

На правах рукописи

Левина Юлия Григорьевна

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

3.1.21 – Педиатрия

3.2.7 – Иммунология

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Екатеринбург - 2023

Работа выполнена в Научно-исследовательском институте педиатрии и охраны здоровья детей Научно-клинического центра №2 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского».

Научные консультанты:

академик РАН, профессор,
доктор медицинских наук

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна

доктор медицинских наук,
профессор РАН

Вишнева Елена Александровна

Официальные оппоненты:

КУДРЯВЦЕВА Ася Валерьевна - доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

ЛАТЫШЕВА Елена Александровна - доктор медицинских наук, заведующая отделением иммунопатологии клиники ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, доцент кафедры клинической иммунологии факультета МБФ ФГАОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

ФАЙЗУЛЛИНА Резеда Мансафовна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 20__ г. в «__» часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, на соискание ученой степени доктора наук 21.2.074.02, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3. С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке имени В.Н. Климова ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, на сайте университета www.usma.ru, а также на сайте ВАК при Минобрнауки России: vak.minobrnauki.gov.ru

Автореферат разослан « » 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
д.м.н., профессор

Гришина Ирина Федоровна

Общая характеристика работы

Актуальность темы

В последние десятилетия повсеместно отмечается продолжающийся рост распространенности различных нозологических форм аллергии. Около 20% населения всего мира в настоящее время страдают аллергическими болезнями (АБ), прежде всего бронхиальной астмой (БА), аллергическим ринитом (АР) и атопическим дерматитом (АтД) [Murrison L. et al, 2019]. По прогнозам Европейской Академии Аллергии и Клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI), к 2030 г. ожидается, что более половины населения Европы будут страдать от того или иного вида аллергии [Calderon M. et al., 2012, Аллергология и иммунология, 2020]. Согласно отчету Глобальной сети астмы (The Global Asthma Network), в настоящее время около 358 млн человек страдают данным заболеванием, 14 % из них – дети [Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Updated 2020]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предполагает, что к 2025 г. до 400 млн. человек в мире будут страдать от БА [Rawankar R., 2014]. За последние 30 лет распространённость АтД в промышленно-развитых странах возросла в два-три раза и составляет до 20% среди детей и 2–8% среди взрослого населения [Pearce N., 2007; Wollenberg A., 2018]. Распространенность АР в разных странах мира составляет 4–32% [Jan L. Brozek, Jean Bousquet et al., 2017]. Данные официальной статистики о распространенности аллергических болезней, фиксирующие случаи обращений за медицинской помощью, характеризуют не истинную, в подлинном смысле этого слова, а только зарегистрированную заболеваемость. Высокой субъективностью характеризуются данные, полученные в ходе анкетирования и интервьюирования пациентов (т.н. «self-reporting» - самооценка состояния). Получить объективные данные возможно в ходе эпидемиологических исследований в рамках единого протокола с последующим проведением клинического обследования [Лютин Е.И., 2003; Намазова-Баранова Л.С., 2011; Камалтынова Е.М., 2013].

Одним из важных показателей состояния здоровья пациента, его взаимодействия с врачом является качество жизни (КЖ). Особенности социального функционирования, психологическое и физическое состояние человека, степень адаптации к болезни можно выявить при оценке КЖ, связанного со здоровьем, в большинстве стран мира с этой целью используется вопросник European Quality of Life Questionnaire (EQ-5D) [Ferrans С.Е., 2007; Новик А.А., 2007; Александрова Е.А., 2018].

Аллергические болезни характеризуются мультифакториальностью. Учитывая основополагающую роль наследственного фактора в формировании АБ, актуальным является поиск генов-кандидатов, маркирующих предрасположенность к развитию аллергии. В ранее проведенных исследованиях изучалась и в ряде работ была доказана связь полиморфных вариантов генов IL13, IL4 и IL4RA с развитием атопических заболеваний [Yadav A., 2012; Al-Muhsen S. et al., 2014; Tang H.H.F. et al., 2020; Danielewicz H. et al., 2021; Hua L. et al., 2021] в детской и взрослой популяциях разных стран.

