факторов, вызывающих загрязнение атмосферного воздуха. [29, 56].

При бронхитах и бронхиальной астме у больных, проживающих в регионе Приаралья, под влиянием неблагоприятных экологических факторов резко угнетается неспецифическая резистентность организма [92, 98, 99, 107,108]. Установлена прямая связь приступов бронхиальной астмы с увеличением в воздухе концентрации сернистого ангидрида [113].

Повреждающее влияние экологического стресса на иммунную систему определило рост БА у детей Алматы в 4,6 раза, в Семипалатинском регионе в 6 раз и в Кызыл-Ординском в 10 раз [70].

По данным Т.М.Имамбаевой (1998) особенностью БА у детей из экологически неблагоприятных регионов являлся высокий процент тяжелых форм, который составил по Кызыл -Ординскому региону - 52%, по Семипалатинскому-40%, по Алматинскому- 39,6%.

Исследования, проведенные нами в экологических условиях г. Бухары, показали, что частота аллергической заболеваемости в 1,3-3,2 раза выше среди детей, постоянно проживающих в экологически более загрязненных зонах города, частота госпитализации тяжелых форм аллергии больше в 1,5-2,9 раз, риск трансформации рецидивирующего обструктивного бронхита в бронхиальную астму чаще в 4 раза [104, 150].

Аналогичную картину наблюдали и при изучении особенностей распространения аллергических заболеваний среди детей, проживающих в г. Нукусе. Установлено, что аллергические болезни среди детей-школьников встречается часто. На 1000 обследованных детей встречается 233,2 больных аллергией детей. При сопоставлении этих данных с частотой аллергии у детей, установленных более 20 лет тому назад, выяснился рост аллергии в 6 раз [113, 114].

У детей проживающих в экологически более загрязненных зонах г. Бухары, респираторные аллергические заболевания отличаются более тяжелым клиническим течением, показатели форсированного выдоха и ЖЕЛ более низкие, степень сенсibilизации организма и возбудимость рецепторов бронхов к действию биологически активных веществ (гистамину и ацетилхолину) более высокая, увеличено содержание средних молекул в сыворотке крови, выше частота метеолабильных больных детей [124, 125].

Аналогичную картину наблюдали и при изучении особенностей клинического течения аллергии у больных детей, проживающих в экологических условиях г. Нукуса. В развитии аллергии у детей влияние

факторов риска (высокая степень сенсибилизации организма, наследственная отягощенность, аллергический диатез, фокальные инфекции, перенесенные в раннем возрасте) более выражено [63, 113, 134].

По развитию вторичных половых признаков девочки и девушки из Хорезмского вилоята отстают от своих сверстниц в республике. Достоверное отставание в физическом развитии девушек Хорезмского вилоята влияет на половое развитие, наиболее существенным критерием которого является начало менструальной функции и связано с неблагоприятной экологической обстановкой в Приаралье [54, 132].

Заболеваемость БА у детей г.Алматы, проживающих в наиболее загрязненной зоне (Ксум.ср.сут-4,96) превышала таковую чистой зоны (Ксум.ср.сут.-1,67) в 5 раз [70].

У детей с аллергическими заболеваниями, проживающих в районах с массивным загрязнением воздушной среды реактивными химическими соединениями, обнаруживаются более выраженные изменения иммунного ответа, чем у проживающих в относительно благополучных в экологическом отношении районах [16, 113, 158].

По данным Н.В.Авдеенко (1989), у детей, проживающих в экологически неблагополучных районах, обнаруживаются более высокие уровни общего IgE в периферической крови по сравнению с детьми, проживающими вне промышленной зоны. Более высокий уровень гипериммуноглобулинемии E выявляется у детей, проживающих в условиях крупного промышленного центра, по сравнению с сельскими детьми (В.Г. Петров, 1992).

Течение бронхиальной астмы у детей из неблагоприятных в экологическом отношении городских районов сопровождается более выраженным снижением количества Т-лимфоцитов в периферической крови, активацией фагоцитарных функций и синтеза иммуноглобулинов класса А, М, G, E, что связывается с воздействием реактивных химических соединений

и высокой антигенной нагрузкой на организм больных (Р.М.Файзуллина, 1992).

Воздействию химических веществ могут подвергаться и дети, проживающие в сельской местности. Высокие показатели распространенности аллергических болезней среди сельского детского населения регистрируются в районах с большим расходом пестицидов и других химических средств защиты растений. Взаимодействие этих соединений с тканями организма может быть причиной развития аутоиммунных реакций [140, 154].

Следует особо отметить важность последнего обстоятельства в связи с тем, что в почвенно-климатических условиях Узбекистана большинство используемых в сельском хозяйстве пестицидов, гербицидов и других химикатов устойчивы к воздействию факторов внешней среды, долго сохраняются в почве, в воде, в продовольственных культурах и обладают способностью аккумулироваться в тканях человека и животных. Так, через 3 года после обработки посевов риса, в слое почвы до 30 см обнаруживалось до 68% использованного ДДТ, а в слое глубиной 70-100 см до 13,1% [76, 151].

Согласно официальным данным экологически компетентных контролирующих учреждений (отделы экологического надзора) в 45% из числа исследуемых объектов в 2000 году и 40% в 2001 (включая молоко и молочные продукты, мясо, овощи и фрукты) выявляются ядохимикаты, нередко в количествах, превышающих допустимые пределы.

Потребность городского населения в питьевой воде с каждым годом увеличивается. Современный городской житель в сутки потребляет до 300л. воды и более. Источники водоснабжения городов сильно загрязнены различными химическими веществами [117, 151].

Накопилось достаточное количество новых научных данных, свидетельствующих, что длительное употребление слишком «мягких» или слишком «жестких» питьевых вод, отличающихся прежде всего содержанием карбонатов и гидрокарбонатов кальция и магния приводит к росту сердечно-

сосудистой патологии, уролитиаза, нефрозов, патологии желудочно-кишечного тракта и др.[76]. Выявлены аллергенные свойства некоторых химических соединений, образующихся при обеззараживании воды хлором [151]. Аналогичное явление наблюдается при использовании новых способов очистки с применением сильных окислителей[151]. Особенно опасны для употребления подземные воды, которые не защищены от загрязнения пестицидами, минеральными удобрениями и отходами животноводческих ферм [76].

Качество воды в нижнем течении реки Амударьи с каждым годом ухудшается. По некоторым показателям вода этой реки, которая является единственным источником централизованного водоснабжения населения Каракалпакистана, Хорезма и других близлежащих регионов Приаралья, уже не соответствует требованиям ГОСТ [118].

В республике предпринимаются попытки заменить высокотоксичные хлор- и фосфорорганические пестициды, используемые в сельском хозяйстве, на менее токсичные цимбуш, хлорат магния и другие ядохимикаты. Однако мировая практика показывает, что нетоксичных для человека пестицидов, особенно в детском возрасте, не существует [75]. Круг людей, так или иначе соприкасающихся с ядохимикатами, с каждым годом расширяется.

Установлена связь между загрязнением окружающей среды и аллергической заболеваемостью. За последние 20 лет в экологически неблагоприятных регионах Узбекистана частота аллергии среди детского населения увеличилась в 6 раз, а отдельных нозологических форм (бронхиальная астма) - 25 раз [28, 126].

Ежегодно возрастает отрицательное гонадотропное воздействие применяемых в сельском хозяйстве удобрений, дефолиантов и пестицидов. Патогенетическими механизмами, объединяющими большинство экопатологических состояний, являются дестабилизация клеточных мембран и нарушение обменных процессов [75,109]. Не исключается роль ферментопатического влияния ксенобиотиков, которое распространяется на

многие жизненно важные ферменты тканевого дыхания, антиоксидантной защиты [173], биоэнергетики и детоксикации.

При аллергических состояниях, обычно особенно распространенных в условиях экологического неблагополучия, оксалатно-кальциевая и уратная кристаллурия встречается в 3-4 раза чаще, чем в общей популяции [76]. Нередко сочетание аллергии и патологии желудочно-кишечного тракта [149, 156]. Длительное употребление питьевой воды высокой жесткости опасно не столько тем, что она является носителем конкрементобразующих субстанций, сколько тем, что оказывает мембраноповреждающее действие, выражающееся в гипероксалурии, кристаллурии, кальцифилаксии, стимуляции клеточных фосфолипаз, т.е. основным механизмом реализации экопатогенных факторов является мембранопатологическое действие [75, 76].

Единичные исследования, выполненные в экологически неблагоприятных регионах, подтверждают их широкую распространенность, в частности каждый житель Приаралья является носителем пестицидов в крови, 100% детей из 298 обследованных, из зоны экологического неблагополучия, имели хроническую совмещённую патологию различных органов и систем, что характерно для экологически детерминированных состояний [97, 98].

В настоящее время большое внимание уделяется оценке экологической ситуации населенных мест, прежде всего в крупных индустриально развитых в промышленном отношении городах. Результаты таких исследований позволяют нередко отнести их к городам «экологического бедствия», в которых проблемы по снижению техногенной нагрузки на окружающую среду и здоровье населения решаются за счет федеральных и областных программ. Между тем «малые» по численности населения и промышленно развитые города нередко остаются вне зоны внимания со стороны выше указанных структур.

1.4. Современные аспекты этиологии, патогенеза и диагностики региональной аллергопатологии у детей

1.4.1 Понятие об аллергии

В современном понимании аллергия представляет собою антиген/аллерген-специфическую повышенную чувствительность (гиперчувствительность) организма, в основе которой лежит иммунологически опосредуемая реакция воспаления.

Такое представление отличается от того, которое соответствовало этому термину в начале XX в. Термин «аллергия» ввел Von Pirquet (1906) для обозначения состояния «измененной реактивности» (к антигенному стимулу) как таковой, вне зависимости от того, проявится ли эта «измененная реактивность» состоянием устойчивости (иммунитетом) или гиперчувствительностью к антигену. В настоящее время большинство специалистов используют термины «аллергия» и «антиген/аллерген – специфическая гиперчувствительность» как взаимозаменяемые [169,170].

Организм, его ткани, органы и клетки, способные отвечать реакцией гиперчувствительности на данный антиген (аллерген), принято называть сенсibilизированными, т.е. имеющими подготовленную гиперчувствительность к антигену/аллергену. Такая антиген/аллерген-специфическая подготовленность обеспечивается образованием определенных антител или специфически реагирующих лимфоцитов.

Поскольку в основе аллергической реакции лежит иммунологический механизм, эта реакция является высокоспецифичной: сенсibilизированный организм реагирует ответной реакцией только на те антигенные структуры (детерминанты), которые использованы для иммунизации (сенсibilизации) или же на родственные структуры. Сенсibilизация может быть активной или пассивной. Активная сенсibilизация достигается введением (поступлением) в организм антигена и образованием в нем соответствующих антител или антигенспецифических лимфоцитов. Пассивная сенсibilизация

воспроизводится введением в организм несенсибилизированного реципиента готовых антител или антиген - специфических лимфоцитов сенсibilизированного донора. Внешним проявлением сенсibilизации становятся системные, тканевые, органые реакции гиперчувствительности при условии повторного (разрешающего) действия антигена/аллергена на сенсibilизированный организм [51].

Классификация аллергических реакций

Условно все реакции гиперчувствительности можно разделить на три вида в зависимости от продолжительности временного интервала между моментом разрешающего воздействия антигена на сенсibilизированный организм и возникновением внешних (клинических) проявлений аллергии. Это реакции немедленного, позднего (или отсроченного) и замедленного типов. Немедленные реакции возникают через несколько минут (или даже ранее) после контакта с антигеном, поздние (отсроченные) - через несколько часов и замедленные – через 2-3 суток.

В основе этих реакций лежат разные иммунологические механизмы. Немедленные и поздние реакции обусловлены антителами, а потому такой тип гиперчувствительности может быть пассивно перенесен от сенсibilизированного донора несенсибилизированному сывороткой крови, содержащей эти антитела. Замедленные реакции связаны с присутствием сенсibilизированных лимфоцитов, поэтому пассивный перенос такой гиперчувствительности осуществим не сывороткой крови, а только клетками.

Пассивный перенос гиперчувствительности клетками принято называть адоптивным, так как реципиент принимает (от англ. adopt - принимать, усыновлять) клетки донора, вовлекаемые в иммунологическую реакцию в другом организме. Понятно, что адоптивный перенос гиперчувствительности клетками осуществим между генетически идентичными особями. В экспериментальных условиях он воспроизводится особями животных одной

и той же линии (сингенных условиях), а у человека такие состояния могут быть воспроизведены в чистом виде только на однойцовых близнецах.

Наиболее широко используемая, вплоть до настоящего времени, классификация, в которой предпринята попытка систематизировать реакции гиперчувствительности, основываясь на принципиальных различиях их механизма, довольно давно предложена Р. Coombs и Р. Gell (1964). Эта классификация предусматривает четыре типа реакций гиперчувствительности. В основе механизма I, II, III и V типов гиперчувствительности лежит взаимодействие антигена с антителами. IV тип гиперчувствительности зависит от присутствия антигенспецифических лимфоцитов (замедленная гиперчувствительность).

I тип (анафилактический, Ig E –зависимый) зависит от образования особого типа антител, имеющих высокое сродство (аффинитет) к определенным клеткам (тучным клеткам, базофилам и как, оказалось в последнее время, к некоторым другим типам клеток). Эти антитела называют гомоцитотропными, так как они оказывали сенсibiliзирующее действие по отношению к клеткам того же самого вида животного, от которого получены. У человека такие антитела относятся преимущественно к иммуноглобулину E. Типичными примерами этого вида реакций являются аллергическая бронхиальная астма, аллергические риниты и конъюнктивиты, некоторые кожные проявления аллергии, анафилактический шок.

II тип – (цитотоксический или цитолитический) -антителозависимая цитотоксическая гиперчувствительность. При этом типе реакции антитела взаимодействуют с естественными антигенами клеточных поверхностей или с антигенами, вторично сорбированными на поверхности клеток. Повреждение и лизис клеток возникают вследствие активации образующимся комплексом антиген-антитело системы комплемента. Примером такого типа гиперчувствительности являются гемотрансфузионные реакции, возникающие вследствие несовместимости

групп крови. Антигены, являющиеся мишенью для антител, могут быть представлены внеклеточными структурами.

К этому типу гиперчувствительности относят реакции, при которых в результате взаимодействия антигена с антителом опсонизируется клеточная поверхность (Fc-фрагментом антитела, ориентированным наружу) или формируется иммунное прилипание (за счет фиксации C3-компонента комплемента). Это подготавливает фагоцитоз фагоцитирующими клетками.

Наконец, ко II типу гиперчувствительности относят и антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность. Лизис клеток в этом случае наступает вследствие действия на них клеток-киллеров (К-клеток), вступающих в реакцию за счет молекулы антитела, которая антигенсвязывающим участком соединена с поверхностью клетки-мишени, а Fc-фрагментом – с рецептором клетки-киллера. Лизис осуществляется без участия комплемента.

III тип - гиперчувствительности зависит от образования иммунных комплексов: растворимые антигены взаимодействуют с антителами не на клеточных поверхностях, а в жидкостных системах, в результате чего образуются иммунные комплексы, что ведет к активации комплемента и агрегации тромбоцитов со всеми последующими событиями, приводящими к реакции воспаления. Примером такого типа реакций являются сывороточная болезнь, феномен Артюса.

IV тип - клеточно-опосредованная (замедленная или туберкулиновая) гиперчувствительность: при повторном воздействии антигена в соответствующий участок поступают сенсibilизированные Т-лимфоциты (Th1-клетки), которые, будучи стимулированы, активируют расположенные в ткани макрофаги и макрофаги, дополнительно мигрирующие в ткань. Это проявляется реакцией воспаления, при которой клеточная инфильтрация имеет преобладающее значение. Поскольку на клеточную организацию этого типа гиперчувствительности уходит значительное время, то она проявляется спустя продолжительный интервал времени (24-72 ч) после разрешающего

действия антигена и поэтому часто называется замедленной гиперчувствительностью. Классическим примером таких реакций является туберкулиновая реакция, контактная аллергия.

V тип гиперчувствительности – стимулирующий тип реакции. В этих реакциях участвуют антитела, не обладающие комплементсвязывающей активностью. Если эти антитела направлены против тех или иных компонентов клеточной поверхности, участвующих в физиологической активации клетки, то можно ожидать, что антитела будут вызывать стимуляцию данного типа клеток со всеми вытекающими отсюда последствиями. Такие реакции наступают при воздействии на клетку антител, направленных против рецепторов физиологических медиаторов. Примером могут быть антитела, взаимодействующие с антигенными структурами, расположенными вблизи или в самом рецепторе тиреостимулирующего гормона (ТСГ). Воздействие таких антител на тиреоидные клетки приводит к реакции, аналогичной действию самого ТСГ: к активации аденилатциклазы клеточной мембраны и затем – к стимуляции циклическим АМФ тиреоидных клеток.

Как и любая классификация, приведенная выше является в определенной степени условной. В клинических проявлениях аллергии и механизме развития отдельных нозологических форм принимает участие, как правило, не один, а несколько типов гиперчувствительности. Например, в системных анафилактических реакциях помимо основного ведущего I типа может участвовать и II тип, а при лекарственной аллергии удается находить признаки четырех типов гиперчувствительности. При атопическом дерматите острая фаза заболевания связана с I типом гиперчувствительности, а поддержание аллергического воспаления – с IV типом.

Несмотря на то, что рассматриваемая классификация была предложена более 30 лет назад, она и сегодня помогает дать общее представление о видах иммунологически опосредованных реакций повышенной чувствительности. Этим можно объяснить то, что эта классификация наиболее часто

используется во многих руководствах, учебниках, книгах и пособиях по иммунологии и аллергологии («Клиническая иммунология и аллергология», 1986; Порядин и др., 1996; Пыцкий и др., 1991; Abbas et al., 1994; Kay, 1996; Middleton et al., 1972; Roitt, 1980) [85].

Организация аллергического ответа I типа

Аллергены

Несмотря на успехи последних 20 лет в химии и биохимии белков в технологии получения рекомбинантных молекул, в установлении специфической аллергенной активности, в обнаружении перекрестных свойств эпитопов антигенных молекул невозможно исчерпывающе ответить на вопрос, почему все-таки определенные молекулы антигенов действуют как аллергены.

Аллергенность – это особый способ действия антигена, результатом которого является индукция Ig E-ответа (применительно к I типу аллергических реакций). Такое действие связано, с одной стороны, со структурными особенностями превращения этих молекул в организме в виде их переработки и/или взаимодействий с эндогенным субстратом. Большинство естественных аллергенов являются белками и имеют молекулярную массу в пределах от 10 до 70 кД. Антигены с меньшим размером молекулы сами по себе, не будучи полимеризованы, не образуют эффективного мостика между фиксированными на клетке молекулами Ig E-антител и не запускают аллергическую реакцию. Аллергены, имеющие в нативном состоянии молекулярную массу, значительно превышающую 70 кД, с трудом проникают или вообще не проникают через барьерные ткани (кожные покровы и слизистые оболочки) и потому не могут в таком виде достигать антител, фиксированных на клетках. Такие крупные аллергены являются высокополярными соединениями, и их парентеральное поступление в очень малых количествах (нано - микрограммы) вызывает

выраженную сенсibilизацию. Сенсibilизация в этом случае (при парентеральном введении) становится возможной потому, что преодолен гистогематический барьер.

Аллергены являются Т-клеточными антигенами. Важной характеристикой аллергенных молекул является строение множественных В- и Т-клеточных эпитопов. В-клеточные эпитопы характеризуются специфическими последовательностями аминокислотных остатков, что определяет трехмерную конфигурацию молекулы. Т-клеточные эпитопы представляют собой очень короткие пептидные фрагменты в пределах 12-13 аминокислотных остатков. Перекрестная антигенная реактивность определяется структурной гомологией молекул разного происхождения.

Структурные характеристики сами по себе еще недостаточны для объяснения возможности индукции Ig E-ответа. Последняя зависит как от особенностей генетического предрасположения определенных лиц к формированию Ig E-ответа, так и способа превращений (переработки) поступающего в организм (и на поверхностные барьерные ткани) материала, обладающего аллергенными свойствами.

Биохимическая активность аллергенного материала также может быть фактором аллергенности. Так, многие важные аллергены (аллергены пыльцы растений, бытовые аллергены- аллергены постельного клеща, ядов насекомых) обладают ферментативной активностью. Эта активность может, с одной стороны, повышать аллергенный потенциал всего аллергенного продукта, влияя на характер его превращений по пути проникновения через поверхностные барьерные ткани или на процессирование молекулы в антигенпредставляющих клетках, а с другой - приводить к образованию новых молекул, которые затем могут быть вовлечены в Ig E-ответ.

Аллергенные препараты, полученные из исходного сырья, используют для диагностики и лечения аллергии. Лечебные и диагностические аллергены, наиболее часто применяемые в клинической практике, представляют собой водно-солевые экстракты исходного аллергенного

сырья. Такие водно-солевые экстракты пыльцы растений, домашней пыли, шерсти животных, экстракты насекомых и пр. содержит не один, а несколько индивидуальных аллергенов, т.е. тех действующих начал, которые способны вызывать сенсibilизацию и взаимодействовать с Ig E-антителом, вызывая аллергическую реакцию.

Между разными аллергенами может существовать структурная гомология той или иной степени, чем объясняются столь распространенные перекрестные аллергенные свойства. Так, например, лица, имеющие гиперчувствительность к аллергену березы, одновременно реагируют на пыльцу орешника, ольхи и на некоторые фрукты и овощи (в частности, на яблоки). Перекрестные свойства аллергенов пыльцы разных видов растений могут быть связаны с растительными профилинами, содержащимися в пыльце растений. Эти профилины распознаются актином, входящим в состав оболочки растительной клетки. Выделением профилинов может быть получен продукт, ответственный за общие аллергенные свойства целого ряда аллергенов пыльцы растений.

Серьёзной проблемой является изменчивость аллергенных свойств. Эти изменения возникают, в частности, вследствие взаимодействия природных аллергенов с некоторыми продуктами антропогенного происхождения, что представляет собой актуальную экологическую проблему современности [37].

Аллергические антитела. Иммуноглобулин E (Ig E)

В 1966 г был открыт новый класс иммуноглобулинов- иммуноглобулин E (Ig E), и показана принадлежность гомоцитотропных антител человека (реагинов) к этому классу иммуноглобулинов. У животных гомоцитотропные антитела принадлежат также к Ig E, но в заметной степени и к классам Ig G. Принципиальное различие их состоит в том, что первые надёжно сенсibilизируют ткани и сохраняются в них длительное время, в то время как вторые, будучи введенными в кожу, удаляются из нее в течение

ближайших часов. У человека лишь в редких клинических ситуациях гомоцитотропная активность может быть связана с антителами, принадлежащими к подклассам Ig G. Реагины человека являются главным образом иммуноглобулином E. Поэтому в настоящее время эти антитела определяют как аллерген – специфический Ig E, или Ig E-антитела. Существует предположение, что Ig G гомоцитотропные антитела, по своей функциональной способности сенсibilизировать ткани, являются эволюционным предшественником Ig E-антител.

Ig E по сравнению с другими иммуноглобулинами имеет самый короткий период полужизни- около 2,5 дня и самое низкое содержание в крови. Но после того, как Ig E фиксируется на высокоаффинном рецепторе, он становится плохо доступным для деградирующих воздействий, и период его полужизни оказывается равным таковому Ig G. Этим объясняется надежность и продолжительность сенсibilизации клеток и тканей к действию аллергена [37].

Ложные аллергические реакции

Клинические проявления, очень напоминающие аллергические, а иногда и неотличимые от них, но не имеющие аллерген - специфического иммунологического звена, принято называть ложными аллергическими (псевдоаллергическими) реакциями. Иногда эти реакции называют анафилактоидными, что подчеркивает их внешнее сходство с анафилаксией.

Механизм этих реакций в одних случаях связан с присутствием гистамина (например, в некоторых пищевых продуктах) или с гистаминовысвобождающим действием на тучные клетки и базофилы химических соединений (например, опиоидов, антибиотика полимиксина В и пр).