Однако прогрессирующий рост распространенности АБ за последние десятилетия не может объясняться только генетическими изменениями, огромное

значение придается воздействию факторов экспосомы, что приводит к эпигенетическим изменениям, способствующим развитию гиперэргических реакций при попадании в организм аллергенов. Нарушенный кожный барьер – важный путь проникновения аллергенов, бактерий, вирусов, поллютантов и химических веществ из окружающей среды, ведущий к трансэпидермальной сенсibilизации, развитию атопического дерматита, астмы и других АБ у предрасположенных к аллергии детей [Kim K. et al, 2015; Han H. et al., 2017; Ngoc L.T.N. et al., 2017; Johansson E. et al, 2018]. На реализацию атопического фенотипа может значимо влиять воздействие такого фактора окружающей среды как табачный дым [Kanchongkittiphon W. et al., 2015; Burbank A.J. et al., 2017]: показано, что курение родителей, особенно матери до и после родов, значимо повышает риск свистящего дыхания и развития бронхиальной астмы в раннем детском возрасте, оказывая негативное влияние на функцию легких младенцев [Burke H., 2012; Neuman Å., 2012; Castro-Rodriguez J.A., 2016]. Пассивное курение в младенчестве даже без предшествующего внутриутробного воздействия табачного дыма увеличивает риск развития пищевой сенсibilизации, атопического дерматита, аллергического ринита [Feleszko W. et al., 2014; Thacher J.D., et al., 2017]. Несмотря на некоторые отличия распространенности курения в зависимости от территориальных, демографических и популяционных характеристик [Ng M., Freeman M.K., Fleming T.D. et al., 2014], большинство взрослых курильщиков начинают курить в детско–подростковом возрасте, что обуславливает актуальность разработки эффективных антитабачных мероприятий, требующих точных данных о распространенности курения в различных возрастных группах с учетом региональных особенностей.

Реализация в конкретный атопический фенотип сформированного в раннем детском возрасте индивидуального профиля сенсibilизации зависит от множества факторов. Одной из наиболее распространенных форм респираторной аллергии является поллиноз: по данным европейского эпидемиологического исследования более 50% всех пациентов с аллергическим ринитом сенсibilизированы к пыльце растений [Navarro A., 2006]. Ранняя идентификация причинно-значимого аллергена особенно актуальна в педиатрической практике, так как позволяет вовремя назначить адекватную терапию, предотвратить развитие поливалентной сенсibilизации [Коровкина Е.С., 2017; Баранов А.А., 2018]. Определение наиболее распространенных профилей сенсibilизации позволяет оптимизировать диагностические алгоритмы, включающие минимальный набор аллерготестов, для пациентов детского возраста при первичной диагностике, а также снизить ее стоимость [Вишнева Е.А., 2018].

Своевременно установленный диагноз – важнейшее звено цепи персонафицированных мероприятий холистического педиатрического подхода к ведению пациента детского возраста с аллергией, обеспечивающее наивысший шанс достижения цели терапии – полного контроля над симптомами болезни и лучшего из возможных прогнозов для пациента [Akdis C.A. et al., 2014; Сновская М.А. и соавт., 2017; А.А. Баранов и соавт., 2018]. Достижение контроля реализуется за счет адекватно подобранной терапии, а также постоянного наблюдения за пациентами, что в условиях новых вызовов, - коронавирусной инфекции нового

типа и противопандемических мероприятий, потребовало сравнительного анализа и выбора оптимальных технологий удаленного взаимодействия врача и пациента для осуществления дистанционного мониторинга за состоянием здоровья [Dorsey E., 2020]. Многие международные организации, включая Центры по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), первоначально рассматривали астму как прогностически неблагоприятный фактор для заболеваемости и смертности от COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019 — коронавирусная инфекция 2019 года). В то же время, первые эпидемиологические исследования у взрослых, проведенные в период пандемии в США, Италии и Китае, не подтвердили наличие более высокого риска для развития тяжелого течения COVID-19 у пациентов с аллергией и астмой [Dong X., 2020; Licari A., 2020; Ludvigsson J., 2020; Zhang J., 2020; Wu Z., 2020]. Однако является ли аллергия и астма фактором риска заболевания и более тяжелого течения COVID-19 у детей – остается не ясным.

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

Степень разработанности темы

При изучении зарубежной научной литературы, было определено, что распространенность аллергических болезней во всем мире растет в результате сложных взаимодействий между генами и окружающей средой, оказывающих влияние на формирование иммунного ответа человека [North M. et al., 2017]. Международное исследование астмы и аллергии в детском возрасте (International Study of Asthma and Allergies in Childhood, ISAAC) показало, что распространенность этих заболеваний может быть очень высокой при низких социально-экономических условиях и значительно различается между регионами, странами, районами в пределах города или страны, и зависит от местных экологических особенностей. Однако в данной программе участвовали лишь школьники младших (6–7 лет) и старших (13–14 лет) классов, при этом другие возрастные категории детей, в том числе старшие подростки, остались без должного внимания [Pearce N. et al., 2007; Mallol J. et al., 2013]. Ранее было показано, что наследуемость при астме и аллергии колеблется от 35% до 95% [Gupta J. et al., 2016]. Роль в развитии АБ некоторых полиморфных маркеров генов-кандидатов изучали в отечественных и международных исследованиях [Arakawa H. et al, 2004; Llanes E. et al., 2008; Андреева Е. А., 2011; Шамгунова А. с соавт., 2015], показавших, что полиморфизмы генов IL 13/4/4RA связаны с атопическими заболеваниями [Yadav A. et al., 2012; Saleh Al-Muhsen et al., 2014]. Потенциал

фармакогеномики в клиническом лечении аллергических болезней использован лишь частично: единая молекулярно-генетическая основа ряда АБ требует дополнительных исследований возможности использования таргетных биологических препаратов в лечении нескольких заболеваний [Portelli M.A. et al., 2015, Donovan V. M. et al., 2019; Hernandez-Pacheco N. et al 2019]. Экологические изменения приводят к увеличению воздействия загрязненного воздуха и дорожного движения, инфекционных агентов, табачного дыма и других факторов риска развития и обострения аллергических болезней в раннем возрасте и на протяжении всей жизни [Murrison L. et al, 2019]. Бремя табакокурения, затрагивающее не только взрослых, но и подростков и учащихся средних школ (ВОЗ, 2019), признано как во всем мире, так и в РФ. Распространенность текущего курения и факт курения хотя бы раз в жизни среди школьников анализируют раз в четыре года в рамках проекта Health Behaviour in School-Aged Children (HBSC) «Поведение детей школьного возраста в отношении здоровья», - исследования ВОЗ, в котором участвует группа стран (44 страны в Европе, в том числе РФ, и Северной Америке [Inchley J. et al; 2016]), однако в цели проекта не входит изучение взаимосвязей развития АБ и употребления табачных изделий.

При оценке КЖ, связанного со здоровьем, с применением вопросника EQ-5D среди родителей 3236 детей из шведской когорты BAMSE, дети с БА имели самую низкую медиану EQ (90 [85;98]) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и сообщали о самой высокой распространенности проблем «боли или дискомфорта» (18,2% по сравнению с 5,5% у детей без астмы). Частые свистящие хрипы были связаны с высокой распространенностью проблем «тревоги или депрессии» [Covaciu C. et al, 2013]. В российской медицинской практике оценка качества жизни, связанного со здоровьем, с использованием вопросника EQ-5D проводилось в популяционных исследованиях только среди взрослого населения [Александрова Е.А. и соавт., 2018].