В других случаях имеет место альтернативный путь активации комплемента с образованием анафилактогенов C3a и C5a (например, при действии йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ).

Ложные аллергические реакции могут возникать при таких нарушениях метаболизма, которые влекут за собой чрезмерную продукцию проаллергических медиаторов. Известным примером такой формы ложных аллергических реакций является непереносимость ацетилсалициловой кислоты и других нестероидных противовоспалительных препаратов, сочетающаяся с полипозом (носа и придаточных пазух) и бронхиальной астмой. Полагают, что приступы астмы при этом возникают вследствие стимуляции продукции лейкотриенов C₄, D₄, E₄. Обычное фармакологическое действие ацетилсалициловой кислоты и разных по химической структуре других нестероидных противовоспалительных препаратов заключается в блокаде циклооксигеназы и в угнетении тем самым синтеза простагландинов. У отдельных лиц (причины этого неизвестны) такая блокада приводит к реципрокному усилению метаболизма арахидоновой кислоты через липоксигеназный путь и к образованию лейкотриенов.

Частота псевдоаллергических реакций на лекарственные средства зависит от вида препарата, путей его введения и варьирует по данным разных авторов от 0,01 до 30%. Довольно часто такие реакции дают рентгеноконтрастные вещества. Частота реакций колеблется от 1,4% при ангиографии до 10% при холецистографии. Псевдоаллергия часто лежит в основе пищевой непереносимости. Считается, что на каждый случай пищевой аллергии приходится до 8 случаев псевдоаллергии, причем причиной последней могут быть как сами пищевые продукты, так и многочисленные химические вещества, добавляемые к пищевым продуктам (красители, консерванты, антиокислители и др) или случайно попадающие в них. Самой частой реакцией является хроническая крапивница. В патогенезе псевдоаллергии принимают участие три группы механизмов:

- 1) гистаминовый;
- 2) нарушения активации системы комплемента;
- 3) нарушения метаболизма арахидоновой кислоты.

В каждом конкретном случае ведущую роль обычно играет один из этих механизмов.

Выделение ложных аллергических реакций в самостоятельный вид реакции гиперчувствительности имеет практическое значение для проведения дифференциального диагноза и выполнения соответствующей терапии [37].

Гистаминовая псевдоаллергическая реакция

Её суть заключается в увеличении в биологических жидкостях концентрации свободного гистамина, который оказывает через H_1 и H_2 -рецепторы клеток-мишеней патогенное действие. H_1 -рецепторы выявлены на гладких мышцах бронхов и сосудов. H_2 -рецепторы – на париетальных клетках слизистой желудка. Гистаминовые рецепторы имеются на различных субпопуляциях лимфоцитов, тучных клетках, базофилах, эндотелиальных клетках посткапиллярных венул и др. В легких гистамин вызывает спазм бронхов, в коже – расширение венул и повышение их проницаемости, что приводит к покраснению кожи и развитию ее отека, а при системном влиянии на сосудистую систему – гипотензии. Конечный результат действия гистамина определяется местом его образования, концентрацией и соотношением H_1 и H_2 - рецепторов на поверхности клеток. Так, в опытах на здоровых людях-добровольцах, получивших внутривенно (капельно) растворы гистамина, была установлена зависимость между концентрациями гистамина в плазме крови и соответствующими им клиническими эффектами. Так, при исходной концентрации гистамина равной $0,2 \pm 0,03$ нг/мл, ее повышение до $1,97 \pm 0,25$ нг/мл приводило к увеличению частоты сердечных сокращений на $15,6 \pm 5,7$ ударов в мин, снижению диастолического

артериального давления на $8,8 \pm 3,2$ мм ртутного столба, повышению температуры кожи на $1,2 \pm 0,3^\circ\text{C}$ и усилению саливации на 21%. Пороговые концентрации гистамина, после которых начинали выявляться указанные изменения, были в пределах 0,77 - 0,97 нг/мл. В другом аналогичном исследовании было установлено, что при $2,39 \pm 0,52$ нмл развивается выраженное покраснение кожи и головная боль; при $2,45 \pm 0,13$ нг/мл на 30% увеличивалось пульсовое давление. Увеличение концентрации гистамина при псевдоаллергии может идти несколькими путями.

Первый путь – действующие факторы оказывают прямое влияние на тучные клетки и базофилы и вызывают либо их разрушение и тем самым освобождение медиаторов, либо, действуя на эти клетки через соответствующие рецепторы, активируют их и тем самым вызывают секрецию гистамина и других медиаторов. В первом случае действующие факторы называют неселективными, или цитотоксическими, во втором – селективными, или нецитотоксическими. Нередко это различие связано с концентрацией (дозой) действующего фактора. При больших концентрациях фактор может быть неселективным, при малых – селективным. Среди физических факторов цитотоксическое действие оказывают замораживание, оттаивание, высокая температура, ионизирующая радиация, в частности рентгеновские лучи, лучи ультрафиолетового спектра, среди химических – детергены, сильные щелочи и кислоты, органические растворители.

Селективный эффект дают полимерные амины (напр., вещество 48/80), некоторые антибиотики (напр., полимиксин В), кровезаменители (напр., декстраны), пчелиный яд, рентгеноконтрастные препараты, продукты жизнедеятельности глистов, кальциевые ионофоры, из эндогенно образующихся веществ – катионные белки лейкоцитов, протеазы, (трипсин, химотрипсин), некоторые фрагменты комплемента (C4a, C3a, C5a). Выраженным гистаминоосвобождающим свойством обладают многие пищевые продукты: рыба, томаты, яичный белок, клубника, земляника, шоколад и др., а также химические добавки к ним. Многие из этих

продуктов могут быть и истинными аллергенами, вызывая сенсibilизацию и развитие пищевой аллергии.

Второй путь увеличения содержания гистамина – нарушение механизмов его инактивации в организме. Имеется несколько путей инактивации гистамина: окисление диаминооксидазой, метилирование азота в кольце, окисление моноаминооксидазой или подобными ферментами, метилирование и ацетилирование аминогруппы боковой цепи, связывание белком плазмы крови – гистаминопексия и гликопротеидами. Мощностъ инактивирующих механизмов настолько велика, что введение через зонд в двенадцатиперстную кишку здорового взрослого человека до 170-200 мг гистаминхлорида (из расчета до 2,75 мг на 1 кг массы) вызывает через несколько минут небольшое ощущение прилива к лицу, уровень гистамина в крови при том практически не увеличивается. У людей с нарушенной инактивирующей способностъю намного меньшая доза гистамина дает резко выраженные клинические проявления в виде головной боли, крапивницы, диареи. Эти симптомы сопровождаются значительным увеличением концентрации гистамина в периферической крови. Такое состояние возникает, как правило, у людей с нарушенной функцией печени. При сборе анамнеза выявляется, что такой человек ранее перенес какое-то инфекционное заболевание, вызывающее поражение печени (вирусный гепатит, сепсис, малярия, брюшной тиф), или отравление (грибы, четыреххлористый углерод и др). Нередко к этому приводит перенесенная ранее тяжелая глистная инвазия (описторхоз и др). В обычных условиях жизни, особенно при соблюдении диеты, организм справляется с небольшими колебаниями концентрации гистамина в плазме. Но при различных эксцессах, приводящих к повышению его концентрации (либерация гистамина лекарствами, пищевыми продуктами или химическими добавками, поступление избыточного количества гистамина с пищевыми продуктами) развиваются указанные выше и другие клинические проявления вплоть до анафилактического шока.

Третий путь увеличения концентрации гистамина – поступление его и других аминов с пищей. Есть продукты, содержащие амины в довольно значительных количествах. Так, в ферментированных сырах гистамина до 1300 мкг, в колбасе «Салями» 225 мкг, в других ферментированных продуктах до 160 мкг, в консервах 10-350 мкг на 1 г продукта. Высокие концентрации тирамина вызывают головную боль, часто эритему кожи и крапивницу. Тирамина много содержится в сырах, особенно в сыре «Чеддер» -1466 мкг/г, «Рокфоре», пивных дрожжах – 1500 мкг/г, маринованной сельди – до 3030 мкг/г продукта. Шоколад содержит метилтирамин. Другой амин – фенилэтиламин провоцирует развитие головных болей. Он содержится в шоколаде и красных винах. Описаны отравления рыбными консервами, содержащими от 1000 до 2000 мкг гистамина на 1 г продукта.

Четвертый путь – дисбактериозы сопровождающиеся увеличением кишечной микрофлоры с декарбоксилирующей активностью. Это ведет к увеличенному образованию из гистидина, фенилаланина, тирозина соответствующих аминов – гистамина, фенилэтиламина, тирамина. Организм здорового человека в состоянии метаболизировать, как указывалось выше, значительные количества поступающих в организм или освобождающихся из тучных клеток и базофилов гистамина и др.аминов. Однако организм со сниженной способностью их метаболизма не справляется с такой нагрузкой, что проявляется в виде псевдоаллергической реакции [37,57].

1.5. Иммуногенетические аспекты этиологии и патогенеза аллергических заболеваний

Большинство регистрируемых у детей аллергических заболеваний являются атопическими по своей природе. Атопические болезни являются мультифакториальными по своей природе. Атопический фенотип формируется под воздействием средовых и генетических факторов [173].

Термины «атопия» и «атопический» часто используют для обозначения некоторых типичных аллергических заболеваний.

Эти термины, образованные от греческого слова, обозначающего «странный», «необычный», введены А.Т. Соса и R.A. Cooke (1923) для обозначения таких болезней как бронхиальная астма, аллергический ринит и конъюнктивит («сенная лихорадка»), атопический дерматит, к которым была заметна семейная предрасположенность, что позволило предполагать генетическое предрасположение к этим болезням. Спустя десятилетия после этого стало очевидным, что данные заболевания являются типичными естественными примерами аллергической реакции I (немедленного или анафилактического) типа, обусловленные Ig E антителами. Нередко термин «атопия» многие используют вместо слова «аллергия», чтобы подчеркнуть семейную предрасположенность к таким заболеваниям, как астма, ринит, атопический дерматит, в основе которых лежит образование аллерген – специфического Ig E. Было показано, что подобно предрасположению ко многим другим заболеваниям (диабету, гипертонии), предрасположение к атопии связано с мультифакториальными признаками или полигенным наследованием, зависимым от взаимодействия нескольких генов, более чем на одном локусе [171].

Формирование атопического фенотипа происходит уже в антенатальном периоде. Во II триместре беременности у плода обнаруживается снижение уровня ИФ- γ и значительное повышение mРНК ИЛ 4 и Th2-лимфоцитов. Аллергенная экспозиция у беременной в этом периоде особенно значима для активации Т-лимфоцитов плода, у таких новорожденных выявляется выраженное усиление пролиферации лимфоцитов на антиген (Warner J.et al.,1996). Обнаружено снижение синтеза ИФ- γ в лимфоцитах пуповинной крови *in vitro* под воздействием причинно значимого для матери аллергена у детей с аллергическими проявлениями впоследствии. Продукция ИФ- γ при антигенной стимуляции Т-лимфоцитов ниже у детей из семей с наследственным предрасположением к аллергическим реакциям и заболеваниям [173].

Дифференцировке Th0-клеток в Th2-лимфоциты, последующей гиперпродукции IgE и сенсibilизации плода способствуют высокий уровень аллергенной экспозиции матери и плода, перенесенная матерью во время беременности вирусная инфекция, осложненное течение беременности и связанное с ним повышение проницаемости плацентарного барьера для чужеродных антигенов, курение матери, наличие профессиональных вредностей, связанных с воздействием реактивных химических соединений.

После рождения ребенка экспозиция к аллергенам окружающей среды и воздействие факторов, усиливающих сенсibilизацию организма, являются определяющими в развитии аллергических заболеваний.

Возникновение аллергических (атопических) болезней инициируется экспозицией генетически предрасположенных к аллергии индивидуумов к сенсibilизирующим субстанциям. Образование специфических IgE-антител, выявление их в биологических средах организма, на поверхности клеток-мишеней (тучные клетки, базофилы) являются свидетельством происшедшей сенсibilизации организма и готовности его к разворачиванию аллергической реакции при повторном контакте с причинно значимым аллергеном с возникновением клинических проявлений атопии [163].

Манифестация клинических проявлений атопии у детей чаще всего происходит в первые годы жизни, при этом как причинно значимые чаще всего выступают пищевые аллергены. Клинически это находит выражение в возникновении атопического дерматита, гастроинтестинальных проявлений, аллергического ринита, рецидивирующего отита, крапивницы, отеков Квинке [162]. Наиболее частой причиной возникновения указанных аллергических проявлений у детей раннего возраста является сенсibilизация к белкам коровьего молока, яиц, злаковых, рыбы, реже - к овощам, крупам, фруктам. Нередкой причиной манифестации клинических проявлений атопии в этой возрастной группе являются назначаемые по поводу различных соматических и инфекционных заболеваний лекарственные препараты, при

этом наиболее выраженным сенсibiliзирующим действием обладают антибиотики и сульфаниламиды [168].

Отмечаемое в дошкольном возрасте вовлечение в аллергический процесс верхних дыхательных путей, бронхиального дерева, глаз обуславливается присоединением сенсibiliзации к аэроаллергенам жилищ (аллергены домашней пыли, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, тараканов, плесневых грибов, домашних животных, перьев птиц и пыльцевым аллергенам). Наиболее значимы ингаляционные аллергены в развитии аллергических ринитов, бронхиальной астмы, стенозирующих ларинготрахеитов, аллергических трахеобронхитов, аллергических конъюнктивитов [115].

Манифестации проявлений атопии может способствовать бактериальная сенсibiliзация. В сыворотке крови у больных атопическим дерматитом обнаруживаются специфические IgE к антигенам *Staphylococcus aureus*. У детей с бронхиальной астмой выявлены специфические IgE к антигенам *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris*, *E.Coli* (Балаболкин И.И. и др., 2002). Полагают, что более тяжелое и хроническое течение атопического дерматита у детей в значительной мере связано с индуцируемым антигенами *Staphylococcus aureus* IgE-опосредуемым механизмом (Y.T.Lin et al., 2000). Кроме этого, суперантигены *Staphylococcus aureus* способны индуцировать E-клеточную активацию, способствуя экскреции провоспалительных цитокинов, минуя IgE-опосредуемый механизм [78, 79].

Химические поллютанты, взаимодействуя с белками структурами организма, могут индуцировать образование специфических IgE-антител, способствовать расширению спектра причинно значимой сенсibiliзации и более тяжелому течению респираторных и кожных проявлений аллергии в детском возрасте [118, 159].

Сдвиг дифференцировки Th0 – клеток в сторону Th2- лимфоцитов является определяющим патогенетическим звеном в развитии атопии. При экспозиции к аллергенам Th2- лимфоциты продуцируют ИЛ 3, ИЛ 4, ИЛ 5,

ИЛ 6, ИЛ 10, ИЛ 13, усиливают продукцию IgE В-лимфоцитами. ИЛ 4 рассматривают как один из ключевых цитокинов, инициирующих развитие аллергических реакций. ИЛ 4 способствует активации и пролиферации В-лимфоцитов в направлении Th2-клеток, усиливает продукцию IgE, повышает экспрессию на В-лимфоцитах и тучных клетках молекулы CD 23, выполняющей роль низкоаффинного рецептора для IgE и играющей важную роль в контроле его секреции. CD23 и его растворимые фрагменты, обозначаемые как IgE-связывающие факторы, усиливают синтез Th2, вызываемый ИЛ 4. Указанный рецептор присутствует также на поверхности Т-клеток, моноцитов, эозинофилов и клеток Лангергенса. Увеличение экспрессии CD23 на мононуклеарах крови является характерным признаком реактивного характера иммунного ответа. ИЛ 4 вызывает также экспрессию молекул адгезии VCAM-I на клетках эндотелия, поддерживает пролиферацию серозных тучных клеток [153, 154].

Вырабатываемый активированными Th2-лимфоцитами ИЛ 10 ингибирует продукцию Th2-клетками ФНО- β , ИФ- γ и макрофагами ФНО- α , ИЛ 1, ИЛ 2. Синтезируемый В-лимфоцитами и моноцитами (макрофагами) ИЛ 12 стимулирует дифференцировку Th0-клеток в Th1-лимфоциты и выработку ИФ- γ естественными киллерами (NK-клетки). Синтезируемый Th2-лимфоцитами ИЛ 13 вызывает переключение синтеза иммуноглобулинов на изотип IgE независимо от ИЛ 4 [52].

Суммарный вклад генетических факторов в развитие атопии составляет 30-60%, остальная часть составляющей приходится на долю средовых компонентов.

Значение генетических факторов в развитии аллергических болезней доказывает выявление у страдающих ими детей наследственного предрасположения к аллергическим реакциям и заболеваниям, более высокую конкордантность по проявлениям аллергии монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными, обнаружение связи развития аллергических болезней с DR-антигенами главного комплекса

гистосовместимости [137]. Установлено, что определенные области хромосом 5 и 11 вовлекаются в контроль аллергического ответа. Хромосома 5 содержит кластер генов, контролирующих синтез Th₂-лимфоцитами ИЛ 3, ИЛ 4, ИЛ 5, ИЛ 9, ИЛ 13, GM – CSF. Полученные доказательства сцепления генетических маркеров на хромосоме 5 с указанными цитокинами дает основание связывать атопию с повышенной экспрессией этого кластера генов, способствующих гиперпродукции провоспалительных цитокинов. Хромосома 5q31 содержит ген, контролирующий синтез β₂-адренорецептора. На хромосоме 11 картирован ген, регулирующий синтез высокоаффинного рецептора для IgE. Выраженность IgE-ответа определяется воздействием нескольких генетических факторов. Гиперпродукция общего IgE связана с активацией гена, расположенного в хромосоме 11 (11q13).

Специфический IgE-ответ на аллергены контролируется генами иммунного ответа, связанными с главным комплексом гистосовместимости (I.P. Hall).

Определенные связи этой патологии были установлены благодаря использованию молекулярных маркеров, расположенных в самих генах или рядом с генами, чьи продукты вовлекаются в патофизиологический механизм атопии.

С одной стороны, такой подход позволил локализовать 6 хромосомных регионов, которые могут быть кандидатами в участники предрасположения к атопии:

- 5q31.1q33.1 (содержит ген интерлейкина-4),
- 6p21.3 (содержит гены HLA D и фактора некроза опухолей-α),
- 11q13 (содержит ген β-цепи Fc_εRI),
- 12q15-q24.1 (содержит ген интерферона-γ),
- 14q11.1 (содержит ген Т-клеточного рецептора α/β; хромосома 14q содержит локус в 14q11.2, связанный со степенью кожного реагирования на аллерген и локус в 14q13-23, связанный с уровнем общего Ig E в сыворотке крови),

-16p12 (содержит ген рецептора интерлейкина-4).

С другой стороны, была показана связь некоторых фенотипов с маркерами на хромосомах:

-4 – гиперреактивностью бронхов;

-6 – с уровнем общего Ig E и эозинофилией;

-7 – с уровнем общего Ig E, эозинофилией и гиперреактивностью бронхов;

-11 - с уровнем общего Ig E, выраженностью кожных проб на аллерген и бронхиальной астмой;

-13 – с атопией как таковой;

-16 - с уровнем общего Ig E, гиперреактивностью бронхов и бронхиальной астмой.

Следует специально подчеркнуть, что гены, контролирующие уровень общего Ig E и аллергенспецифического Ig E, различны. Гены специфического иммунного ответа соответствуют генам HLA D и T-клеточного рецептора [74,141,145]. Например, обнаруживается сильная связь между Ig E –ответом на главный аллерген пыльцы амброзии (Amb a 5) и гаплотипом HLA D2/Dw2, а других компонентов того же самого аллергена- с другими гаплотипами [144].

Как видно, общая картина такова, что одни гены вовлекаются в аллерген-специфический иммунный ответ, другие - в поддержание уровня общего Ig E, третьи - в регуляцию Ig E ответа, четвертые- в само аллергическое воспаление и т.д.

Популяционные исследования составляют неотъемлемую часть всей иммуногенетики и являются основой для характеристики генофонда исследуемых популяций.

В настоящее время установлена статистически достоверная связь системы HLA и большого количества патологических состояний, число которых приближается к 200, значительная часть которых относится к группе аллергических, аутоиммунных и небольшая часть к инфекционным и

опухолевым заболеваниями [130,131,133,134]. Некоторые авторы предполагают, что каждый антиген HLA несет генетическую информацию о степени резистентности и предрасположенности организма к этиологическим факторам всех видов патологий и возможным отклонениям от физиологии.

Исследования по выявлению ассоциаций антигенов гистосовместимости с возникновением и особенностями развития различных заболеваний показали, что установленные закономерности распределения тканевых антигенов у лиц определенной национальности не могут быть перенесены на другие популяции. Это связано с тем, что каждая популяция имеет свои характерные черты в распределении HLA антигенов и особенности неравновесного сцепления генов, составляющих гаплотип.

Известно, что в отношении ассоциаций между HLA и болезнями (XII Международное рабочее совещание, 2002) имеются не только выраженные межэтнические различия, но даже и проявляющиеся на внутриэтническом уровне различия. Это, скорее всего, связано со своеобразным HLA-генетическим профилем популяций, в результате чего в разных группах в качестве «маркерных» для одного и того же заболевания могут выступать разные HLA-специфичности.

Данные исследования жителей г.Ленинграда свидетельствует о повышенном риске возникновения бронхиальной астмы у индивидов, имеющих в фенотипе антигены HLA B13, B21, B35. А у больных бронхиальной астмой жителей Москвы установлена более частая встречаемость HLA –фенотипов, представленных антигенами A19, B8, B15. Данные распределения HLA-антигенов в группе страдающих этим заболеванием лиц русской национальности – жителей Баку -свидетельствует о повышенной частоте встречаемости антигенов HLA A9, B5, B16, B21,B22, B27, тогда как антигены A3 и B13 у таких больных встречались реже, по сравнению со здоровой частью популяции[64].

У жителей Ургутского района Самаркандской области в узбекской популяции на основе этнических особенностей распределения HLA-

антигенов выявлены антигены, определяющие повышенный риск развития бронхиальной астмы: HLA-A10, A28, A32, B18, B40, CW2, CW6. При этом установлены генетические маркеры инфекционно-аллергической формы БА HLA-A28, CW2; атопической формы БА- HLA-B40; смешанной формы БА- HLA- B35 [12,13]. А также была выявлена ассоциация антигенов HLA-B21 и B35 с хроническим бронхитом в узбекской популяции Самарканда [59].

При поллинозах установлена положительная связь с антигенами HLA-B13, B40 в узбекской популяции [73,74]. По данным Ш.Х.Зиядуллаева наследственная предрасположенность к АР у детей, проживающих в сельских условиях Самарканда ассоциирована с HLA –антигенами B40, CW2, тогда как предрасположенность к устойчивости развития АР связана с фенотипом HLA – A19 [59,66].

В результате исследований узбекской популяции идентифицировано 13 аллелей гена HLA-DRB1. При анализе распределения аллелей этого гена установлено, что наибольшая генная частота характера для аллелей *04,*13, *15. При типировании гена DQA1 были идентифицированы 7 аллелей, среди которых наибольшая частота оказалась у аллелей *0102, 80301, *0501.

Типирование гена HLA-DQB1 среди узбеков определило наличие 9 аллелей, среди которых наиболее частыми явились аллели *0102, *0301, *0602-8. Полученные таким образом данные Макшаевой Э.Т.(2003 г) могут служить в качестве нормативных материалов при изучении связей генов HLA –II класса при патологии [110].

Таким образом, существует чрезвычайное многообразие генов, вовлекаемых в атопию. Другое важное положение состоит в том, что предрасположение к атопии обусловлено не только наследственными факторами, но и воздействиями окружающей среды. Последнее приобретает сейчас особое значение и объясняет резкий прирост заболеваемости аллергическими болезнями, произошедший за последние 3 десятилетия (удвоение заболеваемости каждые 10 лет) Известно, что многие средовые условия и воздействия сопровождаются смещением функционального

баланса Th1/Th2 в сторону Th2-клеток, а потому облегчает Ig E-ответ. К таким воздействиям относятся изменение структуры инфекционной заболеваемости населения развитых стран, уменьшение микробной экспозиции в раннем детском возрасте, изменение стиля жизни и образа питания, воздействия частиц выхлопных газов двигателей, работающих на дизельном топливе, табачного дыма и пр.

Средовые влияния могут изменять проницаемость (не только структурно, но и функционально) поверхностных барьерных тканей и облегчать тем самым поступление в организм продуктов с сохраненными аллергенными свойствами.

Таким образом, предрасположение к атопии является результатом как наследственных влияний, так и воздействий окружающей среды, в том числе атропогенного происхождения. Те и другие могут проецироваться на разные звенья аллергического процесса, что можно систематизировать следующим образом. Наиболее общие уровни предрасположения к атопии:

- поступление аллергена в организм через барьерные ткани,
- образование и уровень Ig E-антител,
- представленность $Fc_{\epsilon}RI$ на клетках-мишенях аллергии,
- возбудимость, секреторная активность клеток-мишеней аллергии,
- реактивность периферических тканей (в частности, чувствительность к медиаторам аллергии).

Дальнейшая расшифровка молекулярно-генетических основ атопических болезней будет способствовать раннему выявлению детей группы высокого риска по возникновению аллергической патологии и своевременному проведению мер ее первичной профилактики.

Аллергия как системный процесс

Аллергическая форма реактивности представляет собою целостную реакцию организма, составленную их активностей находящихся во взаимных

отношениях друг с другом определенных клеточных и молекулярных участников, обеспечивающих готовность барьерных систем покровных тканей и гистогематических барьеров к восприятию аллергенов и организации аллерген-специфического воспаления. Это сказанное соответствует пониманию аллергии как системного процесса.

Центральным молекулярным звеном этой системы, определяющим ее специфичность, является молекула аллергенспецифического Ig E. Его образование и доступность всем тканям обеспечивает способность всех барьерных систем распознавать аллерген, прежде проникший в организм и индуцировавший Ig E-образование.

Сама аллергическая реакция, локализованная действием аллергена в том или ином органе или ткани, отражается не только на их функции, но и на состоянии других органов и тканей. Например, у пациентов с бронхиальной астмой имеются бессимптомные признаки аллергического воспаления слюнных желез и желчного пузыря.

Аллергическая реакция на один аллерген может облегчить ответ иммунной системы, выражающийся в продукции аллерген - специфического Ig E к другим поступающим в организм аллергенам. Так, во время аллергической реакции тканевых тучных клеток из них высвобождаются цитокины (интерлейкин-4 и интерлейкин-13, в частности), которые являются обязательными участниками индукции Ig E-ответа.

Аллергическая реактивность, как система, обеспечивается обязательными межсистемными взаимоотношениями с другими системами организма (в первую очередь с иммунной, нервной, эндокринной и др). Не касаясь всего многообразия этих отношений, можно напомнить в качестве показательного примера роль костного мозга. Костный мозг участвует в образовании главных эффекторных клеточных участников аллергии: тучных клеток, базофилов, эозинофилов, активно рекрутируемых в ткани, где разворачивается аллергическая реакция. Специально следует обратить внимание на то, что повышение образования в костном мозге

предшественников клеток воспаления ассоциировано с поддержанием аллергического воспаления в тканях и их неспецифической гиперреактивности. Это показано как у человека при естественно текущем аллергическом заболевании, так и в эксперименте у сенсibilизированных животных. Все это дает право считать аллергический процесс и аллергические заболевания системной патологией.

1.6. Современные методы лечения аллергических заболеваний у детей

Накопленный за последние 10-летия клинический опыт свидетельствует о высокой эффективности аллерген специфической иммунотерапии детей, страдающих атопическими заболеваниями.

Аллергенспецифическая иммунотерапия в настоящее время является единственным методом лечения, оказывающим позитивное влияние на естественное течение аллергических болезней.

Основу ее терапевтического действия составляют возникающие в результате введения лечебных аллергенов изменения в иммунном ответе, ведущие к устранению дисбаланса Th2 – и Th1 – лимфоцитов, снижению продукции общего, специфических IgE, противовоспалительных цитокинов [119], увеличению продукции IgG-1, IgG-4, ИФН- γ , IL-10, IL-12, TGF β .

Имеются наблюдения хорошей результативности аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) при проведении ее в комбинации с индуктором синтеза интерферона (ИФН) циклофероном, иммуномодулятором полиоксидонием [24, 26].

Под влиянием АСИТ у многих детей с атопическими заболеваниями отмечается уменьшение продукции специфических Ig E, неспецифической бронхиальной гиперреактивности, что способствует снижению частоты обострений аллергического процесса, более легкому его течению, достижению устойчивой ремиссии и повышению качества жизни больных.

Благоприятное влияние на течение бронхиальной астмы у детей оказывает анти-IgE-терапия (Milgrom H., et al,2001).

У ряда детей с аллергической патологией выявляются хронические очаги инфекции, рецидивирующие кожные инфекции. При иммунологическом обследовании у некоторых больных обнаруживаются иммунные дисфункции, проявляющиеся дисиммуноглобулинемией, снижением фагоцитарных функций, продукции ИФН- γ [173]. С этих позиций в значительной мере является оправданным применение иммуномодулирующих средств, которые способствуют ускорению обратного развития бактериальной инфекции, снижают частоту интеркуррентных ОРЗ и обострений аллергических болезней [45,153, 162].

Еще одним из современных методов лечения аллергических заболеваний у детей является метод топической аутоцитокинотерапии. Так, имеются данные о клинической эффективности и безопасности применения комплекса природных цитокинов методами эндоназального электрофореза и инстилляционным у больных с различными клиническими формами поллиноза.

Топическая цитокинотерапия методом эндоназального электрофореза приводит к достоверному снижению уровня ФНО- α в сыворотке крови, нормализации содержания Ig G, а также тенденции к снижению сезонного подъема общего IgE. Капельное применение комплексов природных цитокинов не сопровождается достоверными изменениями со стороны клеточного и гуморального звена иммунной системы. Локальное применение комплекса природных цитокинов по клинической эффективности и воздействию на показатели иммунной системы (ИЛ-1 β , ФНО- α , IgE) сравнимо с алерговакцинацией. Одним из механизмов, объясняющих положительный эффект эндоназального электрофореза аутоцитокинов, является ингибция продукции ФНО- α в сыворотке крови больных поллинозом.

Таким образом, установлена клиническая эффективность топической аутоцитокинотерапии у больных с различными клиническими формами поллиноза. Отсутствие побочных реакций при ее применении позволяет использовать этот метод превентивного лечения у больных поллинозом различных возрастных категорий в анамнезе у которых имели место системные реакции на введение аллергенов [88].

Анализ данных обзора литературы свидетельствует, что проблемы медицинской экологии и аллергии актуальны и тесно связаны между собой. Патогенез резистентности организма к действию неблагоприятных факторов окружающей среды сложный. Среди различных механизмов защиты организма решающее значение имеет иммунологическая реактивность. Наиболее частым вариантом нарушений функции иммунной системы является аллергопатология, частота которой продолжает расти.

Заболеваемость детского населения аллергией находится в широких пределах. Однако нет точных и научно обоснованных сведений о региональных особенностях распространения аллергии среди детей, проживающих в условиях жаркого климата. Между тем эта проблема имеет большое научно-практическое значение и для практического здравоохранения.

Следовательно, назрела необходимость специальных изысканий по определению иммуно-генетических особенностей аллергии у детей, проживающих в условиях жаркого климата и установлению степени экологической загрязненности и сущности агента, характера связанных с ними обменных и других видов нарушений без которых не представляется возможным разработка методов популяционной профилактики экопатологических состояний, в том числе экозависимых аллергических заболеваний в детском возрасте.

Несмотря на то, что проблема аллергии у детей изучается по различным направлениям, многие аспекты этой сложной проблемы остаются нерешенными. К ним относятся иммуно-генетические особенности аллергии

у детей, проживающих в условиях жаркого климата. Проведенные исследования в этом направлении продемонстрировали разнообразие иммуногенетических особенностей при различных патологиях в узбекской популяции. Однако в литературе нет данных по изучению ассоциаций между аллергическом рините и HLA-антигенами, в зависимости от пола, возраста начала болезни и сенсibilизации к различным группам пыльцевых аллергенов, а также в зависимости от его клинического проявления в узбекской детской популяции. В доступной нам литературе научно-обоснованные клинико-эпидемиологические и иммуногенетические сведения, посвященные этой теме, мы не нашли. Между тем решение этих аспектов проблемы аллергии у детей имеет не только большое фундаментальное, но также и народно-хозяйственное значение. А дальнейшая расшифровка молекулярно-генетических основ атопических болезней будет способствовать раннему выявлению детей группы высокого риска по возникновению аллергической патологии и своевременному проведению мер ее первичной профилактики.

ГЛАВА II. ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ, КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ – ШКОЛЬНИКОВ

2.1. Частота и клинические формы проявления аллергии у детей

Ввиду того, что отчетные документации оформляются по специально принятому стандартному графику, где нет графы аллергической заболеваемости (кроме бронхиальной астмы), нет возможности определить частоту и динамику общей аллергической заболеваемости детского населения по статистическим данным. Эпидемиологические исследования, проведенные на основе экспедиционных исследований, позволяют получить надежные и сравнимые данные по распространенности симптомов аллергии.

Для выяснения региональных особенностей аллергии у детей, проживающих в городских и сельских условиях Бухарского вилоята,

проводили трехэтапное эпидемиологическое исследование. Первый этап исследования включал анкетный опрос 2734 детей школьного возраста. Анализ результатов исследования показал репрезентативность отобранного материала по отношению к общей совокупности детей-школьников. Из общего количества (2734) анкетированных: городские-1843 (67,4%), сельские - 891 (32,6%). При распределении по месту жительства в половом аспекте, соотношение количества мальчиков и девочек составляет примерно 1:1, т.е. городских мальчиков 49,8%, девочек- 50,2%, а сельских мальчиков-47,2%, девочек-52,8% .

Среди 2734 опрошенных учеников выявленных больных - 651 (23,8%), из них с симптомами аллергии - 535 (82,2%) детей, а в общей структуре это составляет 19,6%. У детей-школьников отмечались различные симптомы аллергических реакций и заболеваний. Удельная частота симптомов аллергии была достоверно ($p < 0,05$) выше среди детей старшего (11-15 лет) возраста ($54,7 \pm 2,1\%$), чем среди детей младшего (7-10 лет) возраста ($45,3 \pm 2,1\%$).

Анализ полученных данных относительно частоты аллергии показал следующие результаты. Из общего количества детей (535) с различными симптомами аллергии у 364 (68,1%) детей выявили респираторную, у 80 (14,9%) детей - пищевую и у 40 (7,5%) инсектную аллергию, атопический дерматит – 19 (3,5%), лекарственная аллергия -17 (3,2%) и псевдоаллергические реакции - 15 (2,8%): мальчики -257 (48,0%), девочки - 287 (52,0%).

Анализ интенсивных показателей определил, что частота респираторной аллергии на 1000 обследованных детей составляет 133,2. Среди пациентов детей в возрасте 7-10 лет было 242 (45,3%) и 11-15 лет -293 (54,7%).

У 237 больных основное заболевание часто сочеталось с другими аллергическими болезнями, т.е. в 44,3% случаев наблюдалась сочетанная форма аллергии (пищевая + лекарственная, респираторная + пищевая + инсектная ассоциация).

Среди выявленных больных с симптомами аллергии городских- 353 (65,9%), а сельских- 182 (34,1%). Следует отметить, что среди опрошенных 891 сельских учеников выявлено 182 больные с симптомами аллергии, это составляет 20,4% всех опрошенных сельских учеников и 34,1% всех выявленных больных (535) аллергией.

Частота аллергической заболеваемости среди всех (1843) городских учеников, тоже не уступая сельским, составляла 19,2% (353), что в общей структуре составляет 65,9%.

Клинические формы проявления аллергии у детей, проживающих в условиях села были следующие: респираторная аллергия-125(68,7%), пищевая аллергия- 22(12,1%), атопический дерматит - 11(6,1%), инсектная аллергия – 9(4,9%), лекарственная аллергия - 8 (4,4 %) и псевдоаллергия-7 (3,8 %).

Выяснилось, что инсектная аллергия среди сельских детей уступает атопическому дерматиту, последний занимает 3-место. Это связано с особенностями питания в условиях сельской местности, а также с условиями жизни, когда в период сбора урожая дети больше подвергнуты контакту с различными растениями, в частности с хлопчатником, картофелем, тутовым шелкопрядом, кукурузой, пшеницей и др.

Не исключено также частое вовлечение школьников в сбор урожая, полевые и садовые работы. Сочетанная форма аллергии наблюдалась у 71 ребенка, что составляет 39% случаев.

Среди городских учеников клинические проявления аллергии были следующие: первое место занимает - респираторная аллергия -239 (67,7%), второе – пищевая аллергия- 58 (16,4%), третье место – инсектная аллергия- 30 (8,5%), лекарственная аллергия- 9 (2,5%), а атопический дерматит (2,3%) и псевдоаллергические реакции - 8 (2,3%) наблюдались с одинаковой частотой. Выяснилось, что среди городских детей аллергия приобретает чаще респираторную, пищевую и инсектную форму проявления, хотя в немалых случаях наблюдаются и лекарственная аллергия, атопический

дерматит и псевдоаллергические реакции. Следует отметить, что сочетанная форма аллергии при этом составляет 47,1% случаев.

Таким образом, удалось определить, что в общей структуре аллергопатологии как среди городских, так и среди сельских детей чаще болеют дети в старшем возрасте (11-15 лет), и продолжают доминировать респираторная и пищевая аллергия. Если среди городских детей учащаются случаи инсектной аллергии, то среди сельских это наблюдается при atopическом дерматите. Одинаково наблюдаются и случаи лекарственной аллергии и псевдоаллергические реакции у детей, независимо от их места жительства.

Длительность болезни находилась в пределах от 1 до 10 лет. Помимо сочетанной формы аллергии, у детей наблюдались и псевдоаллергические реакции в виде крапивницы.

В наших исследованиях, в развитии аллергической болезни существенное значение имели следующие факторы риска: наследственная отягощенность-390 (72,9±1,9%), аллергический диатез – 304 (56,8±2,1%), раннее искусственное вскармливание – 224 (41,8±2,1%).

2.2. Причины сенсibilизации

При распределении детей, страдающих респираторной аллергией по полу и возрасту выяснилось, что большинство детей (55,7%), страдающих респираторной аллергией находилось в возрасте 11-15 лет. Девочки и мальчики страдали аллергией примерно одинаково.

Выяснилась такая закономерность заболеваемости, что в возрасте 7-10 лет мальчики по сравнению с девочками относительно чаще заболевают респираторной аллергией, а в возрасте 11-15 лет чаще страдают девочки по сравнению с мальчиками такого же возраста.

Клинические формы проявления респираторной аллергии были следующие: аллергический ринит-116 (31,8%), аллергический бронхит-113 (31,1%), поллиноз-103 (28,3%), бронхиальная астма -32 (8,8%). Причиной

аллергического ринита, бронхита и поллиноза были пыльцевые и пылевые аллергены: пыльца хлопчатника, лебеды, кокона, пшеницы, кукурузы и домашняя пыль в разном соотношении.

Следует указать, что в значительной степени (33,2%) наблюдаемых случаев аллергического ринита, бронхита и поллиноза причина осталась невыясненной.

Изучение анамнеза больных детей с бронхиальной астмой выяснило, что причиной приступов бронхиальной астмы являлись неинфекционные аллергены: домашняя пыль - 20 (62,5%), эпидермальные - 8 (25%): шерсть домашних животных (кошек, собак), пыльцевые (6,25%). У значительной части пациентов (6,25%) причина оставалась неясной.

В структуре причин пищевой аллергии существенное значение имели пищевые аллергены (83,7%). Анамнестически непереносимость коровьего молока - 25,0%, яичного белка - 17,5%. Наряду с этим обострение болезни связывали также и с другими пищевыми продуктами: мясо баранины, рыба, лимон, овощи, фрукты. У значительной части больных (16,3%) причины аллергических реакций остались неясными.

Самая большая причина аллергии была на аллерген из коровьего молока. На этот фактор ссылались 20 больных. На яичный белок указали 14 больных. На баранину указывали 9 пациентов. На рыбу указывали 8 больных. Фрукты и овощи считали причину аллергии 13–3 пациентов. Следует подчеркнуть, что причина болезни осталась не выясненной у 13 пациентов. Пищевой аллергией девочки в 1,2 раза чаще страдали, чем мальчики.

Аллергические реакции, возникающие в результате контактов с насекомыми и их метаболитами: при соприкосновении с ними, вдыхании частиц тела насекомых или продуктов их жизнедеятельности, укусах, ужалениях проявлялись как инсектная аллергия. В этиологии инсектной аллергии решающее значение (89,7%) имел яд жалящих насекомых: ос, пчел, шмелей и комаров. Причину выяснить не удалось у 10,3% пациентов

(табл.2.1.). Следует указать, что при инсектной аллергии чаще причиной аллергии служили укусы ос и пчел. Мальчики и девочки страдали одинаково, чаще в возрасте 11-15 лет.

Таблица 2.1.

Причины инсектной аллергии (n = 39)

№	Вид насекомого и причины	Абс. Число	%
1.	Осы	16	41,0
2.	Пчелы	14	35,8
3.	Шмели	3	7,7
4.	Комары	2	5,2
5.	Причина неясная	4	10,3
	ИТОГО	39	100

При изучении причинных факторов аллергического дерматита у детей, анамнестически выяснилось, что в 47,4% случаев аллергического дерматита причиной являлись различные пищевые аллергены, имели значение и лекарственные аллергены - 26,3%, инсектные аллергены (яд жалящих и кусающих насекомых) в 15,8% случаев. У 10,5% больных детей причина аллергического дерматита осталась неясной (табл.2.2.).

Таблица 2.2.

Причины аллергического дерматита (n = 19)

№	Причинные факторы	Абс. Число	%
1.	Пищевые	9	47,4
2.	Лекарственные	5	26,3
3.	Яд жалящих насекомых	1	5,3
4.	Яд кусающих насекомых	2	10,5
5.	Причина осталось неясная	2	10,5
	ИТОГО	19	100

Основными причинами поражения кожи при лекарственной аллергии являются антибиотики всех групп, сульфамидные препараты, витамины.

Аллергические реакции на ужаление насекомыми проявлялись как местные так и системные. Имеют значение факторы риска развития аллергического дерматита. Так например, среди детей с аллергическими болезнями кожи часто встречаются дети, находившиеся на раннем искусственном вскармливании (56%), имевшие дефекты вскармливания - ранний прикорм, введение в рацион продуктов, не соответствующих возрасту или обладающих высокоаллергенными свойствами (26-67%), с аномалиями конституции, в частности с экссудативно-катаральным диатезом (78%) и наследственной отягощенностью (72%). Девочки в 1,8 раз чаще страдают атопическим дерматитом, чем мальчики, и чаще в возрасте 7-10 лет.

Лекарственная аллергия характеризуется непереносимостью лекарственных препаратов, обусловленной участием иммунных реакций гуморального или клеточного типа. Она может развиваться на введение практически любого медикамента, но механизмы возникновения гиперчувствительности к лекарственным препаратам различны. Среди всех больных с лекарственной аллергией и из общего числа аллергических реакций на антибиотики регистрировались в 41,2% случаев, сульфаниламидные препараты – 29,5%, лечебные сыворотки и вакцины – 23,5%, витамины – 5,8% (таб. 2.3.).

Таблица 2.3.

Медикаменты, вызвавшие лекарственную аллергию (n = 17)

№	Медикаменты	Число больных	% выявлений
1.	Антибиотики	7	41,2
2.	Сульфаниламидные препараты	5	29,5
3.	Лечебные сыворотки и вакцины	4	23,5
4.	Витамины	1	5,8
	ИТОГО	17	100

Следует отметить, что среди факторов поддерживающих высокий уровень лекарственных осложнений имеют значение:

- рост потребления лекарственных препаратов населением;
- широкое распространение самолечения вследствие доступности лекарств (возможности приобретения их без рецептов);
- загрязнение окружающей среды промышленными отходами;

Лекарственной аллергией чаще страдают дети в возрасте 7-10 лет, различие среди пола не отмечено.

Псевдоаллергические реакции – это исходные состояния, не имеющие отношения не только к истинной, но и к псевдоаллергическим реакциям. Клиническая картина в этом плане может иметь только относительное значение из-за возможного совпадения проявлений. Причиной псевдоаллергии является какое-либо вещество, которое также обозначают термином «аллерген», хотя правильной было бы называть его «псевдоаллерген». Псевдоаллерген действует непосредственно на клетки - эффекторы (тучные клетки, базофилы и др.) или биологические жидкости и вызывает освобождение из клеток или образование в жидкостях медиаторов. Практически большинство аллергенов может приводить к развитию как аллергических, так и псевдоаллергических реакций. Это зависит от природы вещества, его дозы, частоты введения в организм и реактивности самого организма, причем эти два типа реакций могут сосуществовать.

Псевдоаллергические реакции по данным многих авторов, встречаются наиболее часто при лекарственной и пищевой непереносимости.

В наших исследованиях у детей наблюдались такие псевдоаллергические реакции как при пищевой и лекарственной, так и при инсектной аллергии. Причем при контакте с собакой или кошкой у детей наблюдалась крапивница. У части детей наблюдалась непереносимость пенициллина, тогда как ампициллин хорошо переносится, или же

наблюдалась реакция на Панадол, а на Анальгин и другие нестероидные реакции не было.

Таким образом, анамнестически выяснилось, что у детей в 46,6% случаев причиной псевдоаллергических реакций являлись различные пищевые аллергены, имели и значение лекарственные аллергены - 26,6%, инсектные аллергены (шерсть домашних животных) в 13,4% случаев. У 13,4% больных детей причина псевдоаллергических реакций осталась неясной (табл. 2.4.).

Таблица 2.4.

Причины псевдоаллергических реакций у детей (n = 15)

№	АЛЛЕРГЕНЫ	Число больных	% выявлений
1.	Пищевые продукты	7	46,6
2.	Лекарственные препараты	4	26,6
3.	Шерсть домашних животных	2	13,4
4.	Неясной этиологии	2	13,4
	ИТОГО	15	100

Представляет определенный интерес анализ материала относительно соотношения моно и полисенсibilизации. В наших исследованиях частота полисенсibilизации существенно превышала частоту моносенсibilизации при всех клинических формах проявления аллергии, что проявлялась как сочетанная её форма (44,3%), например, БА+ пищевая аллергия; пищевая + лекарственная + респираторная аллергия; инсектная + пищевая аллергия; инсектная + лекарственная аллергия и др.

Удалось определить, что среди школьников, проживающих в условиях жаркого климата нередко встречается аллергия, в общей структуре это составляет 19,6%. У детей-школьников отмечались различные симптомы аллергических реакций и заболеваний. Удельная частота симптомов аллергии была достоверно ($p < 0,05$) выше среди детей старшего (11-15 лет) возраста.

Анализ полученных данных относительно частоты аллергии показывает, что преобладает респираторная (68,1%) и пищевая (14,9%) аллергия. Частота инсектной аллергии 7,5%, атопического дерматита – 3,5%, лекарственной аллергии -3,2% и псевдоаллергических реакций - 2,8%.

Основное аллергическое заболевание часто сочетается с другими аллергическими болезнями, т.е. в 44,3% случаев наблюдается сочетанная форма аллергии (пищевая + лекарственная, респираторная + пищевая + инсектная ассоциация).