Воздействие окружающей среды напрямую связано с эпигенетической модификацией, механизмы которой могут инициировать сенсibilизацию и реализацию атопического фенотипа. Экспериментальные и эпидемиологические данные свидетельствуют, что формирование аллергической сенсibilизации зависит не только от генетики организма-хозяина и конкретных факторов окружающей среды, но и от особенностей аллергенного источника (например, пыльцы) [Potaczek D. et al., 2017; Мигачева Н.Б., 2022]. По данным европейского эпидемиологического исследования, более 50% всех пациентов с аллергическим ринитом сенсibilизированы к какой-либо пыльце растений [Akdis C.A. et al., 2014]. У детей РФ проводили исследования по выявлению распространенных причинно-значимых аллергенов, однако частоту встречаемости различных профилей сенсibilизации не изучали [Намазова-Баранова Л.С. с соавт., 2017, 2020; Феденко Е.С. с соавт., 2020; Лепешкова Т.С. с соавт. 2021; Трусова О.В. с соавт., 2021].

В проведенных исследованиях показано, что телемедицинские технологии позволяют предоставить качественную медицинскую помощь любому человеку независимо от его местонахождения и социального положения – обеспечить мониторинг аллергических болезней, достижение наилучшего контроля над

заболеванием, улучшение качества жизни, увеличение скорости оказания медицинских услуг, уменьшение посещений врача и госпитализаций; помогают «сократить расстояние» между больным и врачом [Баранов А.А. и соавт., 2013; Schwamm L.H. et al., 2014; Farzandipour M. et al., 2017; Bousquet J. et al., 2018]. Однако, выявлено, что разработанные системы интернета вещей, использующие рекомендации по удаленному мониторингу, самоконтролю, неотложной помощи и домашней реабилитации, сформулированные с применением методов искусственного интеллекта (ИИ) без участия клинициста, не вызывают доверие у пациентов [Saheb T. et al., 2019; Bui AA et al., 2020; Thilakarathne N.N. et al., 2020; Chi Yan Hui et al., 2021]. В современных условиях, в том числе в периоды противопандемических мероприятий, ограничивших возможность визитов пациентов в клиники, актуальным представляется разработка и внедрение простых в применении технологий удаленного мониторинга для быстрого сбора качественных сведений, оценки и контроля за состоянием здоровья пациентов с аллергией.

Во время пандемии коронавирусной инфекции нового типа заболеваемость COVID-19 среди детей, исключая подростков, оказалась значительно ниже в сравнении со взрослыми [Ludvigsson J.F. et al., 2020]. Однако наблюдений, описывающих общую заболеваемость респираторными инфекциями, а также течение бронхиальной астмы у детей в данный период с учетом региональных особенностей Российской Федерации, не проводили.

Цель исследования

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

Задачи исследования

1. С применением стандартизированной методологии провести пилотное клинико-эпидемиологическое исследование и проанализировать истинную распространенность астмы и других аллергических болезней у детей 15-18 лет.
2. Разработать прогностические модели, оценить роль факторов экспосомального воздействия и наследственности в развитии аллергических болезней у детей.
3. Оценить качество жизни, связанное со здоровьем, у детей 15-18 лет.
4. Оценить риск формирования мультиморбидного атопического фенотипа у детей.
5. Определить клинико-иммуногенетические особенности пациентов с сезонными проявлениями аллергии.
6. Изучить характерные профили сенсibilизации и их распространенность у детей, проживающих в средней полосе Российской Федерации (в Московской агломерации).
7. Используя выявленные паттерны сенсibilизации у детей Московской агломерации разработать персонифицированные алгоритмы диагностики аллергических болезней, включающие определение стратегии терапии.

8. На основании результатов наблюдения пациентов с поллинозом разработать прогностическую модель течения болезни, позволяющую оперативно корректировать проводимую терапию.
9. С применением полученных результатов наблюдения пациентов с поллинозом разработать инструменты для телемониторинга и проанализировать их эффективность при других аллергических болезнях, в том числе в условиях пандемии COVID-19.
10. С учетом результатов применения разработанных инструментов оптимизировать методологию клинико-эпидемиологического исследования детей с астмой и аллергией в период пандемии COVID-19, в том числе оценить частоту острых респираторных инфекций, заболеваемость инфекцией коронавируса нового типа, а также определить особенности течения бронхиальной астмы.
11. Усовершенствовать концепцию ведения детей с болезнями аллергического спектра и риском их развития с учетом полученных результатов, разработанных алгоритмов и прогностических моделей.