Заболеваемость аллергией примерно одинаковая среди городских и сельских детей. Причиной аллергического ринита, бронхита и поллиноза были пыльцевые и пылевые аллергены: пыльца хлопчатника, лебеды, кокона, пшеницы, кукурузы и домашняя пыль в разном соотношении. Изучение анамнеза больных детей с бронхиальной астмой выясняет, что причины приступов бронхиальной астмы являются неинфекционные аллергены: домашняя пыль - 20 (62,5%), эпидермальные - 8 (25%), пыльцевые (6,25%).

Пищевой аллергией девочки страдают относительно чаще, чем мальчики, чаще в возрасте 11-15 лет.

В этиологии инсектной аллергии решающее значение (89,7%) имеют яд жалящих насекомых: ос, пчел, шмелей и комаров. Мальчики и девочки страдают одинаково, чаще в возрасте 11-15 лет.

Из причинных факторов атопического дерматита у детей, чаще её причиной являются различные пищевые аллергены, имеют и значение лекарственные и инсектные аллергены (яд жалящих и кусающих насекомых). Основными причинами поражения кожи при лекарственной аллергии являются антибиотики всех групп, сульфамидные препараты, витамины.

Частыми причинами псевдоаллергических реакций являются различные пищевые аллергены, имеют значение и лекарственные и инсектные аллергены (шерсть домашних животных).

Частота полисенсibilизации существенно превышает частоту моносенсibilизации при всех клинических формах проявления аллергии.

2.3. Клинические особенности течения аллергии у детей

Клинические формы проявления аллергических заболеваний разнообразны. Большинство страдают респираторными аллергиями (аллергический ринит, конъюнктивит, бронхит, бронхиальная астма). До 10% детей по поводу пищевой аллергии получают стационарное лечение. Продолжительность заболевания может быть в пределах от нескольких месяцев до 10 лет и больше (табл. 2.5).

Таблица 2.5.

Клинические формы проявления аллергических заболеваний у детей

Заболевания	Количество больных	
	Абс.ч	%
Аллергические риниты, конъюнктивиты, поллиноз, бронхиты	134	44,1
Бронхиальная астма	140	46,1
Пищевая аллергия(крапивница, отек Квинке)	30	9,8
Всего	304	100

В структуре респираторных аллергозов преобладает бронхиальная астма. Аллергические риниты клинически характеризуются появлением сильного зуда и жжением в носу, носоглотке, горле, обильным выделением из носа липкой водянистой слизи. Больные жалуются на приступообразное чихание, затрудненное дыхание через нос, ощущения инородного тела в глазах, плохой сон. Больные дети становятся беспокойными, раздражительными, плаксивыми. При риноскопии слизистая оболочка носа бледно-серая с голубоватым оттенком. Нередко наблюдаются на слизистой

оболочке носа белые пятна или пятна Воячека, характерные для аллергических ринитов.

В клинической картине аллергического бронхита преобладают симптомы приступообразного кашля. У большинства больных детей перед появлением кашля отмечаются симптомы-предвестники: общее беспокойство, зуд в носу, заложенность носа, выделения из носа, что указывает на частое сочетание бронхита с рино - синуситами. При поллинозе эти явления имеют сезонный характер и сопровождаются с инъекцией сосудов склер и отечностью век.

Клиническая картина аллергического бронхита отличается многократной повторяемостью упорных приступов кашля. Рецидивы заболевания у некоторых больных детей наблюдаются по несколько раз в месяц. Характер кашля часто меняется: то сухой, то влажный. При аускультации легких прослушиваются сухие или среднепузырчатые, влажные хрипы, которые часто носят диффузный характер. Из общих симптомов преобладают явления вегетодистонии. Эозинофилия наблюдается у всех больных. При рентгенографии отмечается периваскулярная инфильтрация и усиление сосудистого рисунка. Как правило, при проведении спирометрии и пикфлоуметрии суточная разница показателей составляет менее 20%. Типичные приступы удушья не отмечаются.

Клиническая картина бронхиальной астмы зависит от периодов развития болезни. В предприступном периоде у больных наблюдаются выделения из носа, чихание, зуд в глазах, носу, кашель, общее беспокойство, раздражительность, плохой сон. В приступном периоде больные жалуются на типичные приступы удушья, экспираторную одышку и шумное свистящее дыхание, особенно в ночное время. В легких выслушиваются и сухие, и влажные разнокалиберные хрипы. В межприступный период состояние больных детей будет относительно удовлетворительное, физикальные явления в период ремиссии, как правило, отсутствуют. Однако при спирометрии и пикфлоуметрии выявляется снижение показателей функции

внешнего дыхания. Эозинофилия в крови сохраняется. Так как наблюдаются классические приступы бронхиальной астмы, не у всех больных будет проведено рентгенографическое исследование. При рентгенографии отмечается повышенная воздушность легочной ткани, а также усиление сосудистого рисунка.

Клиническая картина пищевой аллергии характеризуется разнообразностью и проявляется в виде зуда по всему телу, покраснения, крапивницы, отека Квинке, отека губ, лица, век, дистальных частей конечностей. Больные будут очень беспокойными, у некоторых отмечаются цианоз носогубного треугольника, нарастающий отек по всему телу и отек слизистой бронхов, что проявляется кашлем и одышкой.

Пищевая аллергия в тяжелых случаях проявляется в виде отека Квинке и генерализованной крапивницы, а при средней тяжести - крапивницей. Генерализованная крапивница (25,4%) характеризуется появлением зудящих волдырей разного калибра и формы. Острый отек Квинке и отек гортани (20,7%) - развитием отека губ, век, ушных раковин, лица и других частей тела.

Одним из характерных проявлений аллергических заболеваний является сочетание основного заболевания с другими аллергическими болезнями. В наших исследованиях у 52,0% больных основное заболевание сочеталось с другими аллергическими заболеваниями: пищевой и лекарственной, инсектной аллергией.

Важнейшим критерием аллергии, особенно атопических форм, является наследственное предрасположение. По нашим данным, аллергическая наследственная отягощенность отмечается 79,6%, причем по отцовской линии – 52,1%, материнской -42,2 % , по обеим линиям -5,7%. Родители страдают различными клиническими формами аллергических заболеваний. Аллергическая патология родителей и детей не всегда совпадают. Это свидетельствует о том, что передается по наследству не

болезнь в готовом виде, а предрасположенность организма к аллергии вообще.

При анализе по паритету беременности, чаще страдают дети родившиеся от первой (40,2%) и 2-й (33,9%) беременности. Возрастная структура родителей больных детей показывает, что возраст родителей будет в среднем репродуктивном возрасте 20-29 лет (табл.2.6.).

Таблица 2.6.

Возрастная структура родителей больных детей с аллергией

Место жительства	17-19 лет		20-29 лет		30-39 лет		40-49 лет	
	Абс.ч	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Город	6	50,0	74	36,5	31	37,4	2	33,3
Село	6	50,0	129	63,5	52	62,6	4	66,7
Всего	12	4,0	203	66,7	83	27,3	6	2,0

Показатели пикфлоуметрии и спирометрии у ольных бронхиальной астмой будут ниже нормы (табл.2.7). У мальчиков пиковая скорость выдоха находится в пределах от 177 л/мин до 260 л/мин, а у девочек -190 л/мин – 220 л/мин. Различие с аналогичными показателями, принятыми в норме, достоверное ($p < 0,05$). Аналогичные сведения получаются при определении ЖЕЛ, у мальчиков ЖЕЛ находится в пределах 0,98 -1,66 л, а у девочек – 1,02 - 1,74 л ($p < 0,05$).

Таблица 2.7.

Показатели спирометрии (ЖЕЛ, л) и пикфлоуметрии (л/мин) у детей, страдающих бронхиальной астмой

Возраст в годах	ЖЕЛ (л)		Пиковая скорость выдоха (л/мин)	
	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки
7-9	0,98	1,02	177	190
10-12	1,46	1,42	225	210
13-15	1,66	1,74	260	220

Представляет определенный интерес выяснение метеочувствительности детей, страдающих аллергией. Проведенный анализ данных нашего исследованного материала показал следующие результаты (табл. 2.8., рис 2.1.).

Частота метеорологической чувствительности повышена у большинства больных 65,5% ($p < 0,05$). Такая закономерность наблюдалась также и при сравнении частоты метеолабильных и метеорезистентных больных детей, проживающих в городских и сельских условиях ($p < 0,05$). Частота метеолабильных детей была примерно одинаковой как среди городских, так и среди детей, проживающих в сельских условиях (рис.3.1.).



Рисунок 2.1. Метеочувствительность детей с аллергией в зависимости от места жительства

Таблица 2.8.

Метеочувствительность детей с аллергией в зависимости от места жительства

Место жительства	Количество больных	Метеолабильные	Метеорезистентные	P
Город	113 (100%)	97 (85,8±3,3%)	16(14,2 ± 3,3%)	<0,05
Село	191 (100%)	102 (53,4 ±3,6%)	89 (46,6 ± 3,6%)	<0,05
Всего	304 (100%)	199 (65,5 ± 2,7%)	105 (34,5±2,7%)	<0,05

В период 2000-2004 годов общее число госпитализированных детей с респираторными аллергиями, по отношению к общему числу

госпитализации детей с аллергией, составило 29,0%. Частота госпитализации по поводу респираторной аллергии по отношению к общему числу госпитализированных, в период с 2000 по 2002 гг находилась в пределах 1,8-3,2%, а в период с 2003 по 2004 годы увеличилась до 3,6-4,5%. Следовательно, число госпитализации по поводу респираторной аллергии в течение последних 5-ти лет увеличилось почти в 2,5 раза ($P < 0,05$).

В наших исследованиях при респираторной аллергии явления аллергического ринита составили большое количество (66,4 %), а в 33,6% случаев наблюдался аллергический бронхит и поллиноз. В 18,6% случаев наблюдались сочетанные клинические формы проявления аллергии.

Легкая форма аллергического ринита составляет у 26(19,4%), среднетяжелая форма – 38 (28.4 %), тяжелая форма- 70 (52,2 %).

Заболеваемость БА с одинаковой частотой наблюдается среди детей в возрасте 6-10 и 11-15 лет. В абсолютном количестве мальчики почти в 2,0 раза чаще страдают БА, чем девочки. При анализе заболеваемости БА по полу в зависимости от возраста выяснилось, что девочки страдают БА чаще в возрасте 6-10 лет, а в возрасте 11-15 лет заболеваемость преобладает среди мальчиков.

В оценке состояния тяжести больных с приступами бронхиальной астмы мы придерживались классификации GINA –«Глобальные инициативы по борьбе с бронхиальной астмой» (1992).

Пищевая аллергия. Клинические формы проявлений пищевой аллергии разнообразны: острые аллергические реакции ЖКТ составило 38,2%, генерализованная крапивница 25,4%, острый отек Квинке и отек гортани 20,7%, сочетанные клинические формы 14,8%, анафилаксия 0,9%.

Симптомы аллергии наблюдаются в любой части ЖКТ и проявляются в виде отека губ, налёта на языке, сочетающегося с зудом в гортани и затруднением глотания. Эти симптомы сопровождаются повторной диареей с обильной слизью. Также наблюдаются такие частые симптомы, как рвота, слизь в кале, воспаление губ, анорексия и раздражительность.

Генерализованная крапивница характеризуется появлением на теле, в разных частях туловища зудящих волдырей разного калибра и формы.

Острый отек Квинке и отек гортани проявляются в виде отека губ, век, ушных раковин и лица. При сочетанной форме аллергии у детей одновременно наблюдаются симптомы аллергии ЖКТ, крапивница и отек Квинке.

При анафилаксии наблюдаются такие симптомы как отек Квинке, крапивница, поражения конъюнктивы, слизистой оболочки носа, одышка, цианоз, гипотония, тошнота, рвота, боли в животе.

Анализ частоты госпитализации больных аллергией детей в разные сезоны года показывает, что обострение симптомов основного заболевания наблюдается круглый год, но чаще в период лето - осень. Частота госпитализации больше всего наблюдается в период лето-осень. Зимой и весной частота госпитализации относительно меньше. Различие показателей частоты госпитализации в период лето-осень ($69,3 \pm 2,6\%$) и зима-весна ($30,7 \pm 2,6\%$) статистически достоверное ($p < 0,05$), что свидетельствует о неслучайности этого явления (табл.2.9.).

Таблица 2.9.

Частота госпитализации больных аллергией детей в разные сезоны года (2000-2004 гг)

Сезон года	Частота госпитализации		Всего	
	Городские	Сельские	Абс	%
Осень	34 ($28,8 \pm 4,2$)	43 ($15,9 \pm 2,6$)	77	25,3
Зима	15 ($13,5 \pm 3,2$)	31 ($17,6 \pm 2,7$)	46	15,2
Весна	17 ($15,3 \pm 3,3$)	30 ($17,1 \pm 2,7$)	47	15,5
Лето	47 ($42,4 \pm 4,6$)	87 ($49,4 \pm 3,6$)	134	44,0
Всего	113 ($37,2 \pm 2,7$)	191 ($62,8 \pm 2,7$)	304	100

В период перехода лета в осень, климато-погодные факторы носят неустойчивый характер, цветение и сбор урожая продолжается до осеннего периода. И дети в этом периоде больше подвергаются воздействию пищевых и пылевых аллергенов, укусам ос и насекомых, купаются в речках и арыках, а у метеолабильных больных аллергией детей из-за контакта с аллергенами и повышенной метеочувствительности в это время года часто наблюдается обострение симптомов основного заболевания.

Анализ клинических форм проявлений в зависимости от сезона года показывает, что осенью чаще всего наблюдалась клиника бронхиальной астмы -68,8%, 2-место занимает аллергический ринит, конъюнктивит и бронхит- 20,7% и третье место занимает пищевая аллергия в виде отека Квинке и генерализованной крапивницы-11,5%.

Летом 1-место занимает респираторная аллергия в виде аллергического ринита, конъюнктивита, поллиноза, бронхита (64,9%), случай бронхиальной астмы -26,2% на втором месте, 3-место занимает пищевая аллергия-8,9%.

2.4. Специфическая диагностика

В этиологии аллергических заболеваний имеют значение не инфекционные аллергены (табл.2.10.). У больных с респираторной аллергией чаще всего положительные результаты наблюдаются на аллерген домашней пыли (65,4%). Наряду с этим отмечаются положительные реакции на пылевые аллергены: хлопчатника (53,3%), кукурузы (52,5%), пшеницы (35,7%), кокон тутового шелкопряда (34,7%). Чаще всего наблюдается полисенсibilизация, т.е. одновременное повышение чувствительности к нескольким аллергенам (53,6%).

Таблица. 2.10.

Результаты скарификационных кожных проб на небактериальные аллергены у больных детей, страдающих респираторной аллергией

Аллерген	Степень выраженности реакции кожи				Всего
	+	++	+++	++++	
Домашняя пыль	23	48	91	17	179 (65,4%)
Пыльца хлопчатника	44	36	28	38	146 (53,3%)
Пыльца кукурузы	35	43	37	29	144 (52,5%)
Пыльца пшеницы	24	33	24	17	98 (35,7%)
Пыльца кокона тут.шелкопряда	11	34	33	17	95 (34,7%)

Для выяснения степени повышенной чувствительности (сенсibilизации) организма проводятся алергометрическое титрование (табл. 2.11.).

Таблица 2.11.

Результаты алергометрического титрования у больных детей, страдающих респираторной аллергией

Аллерген	Число больных	В том числе положительно реагиовавших на предельное разведение аллергена								
		10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}	10^{-7}	10^{-8}	10^{-9}	10^{-10}
Дом. пыль	179	6	8	13	12	21	23	24	35	37
Хлопчатника	146	22	44	23	37	17	3	-	-	-
Кукуруза	144	2	17	25	34	40	26	-	-	-
Пшеницы	98	14	27	29	28	-	-	-	-	-
Кокон тут. шелк.	95	28	23	25	19	-	-	-	-	-

Степень сенсibilизации оказалась высокой. Аллергометрическое титрование находится в пределах 10^{-5} - 10^{-10} . Самая высокая степень повышенной чувствительности на аллерген из домашней пыли (10^{-10}). На аллерген из пыльцы хлопчатника и кукурузы аллергометрическое титрование достигало 10^{-7} , а на аллерген пшеницы и кокона тутового шелкопряда - 10^{-5} .

Коэффициент бронхоспазма по показателям спирометрии и пикфлоуметрии по сравнению с исходным уровнем снижается и составляет 24-26,5%.

Таким образом, удалось установить региональные особенности клинического течения аллергии у детей, проживающих в условиях жаркого климата: - высокая степень сенсibilизации организма; преобладание полисенсibilизации; частое наблюдение респираторной аллергии; преобладание случаев с более тяжелым клиническим течением; преобладание метеочувствительности у больных аллергией; частые сочетанные формы аллергии; преимущественное значение домашней пыли в этиологии аллергии у детей. В формировании и развитии аллергии у детей также имеют значение такие способствующие факторы, как, перенесенные в анамнезе локальные инфекции; избыточное употребление матерями во время беременности высококалорийных пищевых продуктов, лекарственных препаратов; токсикозы беременных; раннее искусственное или смешанное вскармливание; наследственная аллергическая отягощенность.

ГЛАВА III. ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ЖАРКОГО КЛИМАТА

Прежде, чем характеризовать иммунологические показатели групп детей с различными аллергическими заболеваниями, необходимо остановиться на показателях группы условно здоровых вне какого-либо

воспалительного процесса. Речь идет о принципах выбора системы нормативов для сравнения. Предпринимались неоднократные попытки сформировать региональные и индивидуальные нормативы, основанные на популяционных принципах, что называется: на все случаи жизни.

Как нам представляется, такой подход пригоден для иммуноэпидемиологических и мониторинговых целей и мало пригоден для целей клинических. Так как отнесение пациентов к группам риска на основе сигмальных отклонений не учитывает особенностей, присущих конкретной изучаемой патологии.

Представляется, прежде всего то, что группа сравнения или контрольная группа не должна быть носителем признаков изучаемой патологии. Кроме того, в нашем случае существует фаза ремиссии, характеризующая светлый клинический промежуток, являющийся эпизодом компенсации в условиях циклического процесса, многократно возобновляющегося в течение года.

Представляет безусловный интерес различия показателей группы здоровых и показателей групп детей с аллергией в условиях ремиссии. Выявленные отличия могут характеризовать «цену» ремиссии в группах обследованных детей.

3.1 Иммунологическая характеристика групп детей с различными аллергическими заболеваниями, проживающих в условиях жаркого климата

В данном разделе представлены материалы, посвященные сравнительной оценке иммунологических параметров детей с аллергическими заболеваниями и в контрольной группе. Группа детей с аллергическим ринитом -38 больных; группа детей с бронхиальной астмой - 40 больных; группа детей с пищевой аллергией -30 больных.

В таблице 3.1. представлено содержание носителей отдельных кластеров дифференцировки в периферической крови.

Как видно из представленных данных при аллергических заболеваниях иммунологические показатели отличаются от параметров контрольной группы. Так, наиболее сниженный уровень лейкоцитов наблюдается в группе детей с пищевой аллергией ($P < 0,05$), в то время как группа детей с аллергическим ринитом характеризовалась повышенным уровнем лейкоцитов $7935,5 \pm 204,8$ в 1 мкл ($P < 0,05$).

Эозинофилы в норме составляют небольшую часть клеток крови (0,5 - 2%), в которой циркулируют в течение 30 минут, после чего поступают в ткани; срок их полужизни – 12 суток. Эти клетки образуются в костном мозгу из миелоидных предшественников при участии ИЛ-5, который является фактором роста и дифференцировки эозинофилов [52]. На поверхности этих клеток присутствуют Fc-рецепторы – FcεRII (CD23). Обладая слабой фагоцитарной активностью, эозинофилы обуславливают внеклеточный цитолиз. Основное значение в осуществлении внеклеточного цитолиза имеет главный щелочной белок, который перед тем, как секретироваться должен перейти из кристаллической формы в растворимую. Для привлечения эозинофилов в очаг поражения важен IgE, который взаимодействует с низкоаффинным рецептором CD23 [52].

Анализ результатов по изучению уровня эозинофилов показал, что во всех группах детей с аллергическими заболеваниями наблюдается повышенное их содержание, наибольший относительный уровень которых наблюдался в группе детей с БА - $4,6 \pm 0,33\%$ и с АР - $4,6 \pm 0,31\%$ ($P < 0,01$). Однако, при анализе абсолютных значений наиболее повышенный уровень эозинофилов наблюдался в группе детей с АР ($P < 0,01$). Известно, что абсолютное содержание клеток весьма лабильно и изменяется в соответствии с колебаниями лейкоцитов в периферической крови.

Таблица 3.1.

Параметры клеточного иммунитета у обследованных детей, (M ± m)

Изученные параметры	Контрольная группа, n=20	Бронхиальная астма, n=40	Аллергический ринит, n=38	Пищевая аллергия, n=30
Лейкоциты, абс.	6530 ± 171,9	5970,0 ± 227,7	7935,5 ± 204,8*	5465 ± 268,5*
Эозинофилы, %	1,05 ± 0,030	4,6 ± 0,33*	4,6 ± 0,31*	3,93 ± 0,30*
Эозинофилы, абс	68,19 ± 2,1	273,3 ± 21,60*	371 ± 28,1*	216,8 ± 19,7*
Лимфоциты, %	25,35 ± 0,7	34,5 ± 0,96*	38,5 ± 0,98*	32,37 ± 1,25*
Лимфоциты, абс.	1652,6 ± 58,1	2028,9 ± 79,9*	3051 ± 109,3*	1798,8 ± 133,9
CD3 ⁺ , %	48,05 ± 1,0	44,1 ± 1,18*	42,4 ± 2,20*	45,37 ± 2,18
CD3 ⁺ , абс	790,5 ± 27,7	899,6 ± 48,58*	1287 ± 81,36*	810,63 ± 69,9
CD4 ⁺ , %	30,2 ± 0,9	24,6 ± 1,07*	25,9 ± 1,06*	26,83 ± 0,90*
CD4 ⁺ , абс	500,8 ± 24,6	499,8 ± 28,58	793,5 ± 44,37*	476,0 ± 34,5
CD8 ⁺ , %	22,05 ± 0,6	15,6 ± 0,50 *	19,2 ± 0,90	16,8 ± 1,32*
CD8 ⁺ , абс	364,8 ± 17,1	289,3 ± 15,09*	578,3 ± 32,4*	319,5 ± 40,5

Примечание: *- значения достоверны по отношению к контрольной группе (P<0,05 - 0,001)

Общий пул лимфоцитов, как относительного, так и абсолютного значения, при аллергических заболеваниях у детей был достоверно повышен по сравнению с контрольной группой, наибольшее содержание которых наблюдалось у детей с АР (P<0,05).

Сравнительная характеристика относительного содержания Т-лимфоцитов в циркулирующей крови у обследованных детей с аллергическими заболеваниями выявило достоверное их снижение. Как видно из приведенных данных, наиболее глубокий дефицит наблюдается в группе детей с АР 42,4 ± 2,2% (P<0,01), хотя при анализе абсолютных значений

было выявлено снижение уровня CD3+-лимфоцитов у детей с пищевой аллергией $-810,6 \pm 69,9$ в 1 мкл. % по сравнению с данными других групп.

Анализ результатов изучения субпопуляционного состава лимфоцитов показал, что для аллергических заболеваний характерен сниженный уровень Т-хелперов/индукторов. Так, в контрольной группе относительное число CD4+- лимфоцитов составило в среднем $30,2 \pm 0,9\%$, а абсолютное $-500,8 \pm 24,6$ в 1 мкл. Проведенные исследования по изучению уровня CD4+-лимфоцитов у детей с аллергическими заболеваниями показали их снижение во всех группах, но более глубокий дефицит относительного значения наблюдался при БА – $24,6 \pm 1,07\%$ ($P < 0,01$). При анализе абсолютных значений наиболее глубокий дефицит наблюдался при ПА – $476,0 \pm 34,5$ в 1 мкл.

При исследовании уровня другой иммунорегуляторной суппопуляции Т-супрессоров/цитотоксических лимфоцитов было выявлено достоверно сниженное содержание при БА и ПА, как относительного числа, так и абсолютного – $15,6 \pm 0,5\%$, $289,3 \pm 15,1$ в 1 мкл ($P < 0,01$) и $16,8 \pm 1,32\%$ ($P < 0,01$), $319,5 \pm 40,5$ в 1 мкл. При АР относительное число CD8+-лимфоцитов не отличалось от параметров контрольной группы, а абсолютное значение было достоверно повышенным за счет лейкоцитоза в этой группе – $578,3 \pm 32,4$ в 1 мкл ($P < 0,05$).

CD4+-лимфоциты, выполняя свою хелперную функцию, помогают, во-первых, В-клеткам превращаться в антителопродуцирующую плазматическую клетку; во-вторых, CD8+-лимфоцитам – в зрелую цитотоксическую Т-клетку; в третьих, макрофагам осуществлять эффекты гиперчувствительности. Указанные функции Т-лимфоцитов/хелперов реализуются за счет того, что они в свою очередь распределяются на две субпопуляции – Th1 и Th2 типов, выполняющие разные хелперные функции за счет продукции разных цитокинов-интерлейкинов [146].

В-система представлена количественным содержанием В-лимфоцитов с молекулой CD20 и CD23 и уровнем иммуноглобулинов классов IgG, IgA, IgM и IgE (Табл. 3.2.).

Таблица 3.2.

Показатели В-системы иммунитета у обследованных детей (M±m)

Изученные параметры	Контрольная группа, n=20	Бронхиальная астма, n=40	Аллергический ринит, n=38	Пищевая аллергия, n=30
CD20 ⁺ , %	27,2 ± 0,5	35,7 ± 1,13*	30,3 ± 1,83	26,8 ± 1,06
CD20 ⁺ , абс.	450 ± 18	720,2 ± 37,0*	928 ± 66,45*	491,1 ± 44,7
CD23 ⁺ , %	8,6 ± 0,5	27,4 ± 0,81*	24,7 ± 1,7*	29,2 ± 0,69*
CD23 ⁺ , абс.	141 ± 9	557,4 ± 27,03*	759,5 ± 63,7*	402,2 ± 56,05*
IgG, мг/%	622 ± 24	546,1 ± 17,1*	536,5 ± 36,2*	517,4 ± 38,8*
IgA, мг/%	105 ± 2,6	175,0 ± 7,56*	169,1 ± 4,98*	234,5 ± 7,3*
IgM, мг/%	83 ± 2,6	72,5 ± 1,23*	152 ± 4,9*	68,4 ± 2,96*
IgE, мг/мл	35,0 ± 1,4	251,7 ± 19,7*	254,8 ± 12,7*	233,9 ± 13,4*

Примечание: * - значения достоверны по отношению к контрольной группе (P<0,05 - 0,001)

CD20⁺ - лимфоциты принимают непосредственное участие в специфических иммунных защитных реакциях организма [52]. Сравнительная характеристика содержания циркулирующих CD20⁺-клеток показала, что при аллергических заболеваниях уровень этих клеток достоверно повышается при БА до 35,7 ± 1,13% (P<0,01) и при АР - до 30,3 ± 1,83% по сравнению с контрольной группой. У детей с пищевой аллергией уровень CD20⁺-клеток не отличался от показателей контрольной группы - 26,8 ± 1,06%.

Анализ абсолютных величин показал, что достоверно повышенный уровень наблюдался в группе детей с АР (P<0,01). Полученные результаты позволяют считать, что для атопических заболеваний характерна активация

В-клеточного звена иммунной системы на фоне дисбаланса в популяции Т-лимфоцитов.

Растворимая форма молекулы CD23, находясь на поверхности В-лимфоцитов, выполняет роль низкоаффинного рецептора. Под влиянием ИЛ-4 CD23 начинает продуцироваться В-клетками и моноцитами в растворимой форме. Растворимая молекула CD23 взаимодействует с рецепторным комплексом В-клеток. При этом через тирозинкиназу Lyn в клетку запускается сигнал к усилению пролиферации IgE⁺-В-клеток и секреции ими IgE.

Данные наших исследований показали, что во всех обследованных группах детей уровень относительных и абсолютных значений CD23⁺-клеток был достоверно повышенным ($P < 0,001$). Таким образом, наиболее выраженный прирост наблюдается в отношении В-лимфоцитов, особенно активированных форм (CD23).

Исследование концентрации основных классов иммуноглобулинов G, A и M, а также иммуноглобулина E показало, что при аллергических заболеваниях происходит снижение синтеза IgG ($P < 0,05$), повышение IgA и IgE, а также разнонаправленное изменение уровня IgM.

IgG является основным антителом вторичного иммунного ответа. Основная биологическая функция иммуноглобулинов этого класса – защита организма от возбудителей инфекции и продуктов их жизнедеятельности [52]. Являясь тимусзависимым, IgG вырабатываются лишь при обязательном участии Т-лимфоцитов. IgG-антитела к аллергенам, как блокирующие антитела, уменьшают проявление гиперчувствительности, конкурируя с IgE-реагинами.

Как видно из приведенных выше данных, повышение уровня IgA не однозначно в группах детей с аллергическими заболеваниями: наиболее повышенный синтез IgA происходит в группе детей с пищевой аллергией - $234,5 \pm 7,3$ мг/ % ($P < 0,001$).

Что касается IgM, его содержание характеризовалось разнонаправленностью, т.е. при БА и ПА наблюдался сниженный синтез - $72,5 \pm 1,23$ мг/% ($P < 0,05$) и $68,4 \pm 2,96$ мг/% ($P < 0,05$), а наиболее повышенный синтез наблюдался в группе детей с АР - $152 \pm 4,9$ мг/% ($P < 0,001$). Как известно, этот тип антител вырабатывается против инфекционных агентов, активирует комплемент и усиливает фагоцитоз [52]. Возможно, повышенный синтез IgM в группе детей с респираторными аллергиями связан с присоединением инфекционного процесса. Очень важными свойствами IgM являются привлечение ими фагоцитирующих клеток в места расположения антигена или в очаг инфекции и активация фагоцитоза.

При реакции гиперчувствительности немедленного типа в организме выявляются специфические антитела (реагины), обладающие способностью сенсibilизировать собственные ткани- IgE. Его концентрация в сыворотке крови в контрольной группе составила в среднем $35,0 \pm 1,4$ мг/мл. В группе детей с аллергическими заболеваниями уровень – IgE был достоверно повышенным: в 7,19 раза в группе детей с БА – $251,7 \pm 19,7$ мг/мл ($P < 0,001$); в 7,28 раз в группе с АР – $254,8 \pm 12,7$ мг/мл ($P < 0,001$); и в 6,6 раза в группе детей с ПА - $233,9 \pm 13,43$ мг/мл ($P < 0,001$).

Все большее внимание исследователей привлекает особый класс иммунокомпетентных клеток, который осуществляет киллерную функцию. Речь идет о натуральных киллерных клетках - НК-клетки- (CD16+).

В контрольной группе содержится натуральных киллерных клеток (CD16+- клетки) в среднем $11,6 \pm 0,6\%$ с индивидуальными колебаниями от 6 до 15%. Абсолютное значение этого показателя составлял в среднем 193 ± 14 в 1 мкл с колебаниями от 130 до 220 (Табл.3.3).

Таблица 3.3.

Параметры неспецифических факторов защиты (M±m)

Изученные параметры	Контроль-ная группа, n=20	Бронхиаль-ная астма, n=40	Аллергический ринит, n=38	Пищевая аллергия, n=30
CD16 ⁺ , %	11,6 ± 0,6	7,1 ± 0,47*	17,2 ± 1,19*	12,2 ± 0,36
CD16 ⁺ , абс	193 ± 14	83,4 ± 11,28*	522,5 ± 40,7*	219,9 ± 16,4
Фагоцитоз, %	49,4 ± 1,3	40,7 ± 1,56*	43,0 ± 1,85*	43,7 ± 1,72*
ЦИК, у.е.	59,2 ± 2,0	144,7 ± 6,61*	126,6 ± 6,7*	95,2 ± 4,25*

Примечание: * - значения достоверны по отношению к контрольной группе (P<0,05 - 0,001)

Относительное содержание НК-клеток в кровотоке больных детей с БА было в 1,6 раза ниже данных контрольной группы и составило в среднем: $7,1 \pm 0,47\%$ (P<0,01). Абсолютное содержание CD16⁺-лимфоцитов было ниже контрольных значений в 2,3 раза – $83,4 \pm 11,28$ в 1 мкл. (P<0,001). В группе детей с АР уровень относительного числа CD16⁺-лимфоцитов был повышенным в 1,48 раза и составил в среднем $17,2 \pm 1,19 \%$ (P<0,01), а абсолютное значение было повышенным в 2,7 раза – $522,5 \pm 40,7$ в 1 мкл. (P<0,001). Относительное число НК-клеток в группе детей с ПА не отличалось от данных контрольной группы, однако, в абсолютных значениях наблюдалась тенденция к повышению – $219,9 \pm 16,4$ в 1 мкл.

При изучении неспецифического фактора защиты было выявлено, что у больных детей широко распространена функциональная недостаточность фагоцитов. У обследованных нами детей с аллергическими заболеваниями процентное содержание фагоцитоза в группе с ПА составило в среднем $43,7 \pm 1,72\%$, что достоверно ниже значений контрольной группы (P<0,001). Еще более глубокий дефицит наблюдался в группе с БА – $40,7 \pm 1,56\%$ (P<0,001). Дефицит фагоцитарной защиты на 6,4 % ниже показателей контрольной

группы наблюдался в группе детей с АР и составлял в среднем $43,0 \pm 1,85\%$ обследованных больных ($P < 0,001$).

Фагоцитарная реакция инициирует иммунный ответ. Снижение активности фагоцитарной защиты, естественно, обеспечивает низкий уровень иммунного ответа, в том числе гуморального, задержку продуктов ассимиляции, нарушения баланса и толерантности к аутоантигенам.

Наличие дефицита резерва иммунокомпетентных клеток, наличие дефицита гуморальной защиты обуславливает риск накопления аномально высоких концентраций ЦИК.

Изучение уровня ЦИК показало, что у практически здоровых детей, проживающих в г. Бухаре, концентрация ЦИК составляет в среднем $59,2 \pm 2,0$ у.е. У больных ПА уровень ЦИК достоверно выше контрольных значений – $95,2 \pm 4,25$ у.е. ($P < 0,01$). А у больных с АР уровень ЦИК в 2,13 раза выше контрольных значений ($P < 0,01$). В группе детей с БА уровень ЦИК выше значений контрольной группы в 2,4 раза – $144,7 \pm 6,61$ ус.ед. ($P < 0,01$). Известно, что ЦИК формируется при взаимодействии образовавшихся в организме специфических антител – иммуноглобулинов с антигенами, которые индуцировали иммунный ответ и продукцию этих антител. Взаимодействие специфических антител с антигенами является важнейшим механизмом противоинфекционной защиты: антитела нейтрализуют бактериальные экзотоксины, нейтрализуют внеклеточные вирусы, опсонизируют бактерии, способствуя их фагоцитозу и внутриклеточной гибели. При формировании ЦИК структура и биологическая активность антигена изменяются. Действительно, частота аномально высоких ЦИК среди больных велика и составляет $2,94 \pm 6,05\%$.

Для активации Т-лимфоцитов необходимы, как минимум, два последовательных процесса. Первый сигнал обеспечивается связыванием МНС-ассоциированных пептидов с Т-клеточным рецептором. Второй активационный сигнал вызывает экспрессию рецепторов IL-2 (CD25) на Т-

лимфоцитах, что способствует выходу клеток в S-фазу клеточного цикла с последующей клеточной репликацией.

Анализ полученных результатов показал, что при АР наблюдается достоверное увеличение экспрессии активационных маркеров, как ранней активации - CD25⁺-клеток, так и поздней активации HLA-DR⁺. Причем, при БА уровень лимфоцитов с рецептором к IL-2 повышен в 1,3 раза ($27,1 \pm 0,7$ %) ($P < 0,05$), при АР – в 1,26 раза ($26,1 \pm 1,55$ %) ($P < 0,05$). При ПА наблюдалась тенденция к повышению – $22,9 \pm 1,03$ % (контроль $20,6 \pm 1,3$ %), (Табл. 3.4.).

Таблица 3.4.

**Содержание лимфоцитов с маркером активации
у обследованных детей ($M \pm m$)**

Изученные параметры	Контрольная группа n=20	Бронхиальная астма n=40	Аллергический ринит n=38	Пищевая аллергия n=30
CD25 ⁺ , %	$20,6 \pm 1,3$	$27,1 \pm 0,77^*$	$26,1 \pm 1,55^*$	$22,9 \pm 1,03$
CD25 ⁺ , абс	338 ± 23	$549,4 \pm 25,9^*$	$804,6 \pm 58,8^*$	$340,2 \pm 42,16$
CDHLA-DR ⁺ , %	$28,6 \pm 0,8$	$32,2 \pm 1,36^*$	$35,4 \pm 1,90^*$	$30,6 \pm 0,83$
HLA-DR ⁺ , абс	475 ± 26	$657,7 \pm 38,5^*$	$1075,4 \pm 67,19^*$	$561,3 \pm 48,01$
CD95 ⁺ , %	$25,2 \pm 1,1$	$38,2 \pm 1,52^*$	$33,8 \pm 1,45^*$	$30,3 \pm 0,82^*$
CD95 ⁺ , абс	416 ± 25	$782,3 \pm 50,5^*$	$1022,7 \pm 55,9^*$	$550,7 \pm 44,8^*$

Примечание: *-значения достоверны по отношению к контрольной группе ($P < 0,05 - 0,001$)

HLA-DR на Т-лимфоцитах был максимально повышен при АР - $35,4 \pm 1,90$ % (контроль $28,6 \pm 0,8$ %, $P < 0,05$). У больных пищевой аллергией также отмечалось увеличение лимфоцитов, экспрессирующих CD HLA-DR - $30,6 \pm 0,83$ %. Однако, уровень его экспрессии был достоверно ниже, чем у больных БА, у которых он соответствовал значению - $32,2 \pm 1,36$ %, $P < 0,05$. Таким образом, экспрессия маркеров активации HLA-DR и CD25 на лимфоцитах аллергических больных повышена по сравнению с таковой у

контрольных. Увеличение количества лимфоцитов, экспрессирующих антигены CD25 и HLA-DR, свидетельствуют о стабильности процесса активации и о переходе к пролиферации.

Апоптоз – одна из форм программированной клеточной смерти, которая характеризуется повреждением ДНК под влиянием эндонуклеазы. Образующиеся при этом апоптотические тельца подвергаются фагоцитозу. Апаптоз является столь же важным компонентом иммунологических процессов, как пролиферация и дифференцировка.

Уровень лимфоцитов с рецептором к апоптозу в наших исследованиях во всех обследованных группах детей с аллергологическими заболеваниями достоверно повышен. Так при БА уровень относительного числа повышен в 1,5 раза и составил в среднем $38,2 \pm 1,52\%$ ($P < 0,01$), а уровень абсолютного числа повышен в 1,8 раза – $782,3 \pm 50,5$ в 1 мкл ($P < 0,001$). Относительное число CD95+-лимфоцитов при АР повышено в 1,34 раза – $33,8 \pm 1,45\%$ ($P < 0,05$), а абсолютное число повышено – 2,45 раза, составляя в среднем $1022,7 \pm 55,9$ в 1 мкл ($P < 0,001$). Пищевая аллергия характеризовалась повышенным относительным содержанием лимфоцитов с рецептором к апоптозу в 1,2 раза – $30,3 \pm 0,82\%$ ($P < 0,05$), при этом абсолютное значение было повышенным в 1,3 раза – $550,7 \pm 44,8$ в 1 мкл. ($P < 0,05$), (табл.3.4).

Мононуклеарные клетки играют важную роль в патогенезе аллергических заболеваний. Наличие при atopических заболеваниях в органах-мишенях долго существующих клеток регуляторной и эффекторной цепей (лимфоцитов и эозинофилов) может быть обусловлена не только повышенной миграцией последних в ткани, но и замедлением их элиминации, вследствие нарушения процессов апоптоза. Fas является одной из ключевых молекул запуска процесса апоптоза. Молекулы МНС принимают участие в сигнальной трансдукции, обеспечивая тем самым апоптоз разных типов антигенпрезентирующих клеток. У больных atopической аллергией мононуклеарные клетки периферической крови

имеют резистентность к апоптозу, который индуцирован связыванием CD95 (Fas/APO-1), HLA-I и HLA-DR молекул. Такая резистентность определяется как клеточными факторами, так и действием сывороточных факторов. Сыворотка крови больных атопической аллергией способна ингибировать апоптоз мононуклеарных клеток доноров, индуцированный связыванием перечисленных выше молекул [52].

Цитокины – это продуцируемые активированными клетками низкомолекулярные белковые вещества, осуществляющие эндогенную регуляцию межклеточных взаимодействий всех звеньев иммунной системы, гемопоэза, воспаления и межсистемных взаимодействий [144].

Цитокины влияют на выживаемость клеток, стимуляцию роста, дифференцировку, функциональную активность и апоптоз клеток. Все цитокины взаимосвязаны и образуют цельную систему со свойственными ей закономерностями: локальность, короткодистантность и быстротечность действия, каскадность и плеiotропность влияний с дублированием и перекрыванием эффектов, способность к аутокринной и паракринной регуляции, многоуровневость взаимосвязей [144].

Действие цитокинов тесно связано с физиологическими и патофизиологическими реакциями организма. При этом происходит модуляция как локальных, так и системных механизмов защиты. Одной из важнейших функций системы цитокинов является обеспечение согласованного действия иммунной, эндокринной и нервной систем в ответ на стресс [52].

Период новорожденности ребенка характеризуется Th2-ориентацией иммунного ответа, в частности, за счет сниженной продукции IFN γ . Этот дисбаланс, уменьшаясь с течением времени, сохраняется несколько лет и делает организм ребенка максимально уязвимым для сенсибилизации к аллергенам различных групп [90].

В раннем возрасте наиболее типичным вариантом формирования аллергопатологии у детей является пищевая сенсибилизация с развитием

аллергического дерматита (АД). Если впоследствии закрепляется Th2-фенотип иммунного ответа, то по мере расширения спектра контактных аллергенов и закрепления добавляется сенсibilизация к ингалируемым аллергенам с дальнейшим развитием респираторных форм атопической патологии. По данным исследования [136], с сенсibilизацией к аэроаллергенам у детей связано более 80 % случаев БА; более того, биологической особенностью таких ингаляционных аллергенов, как пыльцевые, клещей домашней пыли, эпидермальные аллергены животных и др. (особенно при длительной экспозиции), является дополнительная активация Th2-фенотипа, что увеличивает риск формирования сенсibilизации к ним [52, 136, 137].

Респираторные формы аллергии, в частности БА, развиваются не у всех детей с АД. С другой стороны, имеются данные, позволяющие говорить о принципиальной эффективности программ первичной профилактики БА у детей [10, 32, 50, 51, 93, 94]. С этой целью целесообразно определение дополнительных предикторов развития БА у детей групп риска, разработка с их учетом дифференцированных превентивных программ и адресация их нуждающимся. Нами сопоставлен факт развития сенсibilизации к аэроаллергенам с фенотипом иммунного ответа у 70 детей, страдающих аллергическим ринитом. Показано, что у 30 больных (42,8 %) имела место исключительно пищевая сенсibilизация, а у 40 больных (57,2 %) она сочеталась с сенсibilизацией к ингаляционным аллергенам: бытовым—в 52,5 % случаев (21 ребенок), пыльцевым—в 10 % (4 детей), аллергенам обеих групп—в 37,5 % (15 человек). В спектре домашних аллергенов доминировали компоненты домашней пыли—38 из 40 случаев (95 %). С целью оценки влияния Th-фенотипа иммунного ответа на спектр сенсibilизации ребенка было определено соотношение продукции Th1- и Th2-зависимых цитокинов (соответственно, IFN γ и IL-4 как наиболее значимых антагонистических регуляторов атопического процесса). IFN γ продуцируется Th1-клетками и ингибирует эффект Th2-лимфоцитов, являясь сильным и относительно

специфичным антагонистом IL-4-индуцированного синтеза IgE и IgG4 и т.д. Источником IL-4 служат Th2-клетки, некоторые популяции тимоцитов, а также эозинофилы, базофилы и тучные клетки. Этот цитокин участвует в формировании атопической патологии: промотирует Th2-фенотип иммунного ответа и ингибирует Th1-клетки, способствует более активной презентации экзоаллергенов Т-лимфоцитам, играет центральную роль в переключении синтеза иммуноглобулинов В-лимфоцитами на продукцию IgG4 и IgE; усиливает экспрессию молекул адгезии, участвует в рекрутировании эозинофилов в очаг воспаления, влияет на развитие аллерген-индуцированной бронхиальной гиперреактивности и т.д.

Очевидно, что при разнонаправленности эффектов IFN γ и IL-4 в регуляции аллергического процесса формирование фенотипа иммунного ответа будет зависеть от сбалансированности их продукции. Имеются данные о том, что соотношение данных цитокинов может служить дополнительным критерием при дифференциальной диагностике БА у детей [4]. В нашем исследовании предпринята попытка использования данного критерия на более ранних этапах атопического процесса с целью определения повышенного риска развития БА у детей с аллергией. Показатели цитокинового статуса характеризовались значительным разнообразием (табл.3.5.).

У детей, имевших уровень сывороточного IL-4 выше 8 пг/мл, «аллергический марш» имел место в 100 % случаев; именно в этих случаях наблюдались наименьшие значения отношения IFN γ /IL-4. Число заболевших БА в данной группе составило 30,8 % (4/13) против 12,3 % (7/57) среди остальных больных. В целом полученные данные свидетельствуют о том, что течение атопического процесса у детей с аллергией обусловлено соотношением антагонистических Th1- и Th2-зависимых цитокинов. Несмотря на то, что достоверные различия по соотношению цитокинов между группами выявлены не были, установлено, что прогрессирование атопического процесса более свойственно детям с низкими значениями

показателя. БА к 6-летнему возрасту диагностирована у 11 из 70 детей; при этом величина значения $IFN\gamma/IL-4$ меньше 4 также достоверно повышала риск развития заболевания.

Таблица 3.5.

Показатели цитокинового статуса у детей с аллергическими заболеваниями

Цитокины	I n = 41	II n = 29	III n = 9	IV n = 61	V n = 70
$IFN\gamma$, пг/мл	36,34 ± 1,81	44,21 ± 2,96	57,1 ± 6,01	31,3 ± 1,54	38,21 ± 1,65
$IL-4$, пг/мл	4,52 ± 0,25	3,39 ± 0,23	4,62 ± 0,65	8,24 ± 0,53	5,85 ± 0,34
$IFN/IL-4$	8,88 ± 0,63	14,38 ± 1,34	14,01 ± 2,19	4,8 ± 0,36	8,07 ± 0,57

Примечание - I-V – группы детей:

I-с сенсibilизацией к ингалируемым аллергенам:

II-с сенсibilизацией только к пищевым аллергенам:

III- не развилась БА:

IV – сформировалась БА:

V- в целом по группе.

Обращает на себя внимание тот факт, что в группе детей с подтвержденным диагнозом БА уровень $IFN\gamma$ в 91,9 % (у 10 из 11 детей) находился ниже 31 пг/мл, в то время как концентрация $IL-4$ была выше 8 пг/мл в 63,6 % (у 7 из 11 человек). Следовательно, течение атопического процесса регулируется в значительной степени соотношением Th-зависимых цитокинов, в частности $IFN\gamma$ и $IL-4$. Дефицит $IFN\gamma$ у детей, страдающих аллергическими заболеваниями, ассоциируется с риском «аллергического марша» и развитием БА. В этих условиях представляется целесообразным адресовать комплекс мер по первичной профилактике заболевания именно этой группе детей.