Научная новизна

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

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

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

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

Впервые определена характеристика паттернов сенсibilизации и частота их встречаемости у детей, проживающих в средней полосе РФ. Впервые разработаны диагностические алгоритмы для определения профиля сенсibilизации у детей, проживающих в Московской агломерации, с использованием минимального набора аллергенов, с учетом клинико-anamnestических характеристик пациентов детского возраста, что позволяет оптимизировать выявление сенсibilизации у каждого пациента.

Впервые осуществлена клинико-фармакологическая оценка тяжести проявления симптомов поллиноза с учетом уровней концентрации пыльцы березы,

метеорологических элементов погоды и региональных особенностей в период палинации с применением специально разработанного инструмента.

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

Теоретическая и практическая значимость

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

Подтверждено негативное влияние АБ на психоэмоциональный статус пациентов. При оценке качества жизни, связанного со здоровьем, выявлено, что большинство детей, отметивших значительные проблемы при оценке компонента тревога/депрессия, имели какие-либо симптомы аллергии.

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

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

Выявлен прогностически значимый для развития поллиноза на территории Российской Федерации полиморфный маркер гена IL4RA (rs1805010), что может быть полезно в отношении вероятной перспективы применения (при получении дополнительных клинических доказательств эффективности) таргетного препарата – антител к IL4RA – у пациентов с поллинозом, в том числе в сочетании с аллерген-специфической иммунотерапией (АСИТ), учитывая общий патогенетический T2 механизм воспаления при АБ.

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

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

количество образца крови и кожных проб, уменьшить необоснованную причину болезненных процедур у ребенка, а также снизить затраты на диагностику.

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

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

Методология и методы исследования

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

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

В работе использованы:

- 2490 стандартизированных вопросников GA²LEN (Global Allergy and Asthma European Network — Глобальная сеть по аллергии и астме в Европе), заполненных детьми 15-18 лет (1480 респондентов из г. Москвы и 1010 – г. Томска);
 - ✓ анализ результатов интервьюирования и комплексного обследования 300 из них, проживающих в г. Москве;
- данные 528 детей с аллергическими болезнями и 112 детей без аллергии, в том числе:
 - ✓ результаты клинико-иммуногенетического обследования 131 ребенка с поллинозом (включая анализ динамических данных 17 из них о ежедневной выраженности симптомов поллиноза и потребности в фармакотерапии в период

цветения деревьев) в сравнении с 78 пациентами из группы контроля без диагноза АБ;

✓ результаты клинико-иммунологического исследования 153 детей с жалобами на проявления аллергии/отягощенным анамнезом по аллергии (диагноз АБ подтвержден у 119 пациентов);

✓ результаты удаленного мониторинга состояния здоровья 278 детей в период пандемии COVID-19: данные анкетирования 188 родителей пациентов с астмой и аллергией, проведенного в период первого пандемического подъема заболеваемости коронавирусной инфекции нового типа, и ретроспективная оценка медицинской документации – комплексного обследования 14 детей (форма 112/у), контактировавших с больным COVID-19; ретроспективная оценка медицинской документации 90 детей (форма 003/у) (60 детей с БА и 30 детей без БА) и результатов интервьюирования и анкетирования их родителей, в период первого и последующих пандемических подъемов заболеваемости COVID-19 (данные 74 пациентов).

Статистический анализ был выполнен с использованием R, версии 4.1.3. Количественные показатели проверяли на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при $n < 50$) и Колмогорова–Смирнова (при $n \geq 50$). Описание количественных признаков выполнено с указанием медианы и интерквартильного размаха - Медиана [ИКР/Q1, Q3]. Сравнение количественных признаков независимых групп проводили при помощи критерия Манна-Уитни (в случае сравнения 2-х групп) или критерия Краскела-Уоллиса (≥ 3 групп). Для сравнения категориальных признаков использовали критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона и точный критерий Фишера (при числе наблюдений в одной из ячеек таблицы $2 \times 2 \leq 5$); коэффициент α -Кронбаха применяли для определения внутренней надежности вопросников. Поправка на множественные сравнения (q) была рассчитана для корректировки множественной проверки гипотез, на результаты q следует ориентироваться, выявляя значимые различия при сравнении более 2-х групп. Различия $p < 0,05$ учитывали как статистически значимые. Для определения предикторов использовали логистический регрессионный анализ. Построение модели проводили с пошаговым расширением количества предикторов путем добавления факторов, приводящих к улучшению показателей модели по информационному критерию Акаике (AIC). Анализ связей между показателями выполняли на основе расчета корреляций с применением коэффициента тау-б (τ) Кендалла. Для итоговой модели рассчитывали ROC-кривую для оценки чувствительности и специфичности модели. Результаты регрессионного анализа для каждой переменной представили в виде значений отношений шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Положения, выносимые на защиту