Таким образом, проведенные исследования у детей с аллергическими заболеваниями показали, что одной из функционально-метаболических систем организма, способной быстро и универсально реагировать на разные эндогенные влияния, является иммунная система. Установлено, что большая часть детей с аллергическими заболеваниями не имеет резервов Т- клеток,

или по крайней мере, их резерв значительно снижен. Низкое содержание CD3+-клеток свидетельствует о сокращении резервов пула циркулирующих Т- лимфоцитов и, следовательно, о возможном риске их недостаточности при необходимости интенсивного иммунного ответа. Сокращение содержания функционально-активных Т-клеток естественным образом сказывается уже на содержании специализированных фенотипов, выполняющих хелперную функцию. В связи с тем, что иммунорегуляторные Т- и В- клетки играют важную роль в интегрированности иммунитета, балансе всех иммунологических функций, нарушение в этом звене иммуногенеза при аллергиях, выраженное в любую сторону -усиление или угнетение,- по-видимому, являются существенным компонентом механизма развития иммунологической недостаточности.

Анализ результатов полученных данных детей с аллергическими заболеваниями выявил разнонаправленное изменение количества НК-клеток. Несомненно, что снижение или увеличение их количества может оказывать негативное влияние и, по всей вероятности, является одним из патогенетических факторов при гиперчувствительности. Как известно, НК-клетки играют важную роль в защите организма и изменения их в ту и в другую сторону, видимо, объясняются несколькими причинами: частичным иммунодефицитом, недостаточной выработкой нетоксических антител, блокирующих активность иммунокомпетентных клеток.

В развитии иммунного ответа иммуноглобулинам отводится важная функция посредников, обуславливающих эффекторные реакции клеточного иммунитета по инактивации и элиминации бактериальных, вирусных и грибковых антигенов. Иммуноглобулины активируют иммунокомпетентные клетки, участвующие в реализации процессов воспаления, тем самым повышая эффективность иммунного фагоцитоза. Иммуноглобулины осуществляют запуск классического пути активации системы комплемента, способствуя тем самым элиминации и диссоциации патологических иммунных комплексов.

Выраженное увеличение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) является отражением напряженности иммунных процессов у детей с респираторными аллергиями. Комплексы антиген-антитело есть результат динамического процесса, постоянно протекающего в организме.

Все аллергены, индуцирующие синтез антител, фактически служат индукторами образования ЦИК, являющихся компонентом нормального иммунного ответа организма [52].

К факторам, способным удлинить время пребывания ЦИК в кровяном русле и создать тем самым предпосылки для развития тех или иных вариантов патологии, относят нарушение функциональной активности систем, обеспечивающих выведение ЦИК из организма, и особенности ЦИК, связанные со свойствами антигена и генетически детерминированными свойствами иммунного ответа [90].

В фагоцитарной системе иммунитета у обследованных детей наблюдались количественные изменения, которые заключались в понижении числа основных фагоцитирующих клеток: нейтрофилов и моноцитов. Помимо фагоцитоза, макрофаги выполняют одну важную функцию: они представляют чужеродную антигенную детерминанту в комплексе со своими HLA-DR антигенами Т- и В – лимфоцитами. С этого начинается развитие и клеточного, и гуморального иммунного ответа. Аллергические реакции нарушают эту функцию моноцитов/макрофагов и происходит существенное изменение экспрессии HLA-DR и HLA-DQ антигенов на этих клетках [109], следствием чего является пониженная способность организма развивать специфический иммунный ответ.

Распознавание лимфоцитами антигенных эпитопов и обмен сигналами с другими клетками иммунной системы являются условиями проявлений активации лимфоцитов – процесса, на котором базируются практически все иммунологические реакции, проявления иммунного ответа. Суть активации сводится к переходу клетки в состояние, с которым связаны выполнение функций и проявление специфической активности клетки. Повышение числа

CD25+лимфоцитов указывает на большую чувствительность лимфоцитов к воздействию соответствующего цитокина, являющегося фактором роста Т-клеток и способствующего пролиферации NK-клеток. Надо отметить тот факт, что экспрессия IL-2 только происходит параллельно с активацией клетки и предохраняет её от апоптоза. В случае, если лимфоциты не получили полного “комплекта” активирующих сигналов при патологии, лимфоциты подвергаются так называемому “активационному” апоптозу, развивающемуся в результате дисбаланса активационных сигналов [52].

В настоящее время становятся ясными некоторые основные причины развития иммунодефицитных состояний. Одной из причин является нарушение в организме под влиянием различных агентов в иммунорегуляторных процессах, осуществляемых с помощью Th1- и Th2-хелперов. Как известно, первые синтезируют цитокины, стимулирующие клеточный иммунитет (ИЛ-1, 2, 6, 8, 12, ИНФ, ФНО и др.), вторые синтезируют цитокины, стимулирующие гуморальный иммунитет (ИЛ-4, 5, 10, трансформирующий фактор роста-бета и др.). В нормально функционирующем организме имеется определенный баланс взаимодействия между Th-1 и Th-2-хелперами. Но сильное изменение их активности под влиянием любого воздействия может вести к серьезным неблагоприятным последствиям в функционировании иммунной системы в целом. Установлено, что аллергические заболевания вызывают активацию Th2-хелперов и синтез цитокинов, оказывающих супрессивный эффект на клеточный иммунитет. Включается цитотоксический механизм поражения, который связан с Т-киллерами [146]. IgE-ответ индуцируется взаимодействием Т-клеток и антиген-представляющих клеток, приводящим к стимуляции образования IL-4 и одновременно к подавлению секреции интерферона-гамма (IFN γ), что переключает активированные IgM-несущие В-клетки на синтез IgE [144]. Одновременно IL-4 повышает экспрессию молекулы CD23, являющейся низкоаффинным рецептором IgE [146]. Поэтому дисрегуляция секреции IL-4 является ключевой в развитии

аллергопатологии. Увеличенный уровень IL-4 у детей с аллергией коррелирует с уровнем гиперреактивности [52, 146] и эозинофилии [52], так как может изменять состояние молекул адгезии на эндотелиальных клетках легких и этим способствовать рекрутизации эозинофилов в дыхательных путях [52]. IFN γ , наоборот, стимулирует пролиферацию хелперов Th1-типа, и поэтому считается, что повышение содержания IFN γ может снизить активность аллергического воспаления [90]. Системное содержание IL-4 и IFN γ в сыворотке крови больных аллергией, как отмечают многие авторы, отражает течение заболевания, и при обострении наблюдается дисбаланс в содержании этих цитокинов. Общеизвестно, что определение общего уровня IgE в сыворотке крови имеет диагностическое и прогностическое значение при аллергических заболеваниях [52, 172]. IgE синтезируется в основном плазматическими клетками, локализующимися в слизистых оболочках. Поэтому нормальный уровень IgE в сыворотке периферической крови не исключает возможности участия в заболевании IgE-зависимого механизма, так как местный синтез IgE и сенсibilизация тучных клеток могут происходить и при отсутствии его в кровотоке. У некоторых больных классической IgE-ассоциированной патологией может и не быть системного повышения уровня IgE. В то же время увеличение концентрации общего IgE у этих больных может наблюдаться в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, назальном секрете и индуцированной мокроте [158,172].

Следовательно, полученные нами результаты свидетельствуют о нарушении метаболических процессов и выраженных иммунологических сдвигах, которые способствуют развитию осложнений при гиперчувствительности немедленного типа.

3.2. Маркеры HLA при аллергическом рините у детей, проживающих в условиях жаркого климата

Сегодня известно, что продукты системы HLA – ее антигены-обеспечивают функциональное взаимодействие практически всех клеток организма и в первую очередь иммунной системы. Предпосылкой для проведения таких работ послужило, с одной стороны, наличие полиморфизма системы HLA, в которой установлено более 2000 аллелей, а с другой – данные о том, что некоторые из них ассоциированы с предрасположенностью или устойчивостью к отдельным заболеваниям, что могло объясняться физиологической взаимосвязью между антигенами системы HLA и иммунным статусом человека.

Нами проведено исследование по изучению распределения HLA-антигенов, генов I класса и гаплотипов у 146 детей узбекской национальности, больных аллергическим ринитом. Контрольная группа была любезно предоставлена лабораторией иммуногенетики Института иммунологии АН РУз.

Данные семейного анамнеза показали, что 27,0% больных АР имели отягощенную аллергическую наследственность. Наиболее частыми заболеваниями у родственников больных были поллиноз (51,3%), бронхиальная астма (28,2%), лекарственная аллергия (7,7%). В значительной мере реже отмечались аллергические дерматиты и инсектная аллергия.

Аллергическая наследственность чаще была отягощена по восходящей линии: со стороны матери наблюдалось у 46,0% больных, отца – 38,5%; по боковой линии: со стороны братьев и сестер 7,7%.

В зависимости от клинических проявлений и степени сенсibilизации организма больных детей были выделены три группы. Первую группу составили больные с клиническим проявлением аллергического ринита и конъюнктивита. Основными жалобами больных, составивших данную

группу были: насморк, заложенность носа, чихание, слезотечение, зуд, покраснение век и светобоязнь.

Вторую группу составили больные поллинозом, с клиническим проявлением в виде аллергического бронхита и аллергического риноконъюнктивита. У данной категории больных детей, помимо признаков пыльцевого ринита и конъюнктивита отмечались: притупообразный кашель, одышка, чувство тяжести и сдавления в грудной клетке, затрудненное свистящее дыхание без приступов удушья.

В третью группу включили больных, с клиническим проявлением бронхиальной астмы с аллергическим ринитом. У них наблюдались: приступы удушья различной силы, тяжелая одышка, сочетающаяся аллергическим ринитом.

Все, без исключения 146 больных аллергическим ринитом (АР) были оттипированы согласно HLA-A, B и C. Установлено 38 антигенов HLA.

В отличие от контрольной группы, при аллергическом рините HLA-антигены и соответствующие их гены встречались с различной вариабельностью, о чем свидетельствуют данные таблицы 3.6.

Установлено, что при аллергическом рините наиболее чаще и с заметной разницей встречаются антигены HLA- B13 и B40, причем оба антигена наблюдались с частотой 30,1%. Это соответственно в два раза чаще (по сравнению со здоровыми) в отношении HLA -B13 положительных лиц ($\chi^2=11,8$; $P < 0,01$; $P_c > 0,05$; $RR = 2,4$; $EF = 0,18$) и в 3 раза чаще для фенотипов HLA-B40+ ($\chi^2 = 25,1$; $P < 0,001$; $P_c < 0,05$; $RR = 4,0$; $EF = 0,23$) (Табл.3.6.).

Изучение в популяционной выборке распределения антигенов HLA при АР в сравнении со здоровыми выявило достоверное превышение частоты встречаемости антигенов HLA-B13 и B-40 (с HLA- B40 ассоциация является истинной). Лица, «обладатели» фенотипа B40 в четыре раз сильнее подвержены аллергическому риниту по сравнению с теми, которые лишены данного антигена.

Таблица 3.6.

Распределение антигенов и генов HLA при аллергическом рините в узбекской популяции

HLA	N	Аг	Ген	HLA	N	Аг	Ген
A1	33	22,6	0,120	B15	9	6,2	0,031
A2	51	34,9	0,193	B16	7	4,8	0,024
A3	28	19,2	0,101	B17	15	10,3	0,053
A9	29	19,9	0,105	B18	8	5,5	0,028
A10	29	19,9	0,105	B21	14	9,6	0,049
A11	33	22,6	0,120	Bw22	1	0,7	0,004
Aw19	17	11,6	0,060	B27	3	2,1	0,011
A25	1	0,7	0,004	B35	26	17,8	0,093
A28	12	8,2	0,042	B40	44	30,1	0,164
A29	7	4,8	0,024	B41	11	7,5	0,038
A30	17	11,6	0,060	Bw44	1	0,7	0,004
A32	8	5,5	0,028	Bw49	1	0,7	0,004
Aw33	4	2,7	0,014	Bw50	1	0,7	0,004
B5	24	16,4	0,086	B51	1	0,7	0,004
B7	11	7,5	0,038	Cw2	37	25,3	0,138
B8	13	8,9	0,046	Cw3	19	13,0	0,067
B12	14	9,6	0,049	Cw4	46	31,5	0,172
B13	44	30,1	0,164	Cw5	9	6,2	0,031
B14	3	2,1	0,011	Cw6	13	8,9	0,046

N- число наблюдений; АГ- антиген

Частоты АГ представлены в %

Количество обследованных – 146.

Сравнительные частоты HLA в обследованных группах

HLA	Контроль n=118	АР n=146	HLA	Контроль n=118	АР n=146
A1	22,6	22,6	B15	4,5	6,2
A2	36,9	34,9	B16	5,7	4,8
A3	19,3	19,2	B17	11,4	10,3
A9	21,3	19,9	B18	2,0	5,5
A10	13,3	19,9↑	B21	11,4	9,6
A11	18,3	22,6	Bw22	1,6	0,7
A19	11,9	11,6	B27	6,1	2,1
A25	0,4	0,7	B35	24,0	5,8 ↓
A28	4,5	8,2↑	B40	9,8	30,1↑
A30	11,6	7,3	B41	6,9	7,5
A32	0,8	5,5	Bw50	4,0	0,7
B5	23,6	16,7	B51	2,0	0,7
B7	11,8	7,5	Cw2	17,1	0,7
B8	4,5	8,9	Cw3	10,2	0,7
B12	8,5	9,6	Cw4	39,0	25,3
B13	15,0	30,1↑	Cw5	4,6	13,0
B14	8,5	2,1	Cw6	5,6	31,5

Характерными для АР фенотип и гаплотипическими ассоциациями выделялись: А2 - А10 (7,5%), А2 - А9 и А2 - А11 (5,5%) и А2-А30 (48%). Однако, для указанных фенотипов, несмотря на их большее присутствие, не выявлена статистически значимая разница. Среди представителей локуса HLA-B, преобладающими фенотипами были: В-13-В40 (6,2%), В40 - В-blank (5,5%), В8 - В40 и В17 - В40 (6,1%). Среди представленных фенотипов статистически достоверной разницей

встречались: В13 - В40 ($\chi^2 = 11,2$; $P < 0,01$; $RR = 34,1$; $EF = 0,06$) и В8 -В40 ($\chi^2 = 7,0$; $P < 0,05$; $RR = 22,6$; $EF = 0,04$).

Следует отметить, что среди значимых HLA-фенотипов при АР оказались антигены В13 и В40, с которыми имеется прямая корреляция в общей предрасположенности к заболеванию.

Среди HLA- гаплотипов наибольшее число раз присутствовали А2/В40 (14,4%), А2/В5 (8,2%), А10/В40 (7,5%), А11/В13 (6,8%), А28/В13 (6,2%). Гаплотипы А2/В13, А3/В13, А9/В13, А10/В13, А1/В40, А2/В35, А11/В5 встречались с одинаковой частотой (5,5%).

В табл.4.8. приведены некоторые сведения по гаплотипам при АР, среди которых для пяти выявленные связи являются статистически достоверными. Это касается HLA-А2/В13 ($\chi^2 = 8,9$, $P < 0,01$; $r = 0,25$; $RR = 0,3$; $EF = -0,01$; $PF = 1,7$), в данном случае выявленная разница была отрицательной, А2/В40 ($\chi^2 = 3,85$, $P < 0,05$; $r = 0,16$; $RR = 2,2$; $EF = 0,22$), А9/В12 ($\chi^2 = 6,9$, $P < 0,05$; $r = 0,22$; $RR = 5,0$; $EF = 0,19$), А10/В7 ($\chi^2 = 6,8$, $P < 0,05$; $r = 0,22$; $RR = 5,8$; $EF = 0,17$), А28/В13 ($\chi^2 = 10,3$, $P < 0,01$; $r = 0,27$; $RR = 8,5$; $EF = 0,67$). В отношении последних четырех гаплотипов выявленная разница была положительной. Для всех этих гаплотипов существует неравновесие по сцеплению (табл.3.8.).

В таблице 3.9. показана сила ассоциативности этих гаплотипов в предрасположенности аллергическому риниту в сравнении с данными контрольной группы. Из этого следует, что самый высокий уровень относительного риска установлен для лиц с HLA – А28/В13 гаплотипом. Для этих лиц риск к АР возрастает в 3,4 раз.

Следовательно, для аллергического ринита характерным является наличие генетической предрасположенности, ассоциированное с HLA – системой. Наиболее частыми и ассоциированными с АР антигенами являются HLA – В13, HLA – В40. Истинным маркером предрасположенности аллергическому риниту является В40.

Таблица.3.8.

Гаплотипы HLA при AP у представителей узбекской популяции

HLA-гаплотип	χ^2	HLA-гаплотип	χ^2
A1/B8	3,2	A9/B12	6,9*
A1/B12	0,8	A9/B13	0,3
A1/B13	3,7	A9/B21	3,7
A1/B21	0,8	A10/B7	6,8*
A1/B35	0,4	A10/B13	0,3
A1/B40	1,1	A10/B40	0,6
A2/B5	2,1	A11/B5	1,2
A2/B13	8,9**	A11/B13	0,9
A2/B17	0,02	A11/B35	0,5
A2/B21	0,2	A11/B40	3,7
A2/B35	0,5	A11/B41	2,3
A2/B40	3,8*	Aw19/B13	0,6
A3/B5	0,3	A28/B13	10,3*
A3/B13	0,2	A30/B13	0,1
A3/B40	0,8	A30/B40	0,2

* - достоверная разница, положительная связь

** - достоверная разница, отрицательная связь P < 0,05.

Таблица 3.9.

Неравновесие по сцеплению между генами HLA-A и HLA-B

HLA-гаплотип		ЧАСТОТА			Δ
A	B	Наблюдаемая	Ожидаемая	Разница	
2	13	-0,6	3,2	5,4	-0,038
2	40	6,0	3,2	1,9	0,028
9	12	2,2	0,5	4,4	0,017
10	7	1,9	0,4	4,7	0,015
28	13	2,9	0,7	4,1	0,022

 Δ - значение гаметной ассоциации

Значимыми в предрасположенности к АР HLA – фенотипами являются HLA – В13 – В40 и HLA – В8 – В40. Восприимчивость к АР определяется прогностическими гаплотипами А2/В40, А9/В12, А10/В7, А28/В13.

“Обладатели” гаплотипа А2/В13 проявляют высокую устойчивость к аллергическому риниту. Наибольший риск предрасположенности определяется гаплотипом HLA – А28/В13.

Характер распределения антигенов HLA при АР рассматривали в соответствии с рядом клинических признаков (среди них, бесспорно существенными являются половые отличия во встречаемости, возраст начала болезни, сенсibilизация к различным пыльцевым аллергенам и ряд других).

Частоты, характерные для обоих полов представлены в таблице 3.10. Напомним, что в группах были 92 девочки (от 7 до 13 лет) и 54 мальчика (от 7 до 15 лет) соответственно.

Среди девочек, преобладающими фенотипами явились HLA-В13 с частотой 33,7% вместо 15,3% в контроле ($\chi^2=9,0$; $P<0,01$; $P_c=0,17$; $RR=2,8$; $EF=-0,22$) и HLA - В40 (с частотой 31,5% вместо 8,0% в контроле) ($\chi^2=18,1$, $P<0,01$; $P_c=0,04$; $RR=5,2$; $EF=0,25$; $PF=1,4$). Истинная ассоциация сочеталась с фенотипом HLA – В40. Реже, чем в контроле, встречался антиген HLA-В5 (11,9% против 26,6%), ($\chi^2=7,9$, $P<0,05$; $RR=0,37$; $EF= - 0,08$).

Как свидетельствуют данные, в группе мальчиков с аллергическим ринитом часто присутствовал антиген HLA-В40 (частота 28,0% вместо 12,0% в контроле), ($\chi^2=5,8$, $P<0,05$; $P_c<0,05$; $RR=2,9$; $EF=0,3$). Значительно реже и с достоверной разницей была встречаемость антигена HLA-В35 (9,3% против 23,3%), ($\chi^2=5,8$, $P<0,05$; $P_c<0,05$; $RR=0,34$; $EF= -0,06$, $PF=1,65$).

Таким образом, можно констатировать, что антиген HLA-В40 является генетическим маркером в предрасположенности к аллергическому риниту (выявленные ассоциации истинные и впервые установленные) как среди мальчиков, так и девочек. Благоприятным в устойчивости к заболеванию среди девочек выступает HLA-В5, а среди мальчиков HLA-В35.

**Расп.деление HLA-антигенов при аллергическом рините
в зависимости от пола**

HLA	Контроль		Аллергический ринит		HLA	Контроль		Аллергический ринит	
	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки		Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки
A1	20	22	17	26	B15	4	5	7	5
A2	35	41	39	33	B16	6	5	7	3
A3	15	23	20	18	B17	9	14	15	7
A9	17	26	20	19	B18	2	1	4	6
A10	15	10	22	18	B21	7	16	9	10
A11	18	18	24	22	Bw22	2	1	-	1
Aw19	15	9	11	12	B27	7	5	4	1
A25	-	1	2	-	B35	23	26	9*	23
A28	6	3	4	11	B40	12	8	28*	32**
A29	-	-	4	5	B41	7	6	5	9
A30	12	7	5	15	Bw44	-	-	1	-
A32	2	1	7	4	Bw49	-	-	2	-
Aw33	-	-	2	3	Bw50	1	2	-	1
B5	21	26	24	12*	B51	4	-	-	1
B7	13	10	11	5	Cw2	13	22	24	26
B8	4	5	9	9	Cw3	10	10	12	13
B12	7	10	9	10	Cw4	35	44	31	31
B13	16	15	24	34*	Cw5	-	3	7	5
B14	7	10	-	3	Cw6	2	2	5	11

Контроль [мальчиков – 56, девочек – 62], AP [мальчиков – 54, девочек - 92]

Частоты антигенов представлены в % * - P < 0,05; ** - P < 0,05.

Учитывая, достаточно ранний возраст, страдающих аллергическим ринитом, все больные были распределены на две группы. Первую составили

59 (40%) больных с “дебютом” болезни до 2 лет, вторую составили 87 (59%) пациентов с “дебютом” свыше 2 лет.

Частоты аллелей распределились следующим образом (табл. 3.11.): в группе с “дебютом” до 2 лет, часто регистрируемыми антигенами явились HLA-B8 с частотой 15,3% вместо 4,5 в контроле ($\chi^2=7,4$; $P<0,01$; $P_c<0,05$; $RR=3,8$; $EF=-0,11$) и HLA - B40 (39% вместо 9,8%), ($\chi^2=29,1$, $P<0,001$; $P_c<0,01$; $RR=6$; $EF=0,32$). В группе больных с “дебютом” AP свыше 2 лет, обнаружена ассоциация с двумя HLA-антигенами. Это касается HLA-B13, встречаемый с частотой 33,3% вместо 15% ($\chi^2=12,4$; $P<0,001$; $P_c<0,01$; $RR=2,8$; $EF=-0,21$) и HLA - B40 (23% вместо 9,8%), ($\chi^2=8,7$, $P<0,01$; $P_c=0,18$; $RR=2,8$; $EF=0,15$). Истинная связь выявлена в отношении HLA-B13.

Как указывалось выше (обзор литературных данных), при аллергических ринитах наследственная предрасположенность играет исключительно важную роль, и учитывая данное обстоятельство, распределение HLA было изучено среди выявленных больных с наследственно-отягощенным аллергологическим анамнезом. Данную группу сформировали 39 больных, в роду которых регистрировались атопические заболевания.

В результате проведенного сопоставительного анализа частот HLA с группой сравнения удалось определить часто экспрессируемый антиген данной группы, им оказались HLA-B13 и HLA-B40.

Так, в два раза чаще в сравнении с контролем пребывал антиген HLA-B13 (30,8% вместо 15% контрольного) ($\chi^2=4,8$, $P<0,05$; $P_c>0,05$; $RR=2,5$; $EF=0,18$) и в 3,5 раза чаще HLA - B40 (35,9% среди больных 9,8% среди здоровых), ($\chi^2=17,8$, $P<0,0001$; $P_c=0,03$; $RR=5,2$; $EF=0,24$).

Частотное распределение антигенов HLA при аллергическом рините в зависимости от возраста начала болезни

HLA	Больные		HLA	Больные	
	До 2 лет n=59	Более 2 лет n=87		До 2 лет n=59	Более 2 лет n=87
A1	18,6	25,3	B15	5,1	6,9
A2	37,3	33,3	B16	6,8	3,4
A3	18,6	19,5	B17	18,6	4,6
A9	20,3	19,5	B18	1,7	6,9
A10	23,7	17,2	B21	5,1	12,6
A11	15,3	26,4	Bw22	1,7	-
Aw19	16,9	8,1	B27	3,4	1,1
A25	-	1,1	B35	13,6	19,5
A28	8,5	8,1	B40	39,0**	23,0**
A29	5,1	4,6	B41	5,1	9,2
A30	5,1	14,9	B44	-	1,1
A32	8,5	3,4	Bw49	-	1,1
Aw33	-	1,1	Bw50	1,7	-
B5	18,6	16,1	B51	-	1,1
B7	6	8,1	Cw2	25,4	24,1
B8	15,3*	4,6	Cw3	10,2	16,1
B12	5,1	12,6	Cw4	33,9	30,0
B13	25,4	33,3**	Cw5	3,4	6,9
B14	1,7	2,3	Cw6	5,1	9,2

Все частоты антигенов представлены в %. * - $P < 0,05$; ** - $P < 0,05$
n – количество обследованных лиц в группах.

В качестве примера наследования HLA-гаплотипов при аллергическом рините приводятся две родословные семьи с наследственно-отягощенным аллергологическим анамнезом. Выяснилось присутствие в

обеих семьях значимого для аллергического ринита HLA – B40 – генетического маркера предрасположенности. Так, в семье «А» аллергический ринит встречается в двух поколениях пробанда в сочетании HLA – A2/B40/Cw2. В семье же «В», с тем же гаплотипом в поколениях отмечается кумуляция бронхиальной астмы, лекарственной аллергии и аллергического ринита (общая предрасположенность к atopическим заболеваниям).

Таким образом, на основании полученных данных по изучению особенностей HLA при аллергическом рините в зависимости от клинических признаков заболевания можно сделать следующее обобщение:

Генетические маркеры HLA – B13 и B40 в предрасположенности к аллергическому риниту являются независимыми от возраста и начала и присутствуют во всех возрастах болезни. Прогностическая значимость гена HLA – B8 отмечается при “дебюте” аллергического ринита до 2 лет.

Предрасположенность к аллергическому риниту ассоциировано не только HLA- B13 и B40, но и предрасположенность к atopиям у родственников первой степени родства связана с этими же антигенами. Истинный маркер вертикальной передачи atopических заболеваний, в том числе и аллергического ринита – HLA – B40.

3.3. Особенности взаимосвязи HLA-антигенов в зависимости от сенсibilизации больных аллергическим ринитом к различным пыльцевым аллергенам

В таблице 3.12. даны частотные особенности распределения HLA в различных группах с учетом сенсibilизации пациентов к группе аллергенов. Как явствуют данные, в группе, сенсibilизированных к аллергенам из пыльцы сорных трав (47 больных) заметная разница в представительстве отмечена в отношении антигена HLA – B13. Практически у половины лиц выявлялся этот антиген (42,6%) и это в 3 раза чаще, чем в здоровом контроле

($\chi^2=17,4$, $P=0,0015$; $P_c=0,03$; $RR=4,2$; $EF=0,32$). Установленная связь является впервые описанной и истинной.

В группе лиц, сенсibilизированных к аллергенам из пыльцы злаковых трав наиболее часто встречался HLA - B40 (42,9% среди больных 9,8% среди здоровых), ($\chi^2=28,9$, $P<0,001$; $P_c<0,01$; $RR=6,9$; $EF=0,37$). Здесь также выявленная ассоциация является истинной.

Наконец, в третьей группе, сочетанной сенсibilизацией на сорные и злаковые травы заметна разница в представительстве HLA – B13 (28,9% $\chi^2=4,2$, $P<0,05$; $P_c>0,05$; $RR=2,3$; $EF=0,16$) и HLA - B40 (46,7% $\chi^2=36,9$, $P<0,001$; $P_c<0,01$; $RR=8,1$; $EF=0,41$). Связь с B40 является истинной.

Табл. 4.12.

Распределение антигенов HLA при аллергическом рините в зависимости от сенсibilизации к различным группам пыльцевых аллергенов

HLA	Контроль n=118	Сорные n=47	Злаковые n=42	Сорные и злаковые, n=45
A1	21.1	27.7	16.7	24.4
A2	38.2	29.8	35.7	40.0
A3	19.1	19.2	21.4	15.6
A9	21.5	19.2	21.4	13.3
A10	12.6	17.0	23.8	24.4
A11	17.1	19.2	27.7	13.3
Aw19	11.0	8.5	11.9	17.8
A28	4.5	12.8	-	11.1
A29	-	6.4	7.1	2.2
A30	7.3	12.8	4.8	15.6
A32	0.8	6.4	4.8	4.4
Aw33	-	4.3	4.8	-
B5	23.6	17.0	19.0	11.1
B7	11.8	4.3	16.7	4.4

B8	4.5	8.5	11.9	8.9
B12	8.5	10.6	4.8	8.9
B13	15.0	42.6**	16.7	28.9*
B14	8.5	2.1	-	2.2
B15	4.5	6.4	2.4	2.2
B16	5.7	4.3	4.8	6.7
B17	11.4	14.9	11.9	4.4
B18	2.0	4.3	2.4	8.9
B21	11.4	10.6	2.4	0.9
Bw22	1.6	-	2.4	-
B35	24.0	23.4	19.0	15.6
B40	9.8	10.6	42.9**	46.7**
B41	6.9	10.6	2.4	8.9
Bw50	4.0	2.1	-	-
B51	2.0	2.1	-	-
Cw2	17.1	27.7	19.0	24.4
Cw3	10.2	10.6	14.3	13.3
Cw4	39.0	27.7	31.9	35.6
Cw5	4.6	14.9	2.4	2.2
Cw6	5.5	10.6	4.8	11.1

Частоты антигенов представлены в %. * - $P < 0,05$; ** - $P_c < 0,05$
n – количество обследованных лиц в группах.

Далее, сравнение частот встречаемости антигенов проводили между тремя группами, сенсibilизированными на различные аллергены. В этом случае, в группе лиц, сенсibilизированных к сорным травам частота встречаемости антигена B13 составила 42,6%, тогда как в группе с сенсibilизацией на злаковые – 16,7%. Эта разница была статистически достоверной при значении $\chi^2=5,9$, $P<0,05$; $P_c>0,05$; $RR=3,7$; $EF=0,31$ (табл. 3.13.).

В группе лиц, с гиперчувствительностью к пыльце злаковых трав, преобладал фенотип HLA – В40 (42,9%, что в 4 раза чаще по сравнению с индивидуумами, сенсibilизированными к сорным – 10,6%), ($\chi^2=10,4$, $P=0,005$; $P_c=0,16$; $RR=6,3$; $EF=0,36$).

Высокое процентное содержание этого антигена также установлено в группе больных с сочетанной сенсibilизацией в сравнении с группой лиц, с чувствительностью к сорным (46,7% вместо 10,6% $\chi^2=13,0$, $P<0,001$; $P_c=0,003$; $RR=7,4$; $EF=0,40$).

Таблица 3.13.

Сравнительное исследование HLA – фенотипов в группе больных, сенсibilизированных к пыльцевым аллергенам

HLA	Группы	AP	Контроль	χ^2	P	P_c	RR	EF
B13	Сорные	42,6	15,0	5,9	<0,05	>0,05	3,7	0,31
	Злаковые	16,7						
B40	Сорные	10,6	9,8	10,4	<0,02	>0,05	6,3	0,36
	Злаковые	42,9						
B40	Сорные, сорные и злаковые	10,6 46,7	9,8	13,0	<0,001	>0,05	7,4	0,4

В графе «AP и контроль» значения антигенов – в %
RR – относительный риск; EF – этиологическая фракция

Таким образом, проведенные исследования показали, что:

- клиническая манифестация аллергического ринита, связанная с гиперчувствительностью к моно- и полисенсibilизации определяется с участием конкретных HLA – фенотипов, что имеет очень важное значение в диагностике данного заболевания. Генетическим маркером повышенной чувствительности к пыльце сорных трав у индивидуумов является HLA – В13, тогда как по отношению к злаковым – HLA – В40.

- распределение частоты встречаемости антигенов HLA – В13 и В40 в группах больных, сенсibilизацией на сорные и злаковые имеет

статистически достоверную разницу, что свидетельствует о существовании генетически детерминированного механизма, связанного с HLA, контролирующей повышенную чувствительность к различным пыльцевым аллергенам.

3.4. HLA – фенотипические особенности, сочетающиеся с клиническим разнообразием проявления аллергического ринита

В табл.3.14. отражены частотные особенности HLA в зависимости от клинического полиморфизма аллергического ринита. Распределение изучено в трех группах. Среди 84 больных с манифестацией ринита отмечено превышение частоты встречаемости следующих антигенов HLA: A10 с частотой 23,8 % вместо 12,6 в контроле ($\chi^2=5,2$; $P<0,05$; $P_c>0,05$; $RR=2,2$; $EF=-0,13$), B40 (23,8% вместо 9,8% в контроле) ($\chi^2=9,5$, $P<0,01$; $P_c=0,17$; $RR=2,9$; $EF=0,16$). Как видно, ни в одном случае не установлен истинно ассоциированный ген-маркер.

Таблица 3.14.

Частота антигенов HLA при аллергическом рините в зависимости от его клинического проявления

HLA	Контроль n=118	Аллергический ринит n=84	Аллергический бронхит n=34 (#)	бронхиальная астма n=28 (@)
A1	21.1	23,8	35,7	35,7
A2	38.2	34,5	41,2	32,1
A3	19.1	20,2	23,5	10,7
A9	21.5	20,2	23,5	14,3
A10	12.6	23,8*	20,6	14,3
A11	17.1	22,6	26,5	14,3
Aw19	11.0	11,9	8,8	14,3
A25	0,4	1,2		
A28	4.5	7,1	8,8	10,7

A29	-	4,8	5,9	3,6
A30	7.3	9,5	8,8	14,3
A32	0.8	3,6	11,8	3,6
Aw33	-	3,6	2,9	
B5	23.6	16,7	14,7	21,4
B7	11.8	8,3	8,8	3,6
B8	4.5	7,1	11,8	10,7
B12	8.5	9,5	8,8	10,7
B14	8.5	-	2,9	7,1
B15	4.5	7,1	5,8	3,6
B16	5.7	5,9	2,9	3,6
B17	11.4	11,9	2,9	14,3
B18	2.0	5,9	5,9	3,6
B21	11.4	9,5	2,9	17,9
Bw22	1.6	1,2		
B27	6,1	2,4		3,6
B35	24.0	15,5	17,6	21,4
B40	9.8	23,8*	47,1**	32,1*
B41	6.9	4,8	8,8	7,1
Bw50	4.0	1,2		
B51	2.0	1,2		
Cw2	17.1	22,6	35,1*	17,9
Cw3	10.2	10,7	14,7	17,9
Cw4	39.0	29,8	29,4	39,3
Cw5	4.6	9,5	5,9	
Cw6	5.5	10,7		7,1

* - $P < 0,05$ ** - $P_c < 0,05$ Частоты представлены в %

- проявлением (+) риноконъюнктивит (с риском трансформации в бронхиальную астму)

@ - проявлением (+) риноконъюнктивит

n - количество обследованных лиц в группах

В группе больных бронхиальной астмой с АР часто присутствовал HLA-B40 (32,1% $\chi^2=9,9$, $P<0,03$; $P_c=0,31$; $RR=4,4$; $EF=0,25$, истинная связь отсутствовала).

Наконец, в последней группе, у больных с клиническим проявлением аллергического бронхита и риноконъюнктивита (с риском трансформации в бронхиальную астму) часто и достоверной разницей присутствовали фенотипы HLA – Cw2 (35,1% против 17,1%, $\chi^2=5,3$; $P<0,05$; $P_c=1,5$; $RR=2,6$; $EF=0,22$) и HLA - B40 (47,1%, $\chi^2=31,0$, $P<0,001$; $P_c<0,05$; $RR=8,2$; $EF=0,41$, установленная разница является истинной).

На основании выше изложенного следует, что истинным маркером предрасположенности к аллергическому риниту с риском трансформации в бронхиальную астму является HLA - B40.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абелевич М.М. Аллергические риниты. Уч. пособие для врачей.-М., 1998.- 25 с.
2. Адо А.Д., Барышева А.В. Аллергия к комарам //В кн.: Актуальные вопросы клинической и экспериментальной аллергологии и иммунологии. – Каунас, 1986.- С.169-170.
3. Акобиров М.А, Джураев М.Н. Факторы риска развития поллинозов у детей в условиях жаркого климата // Российский педиатрический журнал. М., 2007.-№1. – С. 57-58.
4. Аллергические болезни (диагностика и лечение). Р.Паттерсон, Л.К. Грэммер, П.А.Гринбергер и др.; под ред. Р.Паттерсона.-М.: ГЭОТАР Медицина, 2000.-735 с.
5. ARIA. Аллергический ринит и его влияние на астму // Аллергология (Приложение). - М., 2001.-№3.- С.46-56.
6. Антеро Г., Палма Карлос Нос и бронхи - единое функциональное целое // Астма.- М.,2001.-Том 2.-№1. С.112
7. Аппасова М.Н., Самуратова Р.Б., Чой С.В. Клинико-генетические аспекты воздействия химических токсических веществ на организм детей, проживающих в регионе Приаралья// Педиатрия. - Т., 2000.-№2-3.-С.37-38.
8. Аралов Н.Р., Рахимова Д.А. Частоты HLA –антигенов I класса в популяции Ургута // Журнал теоретической и клинической медицины. - 2002.-№5.-С.27-30.
9. Астафьева Н.Г., Горячкина Л.А. Лекарственная аллергия. Часть II. Лабораторная диагностика // Ж.Аллергология. - М., 2000.-№4.-С.35-41.
10. Атабеков Ш.Т. Пестициды и гигиена внешней среды в условиях жаркого климата. - Ташкент,1997. -145 с.
11. Ахмедова Д.И., Ашурова Д.Т., Арифова Г.А. Факторы риска развития синдрома бронхиальной обструкции у детей раннего возраста // Педиатрия. – Т., 2000.- №2-3.-С. 52-53.

12. *Ахмедова М.М. Особенности бронхиальной астмы (БА) у детей, проживающих в условиях города Ферганы // Актуальные проблемы заболеваний органов дыхания у детей: Сб. тез. – Ташкент, 2005.-С.45-46.*
13. *Балаболкин И.И. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей // Педиатрия. – М., 1997.-№1.-С.32-36.*
14. *Балаболкин И.И. Современные проблемы детской аллергологии // Педиатрия.- Москва, 1997.- №2.- С.5-8.*
15. *Балаболкин И.И. Аллергические заболевания у детей на современном этапе // Consilium Medicum.М., 1999.- Том1.- №6.-20-28.*
16. *Балаболкин И.И., Лукина О.Ф., Ксензова Л.Д. Аллергические риниты у детей: клиника, диагностика, лечение.- Метод. рекоменд. для врачей.- Москва, 2000. - 13 с.*
17. *Балаболкин И.И. Детская аллергология.- М., 2006.-С.65-105.*
18. *Балаболкин И.И. Вчера, сегодня и завтра детской аллергологии // Ж. Педиатрия.- Москва, 2002.- №5.- С.38-43.*
19. *Балаболкин И.И. Аллергия у детей и экология // Российский педиатрический журнал. – М., 2002.-№5. - С.4-8.*
20. *Балтаев О.Б., Есмагамбетова Л.А., Ким С.В. Распространенность и структура аллергозов среди детей, проживающих в экологически неблагоприятном районе // В сб.: II Межд. конф.: Аллергические болезни у детей.- Алматы, 2000. - С.16.*
21. *Баранов А.А. Актуальные вопросы охраны здоровья матери и ребенка на современном этапе // Ж. Педиатрия. - Т., 1990.-№ 7. – с.5-10*
22. *Баранов А.А., Игнатова Р.К., Каграманов В.И. Экологические и медико-демографические проблемы Приаралья и состояние здоровья детского населения в этом регионе // Ж. Педиатрия. - Т., 1993.- №3.- С.76-79.*
23. *Баранова Н.И. Динамика ключевых про- и противовоспалительных цитокинов у больных аллергическими заболеваниями дыхательных путей (АЗДП) при проведении специфической и неспецифической иммунотерапии // Ж. Медицинская иммунология.- Санкт-Петербург, 2006.- том 8. - №2-3.- С.196-197.*
24. *Блохин Б.М. Аллергический ринит и бронхиальная астма // Российская ринология. - М., 1997.- №4.- С.30-34.*
25. *Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Совместный доклад национального института Сердце, Легкие, Кровь и Всемирной Организации Здравоохранения // Пульмонология (Приложение). - М., 1996. - 157 с.*
26. *Бутенко Г.М. Проблема оценки иммунного статуса человека и возрастные изменения иммунитета // Ж. Иммунология. - М., 1993.- №4.- С.4-6.*
27. *Вельтищев Ю.Е. Экологические и гигиенические проблемы педиатрии // 3-конгресс педиатров России.- М., 1998. - С.13-14.*
28. *Гавалов С.М., Кондюрина Е.Г., Елкина Т.Н. Клинико-эпидемиологические параллели и вопросы гиподиагностики бронхиальной астмы у детей // Ж. Аллергология. - М., 1998.- №2.- С.8-12.*
29. *Газимова В.Г., Власова И.А., Казанцева С.В. Оценка состояния окружающей среды и здоровья детского населения в районе размещения предприятия по производству рафинированной меди // Ж. Педиатрия.- Москва,2001.-№5.-С.51-56.*
30. *Ганиева Д.К. Специфическая активность и диагностическая эффективность некоторых региональных аллергенов Узбекистана // "Педиатриянинг долзарб муаммолари": IV съезд педиатров Узб. Сб.тез. - 27-29 сентября 2000.-Ташкент, 2000.-С.59.*
31. *Геппе Н.А., Ревякина В.А. Аллергия у детей и основа лечения и профилактики. - Москва, 2002. – 120 с.*
32. *Гервасиева В.Б., Самойликов П.В. Формирование аутоиммунитета у больных аллергическими заболеваниями // Ж. Медицинская иммунология.- Санкт-Петербург, 2006. – том8.- №2-3. –С.200-201.*

33. *Гервазиева В.Б., Петрова Т.И., Желтикова Т.М. Факторы риска формирования аллергических заболеваний у детей //1-ая Национальная Конференция Российской ААКИ "Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунодерматологии": Сборник трудов- 28-31.января 1997.- Москва, 1997. – С.373.*
34. *Гринбергер П.А. Бронхиальная астма. // В кн.: Р.Паттерсон, Л.К. Грэммер, П.А. Гринбергер Аллергические болезни. Диагностика и лечение – Москва: Из-во ГЭОТАР. - Медицина, 2000.- С.486-578.*
35. *Гургенидзе Г.В., Гамкредзе А.Г., Готуа М.А. Антигены HLA и семейные исследования больных аллергозами дыхательных путей // Иммунология, 1989.-№1.- С.85-87.*
36. *Гуцин И.С., Ильина Н.И., Польшнер С.А.. Аллергический ринит. Пособие для врачей .- Москва: ГНЦ-Институт иммунологии МЗ РФ, РААКИ, 2002, 68 с.*
37. *Гуцин И.С. Патофизиология аллергии // Ж. Российская ринология.- М., 2004.-№1.- С.6-25.*
38. *Деворова М.Б. Влияние аллергических заболеваний на физическое развитие детей дошкольного и школьного возраста // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2005.-№4.-С.86-87.*
39. *Денисов М.Ю. Практическая гастроэнтерология для педиатра. Изд.2-е. М.: Изд-во Макеева, 1999.- 296 с.*
40. *Дивеева А.С., Шамсиев Ф.С., Амилова Х.У. Влияние факторов риска на частоту обострений респираторных аллергозов у детей // Актуальные проблемы заболеваний органов дыхания у детей: Сб. тез. –Ташкент, 2005.-С.65-66.*
41. *Дитко А.М., Грэммер Л.К. Пищевая аллергия // В кн.: Р.Паттерсон и др. «Аллергические болезни. Диагностика и лечение».-Москва: Изд-во ГЭОТАР, Медицина, 2000.-С.274-296.*
42. *Душанова Г.А., Зиядуллаев Ш.Х., Хаитова Н.М. Иммуногенетический профиль узбекской популяции Зерафшанской долины Узбекистана // Проблемы биологии и медицины.-2003.-№1.-С.-31-35.*
43. *Емельянов А.В. Исследование взаимосвязи нижних и верхних дыхательных путей у больных аллергическим ринитом и бронхиальной астмой // Ж. Аллергология.-М., 2001.- №3.- С.3-6.*
44. *Ещанов М.К. Особенности распространенности аллергических заболеваний у детей, проживающих в экологически неблагоприятном регионе // Ж. Педиатрия.-Т., 1999.- №3.- С.52-53.*
45. *Зайцева Г.А., Илек Я.Ю., Вюзникова М.Л. Антигены системы HLA при атопической форме бронхиальной астмы у детей //Педиатрия.-1999.-№2.-С.112.*
46. *Зарицкая Л.В., Желтикова Т.М., Черняк Б.А. Клеици домашней пыли в жилых помещениях г.Иркутска // Ж. Аллергология.М., 2002.- №1.- С.21-25.*
47. *Зиядуллаев Ш.Х., Хаитова Н.М., Ташкенбаева Э.Н. Иммунный статус при различных проявлениях респираторного аллергоза у детей // Вестник ассоциации пульмонологов Центральной Азии и Казахстана.-2003.- вып.6, №1-4.-С.-81-86.*
48. *Ильина Н.И. Аллергопатология в разных регионах России по результатам клинико-эпидемиологических исследований.: Автореф. дисс. ...док. мед.наук. - М., 1996, - 24 с.*
49. *Ильина Н.И. Аллергический ринит // Consilium Medicum., 2000.- Т. 26.- №8.- С.338-343.*
50. *Ильина Н.И., Хаитов Р.М. Эпидемия аллергии, астмы- в чем причина? // Научн.труды Европейского конгресса по астме.- Москва, Россия, 2001.-С.35-38.*
51. *Имамбаева Т.М. Бронхиальная астма у детей, проживающих в экологически неблагоприятных регионах Казахстана.: Автореф.дис. ... докт. мед. Наук.- Республика Казахстан, Алматы, 1998.-23 с.*
52. *Ипатов Ю.П. Ключи к проблеме гастроэнтерологических заболеваний у детей.- Н.Новгород: Изд-во Волго-Вятской академии гос. Службы, 1997.-218 с.*

53. Искандаров Ш.Т. Особенности сочетанных форм поллинозов у детей // Журнал теоретической и клинической медицины. – Т., 2003.-№3. - С.29-30.
54. Исхаков А.Т., Рузубакиев Р.М., Исхаков Д.А. Восприимчивость к поллинозу в зависимости от HLA-фенотипов // Иммунология.-1996.-№6.-С.54-55.
55. Йегер Л. Клиническая иммунология и аллергология.-Москва: Медицина, 1986.-Том 2.-С.276.
56. Казначеева Л.Ф., Денисов М.Ю., Молокова А.В. Клинико-патогенетические аспекты ассоциированной гиперреактивности желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей при atopическом дерматите у детей // Ж. Аллергология.- 1999.- №4.- С.12-15.
57. Каримжонов И.А. Частота бронхообструктивного синдрома при лекарственной аллергии у детей // Актуальные проблемы заболеваний органов дыхания у детей: Сб. тез. – Ташкент, 2005.-С.82-83.
58. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита / Лопатин А.С., Гуцин И.С., Емельянов А.В. и др. // Consilium medicum. (Приложение), 2001.- С. 33-44.
59. Клиническая аллергология. Руководство для практических врачей, под редакцией акад.РАМН, проф. Хаитов Р.М.- М.: «Мед пресс- информ », 2002, - 623 с.
60. Конни Х. Кателарис (Connie H.Katellaris). Связь аллергического ринита и астмы // Ж. Астма.-М., 2001.-Том 2.-№1.-С.100-101.
61. Курбанов А.Д. Особенности гастроинтестинальной аллергии у детей при бронхиальной астме // Актуальные проблемы заболеваний органов дыхания у детей.: Сб. тез. – Ташкент, 2005.-С.88.
62. Курбанов А.Д. Специфическая диагностика сочетанных форм гастроинтестинальной аллергии у детей // Журнал теоретической и клинической медицины.-Ташкент, 2005.-№4.-С.100-101.
63. Курбачева О.М., Ильина Н.И., Лусс Л.В. Аллергический ринит: анализ качества диагностики, рациональности и обоснованности выбора терапии.// Ж. Аллергология.- 2003.- №3.- С.51-54.
64. Лададо К.С., Боровик Т.Э., Ярославцева Е.А. Пищевая непереносимость у детей: клинические формы, подходы к диагностике и лечению// Ж.Педиатрия.-1998.-№2.-С.77-82.
65. Лебедев В.П., Лочев С.И., Милованова Т.Н. Воздействие экологических факторов на гормональный и иммунный статус детей с бронхообструктивным синдромом // 7-я Всесоюз. конф. Эндокринологов: тез.докл. 15-19. сентября 1991.- М.,1991.- С.134.
66. Легкоева Г.А., Азизов Ю.Д., Мамадиев Х.Г. Состояние иммунного статуса у больных бронхиальной астмой // Актуальные проблемы заболеваний органов дыхания у детей.: Сб. тез. – Ташкент, 2005.-С.92-93.
67. Лусс Л.В., Ренина Т.Ю., Федосеева В.Н. Клинико-иммунологическая и аллергологическая характеристика истинной и ложной пищевой аллергии // Современные проблемы аллергологов, клинических иммунологов и иммуноморф.: Сб. науч.тр. 1-й Нац. конф.Росс. ААКИ 28-31января 1997. – Россия.- Москва, 1997. - С. 431.
68. Лусс Л.В. Аллергический ринит, проблемы, диагностика, терапия// Ж. Лечащий врач.- 2002. - №4.-С. 24-28.
69. Лусс Л.В. Социальнозначимые заболевания // РМЖ,-М., 2003.- Т.11. - №12. –С.20-23.
70. Лысикова И.В., Лусс Л.В. Распространенность симптомов аллергических заболеваний кожи среди школьников (по результатам программы ISAAC) // Ж. Аллергология.- 2000.- №2.- С.7-11.
71. Мавлянова Д.А., Махкамова Г.Г., Эсанбаева М.С.Выявление бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста и тактика ведения на уровне первичного звена // Актуальные проблемы заболеваний органов дыхания у детей.: Сб. тез. –Ташкент, 2005.-С.93-94.

72. *Макшаева Э.Т. Молекулярно-генетическая характеристика распределения DR и DQ генов HLA II класса генов в узбекской популяции // Журнал Теоретической и клинической медицины.-Т.,2003.-№3.-С.35.*
73. *Мальшиева И.Е., Карташова Н.В. Результаты наблюдения больных бронхиальной астмой с детства: клинико-эпидемиологические аспекты // Ж. Аллергология.- 2000.- №2.- С.3-6.*
74. *Мамутов Ш.И. Специфическая диагностика и терапия аллергического ринита, сочетанного с бронхиальной астмой у детей, проживающих в регионе Приаралья // Журнал теоретической и клинической медицины.-Ташкент, 2005.-№4.-С.103.*
75. *Маткаримова А.А., Курбанов А.Б. Характеристика иммунного ответа у детей в зависимости от исходного вегетативного тонуса при осложненных пневмониях в условиях Приаралья // Журнал теоретической и клинической медицины.-Ташкент, 2005.-№4.-С.103-104.*
76. *Международный консенсус в лечении аллергического ринита. Версия Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии // Ж. Росс. ринология.- 2000.- №3.- С.5-30 (Приложение 48).*
77. *Миришина О.П. Гигиеническая оценка качества воды в нижнем течении р.Амударьи // Мед.Журнал Узб.-Т., 1994.-№ 6. –С.32-33.*
78. *Молотилов Б.А., Борисюк С.Б. Распространенность и этиологическая структура поллинозов в Оренбургской области. // Ж. Аллергология.- 2003.- №2.- С.53-54.*
79. *Мониторинг пыльцы в квартирах г. Москвы / Кувыкина О.В., Рыжкин Д.В., Левина А.В.и др.// Ж. Аллергология.- 2002.- №1.- С.26-29.*
80. *Мухамеджанов У.Х. Клинико-эпидемиологическая характеристика аллергозов верхних дыхательных путей у детей школьного возраста // Ж. Педиатрия. –Т., 2003. -№3-4.-С.58-60.*
81. *Мухамеджанов У.Х., Бегманов С.А. Определение реактивности тучных клеток (ТК) в эксперименте и при аллергическом рините (АР), сочетанном с бронхиальной астмой (БА) у детей // Журнал теоретической и клинической медицины.- Т., 2003.- №3.- С. 38.*
82. *Наврүзова Ш.И. Распространенность и клиника респираторных аллергозов у детей, проживающих в экологически неблагоприятных условиях // Ж. Педиатрия.-Ташкент, 2000.- №1.- С.61-64.*
83. *Наврүзова Ш.И. Специфическая диагностика и терапия бронхиальной астмы у детей // Журнал теоретической и клинической медицины.-Ташкент, 2005.-№4.- С.109.*
84. *Назаров А.А. Аллергология. –Ташкент, 2001. -254с.*
85. *Назаров А.А. Медицинские стандарты основных аллергических заболеваний.- Ташкент,2004.- 67 с.*
86. *Национальная программа «Лечение и профилактика бронхиальной астмы у детей и взрослых» МЗ РУз. Практическое руководство для врачей общей практики, аллергологов и пульмонологов.- Ташкент, 1998.- 53 с.*
87. *Новиков Д.К., Сергеев Ю.В., Новиков П.Д. Лекарственная аллергия.- Москва, 2001. - 312 с.*
88. *Осипова Г.Л. Поллиноз - аллергическое сезонное заболевание // Русский медицинский журнал.- 2000.- Том 8.- №3.- С.151-156.*
89. *Особенности иммунного и цитокинового профиля при аллергических заболеваниях у детей / Просекова Е.В., Деркач В.В., Нетесова С.Ю., Шестовская Т.Н., Иванова Ю.В.// Ж. Медицинская иммунология.-Санкт-Петербург, 2006.- том 8.- №2-3.- С.-209-210.*
90. *Певницкий Л.А. Статистическая оценка HLA-антигенов с заболеваниями // Вестник Академии МН СССР.- М., Медицина, 1988.-№7.- С.48-52.*

91. Петрова Т.И., Гервазиева В.Б., Даутов Ф.Ф. Влияние экологических факторов на формирование аллергических заболеваний у детей // Российский педиатрический журнал.-М., 2002.-№5.- С.18-23.
92. Показатели иммунитета у детей с лекарственной аллергией / Рузыбакиев Р.М., Каримжанов И.А., Ханбабаева Д.У., Хашимова Н.А.// Журнал теоретической и клинической медицины.-Т., 2003. -№3.- С.46-47.
93. Полевщинов А.В. Иммунная система слизистых оболочек: молекулы, клетки и основные кооперативные взаимодействия // Российская ринология.-2004.-№1.-С.-22-25.
94. Пыцкий В.И. Атопическая болезнь // Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии.: 1- Национальная конференция Российской ААКИ.- Москва, Россия.-Сб. науч. трудов.- Москва, 1997.-С.45.
95. Разикова И.С. Ризамухамедова М.С. HLA-маркеры атопической бронхиальной астмы у подростков–узбеков // Пульмонология. Приложение: 11. Национальный Конгресс по БОД.- Москва, -2001.-С. 112
96. Распространенность симптомов бронхиальной астмы, аллергического ринита и аллергодерматоза у детей по критериям ISAAC / Хаитов Р.М., Лусс Л.В., Арипова Т.У., Лысикова М.В., Ильина Н.И. // Новости науки и техники ВИНТИ серия медицина, Аллергия, астма и клиническая иммунология.- М.,1998.- №9.- С.58-69.
97. Распределение HLA-аллелей и гаплотипов в популяции коми // Л.П.Алексеев, Р.М.Хаитов, Р.Т.Василов, К.А.Исраилов, Т.Р.Зайцева, В.В.Яздовский, В.А.Мороков // Иммунология.- М., «Медицина», 1996.-№2.- С.-16-18.
98. Распределение аллелей HLA классов I, II и III в узбекской популяции / Л.П.Алексеев, Р.М.Хаитов,К.А.Исраилов,А.Т.Исхаков, В.В.Яздовский // Иммунология.-Москва «Медицина», 1996.-№3.-С. 23-25.
99. Ревякина В.А. Аллергический ринит у детей // Ж. Педиатрия. Москва, 2002.- №2.- С.107-112.
100. Репецкая М.Н. Аллергодерматозы у детей, проживающих в зонах влияния неблагоприятных экологических факторов в Перми // Российский педиатрический журнал.-М., 2002. -№5.- С.12-17.
101. Рикетти Э.Д. Аллергический ринит // В кн.: Аллергические болезни (Ред. Р.Паттерсон, Л.К.Грэммер, П.А.Гримбергер).-Москва: Из-во ГЭОТАР.- Медицина, 2000.- С.168-193.
102. Сааков В.Г. История Бухары.- Ташкент, 1996.-С.129-130.
103. Саломов И.Т., Наврузова Ш.И., Тимчук С.В. Влияние состава атмосферного воздуха и питьевой воды города Бухары на распространенность респираторных аллергозов у детей // Мед. журнал Узб.-Т.,1994.-№1.-С.57-58.
104. Сворт Р.Де., Паттерсон Р. Лекарственная аллергия // В кн.: Р.Паттерсон, Л.К.Грэммер, П.А.Гримбергер :Аллергические болезни. Диагностика и лечение. – Москва: Из-во ГЭОТАР, Медицина, 2000.- С.313-428.
105. Смирнова Г. И. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей // Ж. Вопросы детской диетологии.- 2003. -Том 1.- № 2.-С.52-59.
106. Смолкин Ю.С. Острые аллергические состояния // Рос.Мед.журнал.-2005. -№2.- С.23-26.
107. Собирова З.Ф. Состояние здоровья детей в зависимости от экологии района проживания // Ж. Педиатрия.- Москва, 2001.-№2.- С.110-111
108. Современные технологии реабилитации детей с аллергодерматозами /Под ред. Л.Ф.Казначеевой.-Новосибирск: Новосибирская Гос. мед. Академия, 2000.- 196 с.
109. Состояние гуморального иммунитета и интерлейкинового статуса при атопическом дерматите у детей / Сенцова Т.Б., Ревякина В.А., Дигилова Н.Д., Булгакова В.А.// Российский педиатрический журнал.- М., 2002.-№5.- С.8-12.

110. Степанова Е.Н. Современные подходы к лабораторной диагностике аллергии // *Новости прикладной иммунологии и аллергологии.*-1998.-№2.-С.10-11.
111. Феденко Е.С. Крапивница актуальная проблема клинической аллергологии // *Ж. Аллергология.*- 2002.- №4.- С.31-35.
112. Филатова Т.А., Кондюрина Е.Г., Зеленская В.В., Эпидемиология атопического дерматита (по материалам 1 этапа программы «ISAAC») // В сб.: *Педиатрия на рубеже XXI века.*- Новосибирск, 1999.- С. 74-78.
113. Хаитов Р.М., Лусс Л.В., Арипова Т.У. Распространенность симптомов бронхиальной астмы, аллергического ринита и аллергодерматозов у детей по критериям ISAAC // *Аллергия, астма и клиническая иммунология.*- 1998.- №9.- С.58-69.
114. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П. Физиологическая роль главного комплекса гистосовместимости человека // *Иммунология.*- Москва: «Медицина», 2001.-№3.-С.-4-12.
115. Хакбердыев М.М. Актуальные аспекты проблемы региональной аллергологии // *Ж. Педиатрия.-Т., 2001.-№2.-С.5-13.*
116. Хакбердыев М.М., Ахмедова М.М. Региональные особенности распространения и клиники бронхиальной астмы, сочетанной с аллергическими риносинуситами у детей 7-15 лет // *Ж. Педиатрия.-Т., 2003.- №3-4.-С.56-57.*
117. Хакбердыев М.М. Современное представление о патологической физиологии бронхиальной астмы (БА) у детей // *Актуальные проблемы заболеваний органов дыхания у детей.: Сб. тез. –Ташкент, 2005.-С.166-168.*
118. Хакбердыев М.М., Хасанова О.Ш. К 100-летию внедрения термина «Аллергия» в медицинскую науку и практику // *Журнал теоретической и клинической медицины.- Ташкент, 2005.-№4.-С.130-131.*
119. Хакбердыев М.М., Юлдашев И.Р. Актуальные аспекты региональной аллергологии в патологии детей // *Ж. Педиатрия.-Т., 2000.- №2-3.- С.231-235.*
120. Ханбабаева Д.У. Актуальность лекарственной аллергии у детей в Узбекистане // *Журнал теоретической и клинической медицины.-Т., 2007.-№3.-С.86-89.*
121. Ханс Усел. Роль Т-клеток в патогенезе астмы // *Науч. Тр. Европейского конгресса по астме.*- Москва, Россия.- 9-12 сентября 2001.- С.25-26.
122. Хопкин Ю.М. Причины атопии // *Ж. Аллергология.*- Санкт-Петербург, 1999.-№3.- С.3-6.
123. Хусинов А.А. Миелопероксидазная активность нейтрофильных гранулоцитов у больных с бронхитом и бронхиальной астмой в экологически неблагоприятных условиях Приаралья // *Проблемы биологии и медицины.*- 2003.- №3-1.- С.85-87.
124. Чанг У. Календари цветения аллергенных растений // В кн.: Р.Паттерсон, Л.К.Грэммер, П.А.Тринбергер: *Аллергические болезни . Диагностика и лечения.*- Москва: Из-во ГЭОТАР –Медицина, 2000.-С.145-149.
125. Чебуркин А.А. О полиорганных атопических заболеваниях у детей // *Рос. Вест. Перинатологии и педиатрии.*- 1994.-Т.39.- №3.- С.22-26.
126. Черняк Б.А., Буйнова С.Н., Тяренькова С.В. Аллергические риниты у детей и подростков в Восточной Сибири: распространенность, этиологическая характеристика и взаимосвязь с бронхиальной астмой // *Рос.ринология.*- 1998.- №4.- С.4-10.
127. Чичкова Н.В., Овчаренко С.И., Гольдман Н.И. Эозинофилия носового секрета как ранний прогностический признак поражения нижних дыхательных путей больных аллергической риносинусо-патией // *Internet. J. On immunorehabilit..*- 1997.-№7.- P.170 (266).
128. Чучалин А.Г., Сенкевич Н.Ю. Качество жизни: влияние бронхиальной астмы и аллергического ринита // *Терапевтический архив.*- 1998.- №9.- С.53-57.

129. Экологическая иммунология / Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. и др.- М., 1995.-218с.
130. Юлдашев И.Р., Донияров К.Ш., Исабаева Г.Т. Региональные клиничко-эпидемиологические особенности инсектной, лекарственной аллергии и поллинозов у детей // *Ж. Педиатрия*.-Т., 2003.-№1.-С.36-38.
131. Юлдашев И.Р. Иммуногенные свойства микроклещей домашней пыли // *International journal on immunorehabilitation*.- Москва, 2004. - Том 6. - №1- С.24
132. Юлдашев И.Р. Специфическая диагностика и терапия аллергии к клещам домашней пыли у детей // *Журнал теоретической и клинической медицины*.-Ташкент, 2005.- №4.-С134.
133. Юлдашев И.Р., Донияров К. Ш., Исабаева Г.Т. Региональные клиничко-эпидемиологические особенности инсектной, лекарственной аллергии и поллинозов у детей // *Ж. Педиатрия*.-Т., 2003.-№1.-С.36-37.
134. Юлдашева Н.Ю., Прохорова Р.С. Сравнительный анализ генетических дистанций между некоторыми аллелями комплекса HLA // *Журнал теоретической и клинической медицины*.-Т., 2003.-№3.- С.58-59 .
135. Яздовский В.В., Воронин А.В., Алексеев Л.П. HLA-генетический профиль русской популяции // *Иммунология*.- М., «Медицина», 1998.-№2.-С. -30-31.
136. Anne L. Wright “Analysis of epidemiological studies: facts and artifacts”// *Аллергология*.- Санкт-Петербург, 2003.-№2.- С.26-39.
137. Baena-Cagnani C.E. Destoratadine activity in concurrent seasonal allergic rhinitis and asthma. // *Allergy*. -2001.- Vol. 56. -Suppl. 65.- P. 21-27.
138. Beasley R., Smith K., Pearce N. Trends in asthma mortality in New Zealand, 1908-1986 // *Med. J. Aust.* - 1990. - Vol.152. - №11. - P.570-573.
139. Bioch-Michel E., Verin P. Ocular Allergy observatory National epidemiological surver of seasonal allergic keratoconjunctivitis seen in ophthalmology // *Allergy immunol (Paris)*.- 1995. -Vol.27.- №6.- P.185-189.
140. Bochner B.S., Lichtenstein L.S. - Anaphylaxis // *N.Engl. J. Med.* - 1991.-Vol. 324.-P.1785-1792.
141. Bourrier T. Le choc anaphylactique chez l’enfant // *Arch Pediatr* 2000.- Vol. 7.- P. 1347-1352.
142. Bousquet J. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) Pocket Guide.// WHO.- 2001.- 23 p.
143. Bousquet S., Becker W.M., Hejjai A. Differences in clinical and immunologic reactivity of patients allergic to grass pollens and to multiple-pollen species. II. Efficacy of a double-blind, placebo-contracts // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 1991. - Vol.88. - №1. - P.43-53.
144. Bousquet J. et al., Quality of Life in Asthma and Rhinitis // *From Genetics to Qol. The Optimal Treatment and Management of Asthma*.-Hogrefe & Huber Publishers. -1996.- P.215-218.
145. Carbon N., Ducombs G., Mortureux P. Contact allergy to aero allergens in children with atopic dermatitis: comparison with allergic contact dermatitis // *Contact dermatitis*. - 1996.- Vol.35.- №1. -P.27-32.
146. Chan-Yeung M, Manfreda J, Dimich-Ward H. A randomized controlled study on the effectiveness of a multifaceted intervention program in the primary prevention of asthma in high-risk infants// *Arch Pediatr Adolesc Med*.- 2000 Jul.- 154 (7).- p.-57-63
147. Ciprandi E. Minimal persistent inflammation is present at mucosl level in patient with asymptomatic rhinitis and mite allergy. // *Allergy Clin. Immunol.*- 1995. -Vol.96.- P.969-971.
148. Corren J. Allergic rhinitis and asthma: How important is the link? // *J. Allergy Clin. Immunol.* -1997. -Vol. 99.- P.781-786.
149. Crimi E. Dissociation between airway inflammation and airway hyper responsiveness in allergic asthma. // *Am. J. Respir. Ctit. Care Med.* -1998. -Vol.157. -P.1-3.

150. Cristodouloulou P. *Molecular pathology of allergic disease. 11 Upper airway disease // J. Allergy Clin. Immunol.*-2000. -Vol. 105. -P.211-223.
151. Csonca P., Kaila M. *Wheezing in early life and asthma in school age: predictors of symptom persistence // Abs.10 Congress ERS.*-2000.- p.486.
152. Denburg J.A. *Basophils and mast cells in airways inflammation and asthma. // Can. Respir. J.*- 1998. -Vol. 5. -Suppl. -P.41-44.
153. Detjen P.F., Greenberd P.A., Grammer L.C. *Malignant potentially fatal asthma: a management strategy //All. Proceed.*- 1992.- Vol.13.- №1. -P.27-33.
154. *European Allergy White Paper. Allergic diseases as a public health problem. Belgium: The UCB Institute of Allergy, 1997. -P.14-47.*
155. Flora G.S., Sharma A.M., Sharma O.P. *Asthma mortality in a metropolitan country hospital, 38-year study // All .Proceed, 1991.- Vol. 12.- №3. -P.169-179.*
156. Fujiwara H., Masuda M., Kubo N. *Seasonal changes of laboratory data in patients with spasms cedar pollinosis // Rinsho-Boyri, 1997. - Vol.45. -№5. - P.487-492.*
157. Garcia S.S., Trigo M.M., Cabezudo B. et al. *Pollinosis due Australian (casuarinas) an aero biologic clinical study in soother Spain //Allergy. - 1997. -Vol.52. -№1. -P.11-17.*
158. Hashimoto M., Nigi H., Sakaguchi M. *Sensivity to two major allergy (Cry J1 and Cry J2) in patients with Sapanes cedar pollinosis // Clin. Exp. Allergy. - 1995. -Vol.25.- №9.- P.848-852.*
159. Helmert U., Shen S. *Social inequalities and health status in Westend Germany //Publ. Health., 1994.- V.108.- №5. -P.941-956.*
160. Howarth P.H., Redington A.E., Montefort S. *Path physiology of Asthma and Allergy. //Eur. J. Allergy clin. Immun. 1993.- Vol. 48 (Suppl. 17).- P.150-156.*
161. Hugo E. Neffen. *Эпидемиология астмы в Латинской Америке // Научн.тр. Европейского конгресса по астме.- Москва, Россия, 2001.-С.-32-34.*
162. James J.Reid *Эпидемиология астмы в Новой Зеландии // Научн.тр. Европейского конгресса по астме. Москва, Россия, 2001.-С.-34-36.*
163. *International consensus report on diagnosis and management of rhinitis. // Allergy.- 1994.- Vol. 49. -19.- Suppl.- P.1-34.*
164. Ishihara K.-*Inhaled corticosteroid in out-patient management of asthma // Jap. J. Clin. Med.- 1996.- Vol. 54.- №11. -P.2976-2981.*
165. Jonson-Bjerklie S., Ferketich S., Benner P. *Clinical markers of asthma severity and risk: importance of subjective as willas objective factors // Heart Lung.- 1992.- Vol.21.- №3.- P.265-272.*
166. Kenyon N., Kelly E., Jarjour N. *Enhanced cytokine generation by peripheral blood mononuclear cells in allergic and asthma subjects.// Allergy Asthma Immunol. – 2000.-85 (2): 115-2017.*
167. Licardi G., D'Amato M., D'Amato G. *Oleaceae pollinosis: a review // Inter. Arch. Allergy.- 1996.- Vol.111.- №3.- P.210-217.*
168. Macchia L., Caiaffa M.F., Tursi A. *Olive pollen allergy in Bari Italy //Allergy.- 1993.- Vol.48.- №7.- P.551.*
169. Mackay T.W., Wathen C.G., Sudlow M.F. *Factor affecting asthma mortality in Scotland //Scot. Med. J. -1992.- Vol.37. -№1.- P.129-138.*
170. Marei G., Jaraine K.M., Medzihradzsky S. *Seasonal allergy rhinitis and pollen count (5-years survey in Budapesht) // Orv. Hetiel.- 1995. -Vol.15.- №6. - P.1721-1724.*
171. Magnan A. *Rhinitis, nasosinual poliposis and asthma: clinical aspects // The Nose and Lung Diseases. European Respirator Allergy.-1999.-Vol. 25.- №5.- P.23 – 26.*
172. Mygind N. *Glucocorticoids and rhinitis. //Allergy.- 1993.- Vol. 48.- 2.- P. 476-490.*
173. *National Asthma Edication and Prevention Program. Expert Panel Repor: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma Update on Selected. Topics- 2002 // J.Allergy.-2002.- Vol.110,-N5.- Suhhl.- P.S141-S219.*

Для заметок _____