1. Истинная распространенность аллергических болезней, выявленная с применением валидизированных инструментов и стандартизированной методологии, значимо превышает данные официальной статистики и самооценки респондентов.
2. Существует значимая связь сочетания наследственной предрасположенности к аллергии и воздействия внешних факторов экспозома - инфекций дыхательных путей, проживания в центре города, наличия животных в доме,

- курения матери, - с развитием симптомов аллергических болезней и заболеваний органов дыхания у детей.
3. Диагностика сенсibilизации должна проводиться персонифицировано, основываясь на тщательно собранных клинико-анамнестических данных, с использованием оптимального минимального набора аллергенов.
 4. Максимальный объем качественных исследовательских данных в условиях реальной клинической практики возможно получить с применением комплексной клинико-эпидемиологической методологии, включающей анкетирование, интервьюирование и параллельный анализ медицинских сведений.
 5. Современная концепция ведения детей с болезнями аллергического спектра должна, основываясь на данных об истинной распространенности АБ, включать персонифицированные алгоритмы диагностики, идентификацию наследственных предикторных маркеров, моделирование прогноза манифестации болезни, конструирование стратегии ведения и лечения, с назначением по показаниям прецизионной болезнь-модифицирующей терапии; мониторинг, в том числе дистанционный, за состоянием здоровья пациента, комплекс пациент-ориентированных профилактических воздействий на модифицируемые экспосомальные факторы для программирования наилучшей траектории здорового развития (как для детей с выявленным риском дебюта аллергического заболевания, так и для тех, кто уже реализовал атопический фенотип).

Степень достоверности результатов исследования

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

Личный вклад автора

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

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспортам специальностей:

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

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

Апробация работы

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

Внедрение результатов исследования в практику

Основные научные положения, выводы и рекомендации настоящего исследования, разработанные алгоритмы – используются в научной и клинической работе консультативного отделения консультативно-диагностического центра и многопрофильного педиатрического дневного стационара Научно-клинического центра №2 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «РНИЦХ им. академика Б.В. Петровского» и включены в программы обучения на кафедре факультетской педиатрии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Публикации результатов исследования

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

Объем и структура диссертации

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

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объем и методы исследования

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава

России, в специализированном подразделении – отделении стационарозамещающих технологий НИИ педиатрии и в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей Научно-клинического центра №2 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского» (руководитель – академик РАН, профессор, д.м.н. Л.С. Намазова-Баранова, директор – академик РАН, профессор, д.м.н. К.В. Котенко).

Продолжительность исследования

Клинико-эпидемиологический этап с использованием стандартизированной методологии GA²LEN и изучение клинико-иммуногенетической характеристики пациентов осуществлено в отделении стационарозамещающих технологий ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с сентября 2008 г. по декабрь 2018 г.; изучение клинико-иммунологической характеристики и динамическое наблюдение с применением методов удаленного мониторинга детей, наблюдавшихся в консультативном отделении консультативно-диагностического центра для детей и в многопрофильном педиатрическом дневном стационаре НИИ педиатрии и охраны здоровья детей Научно-клинического центра №2 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского» проведено с 2019 г по 2022 гг.

Дизайн работы включал 4 этапа (рис. 1).



Рисунок 1. Дизайн исследования.

На I этапе работы для выявления истинной распространенности аллергических болезней у подростков 15-18 лет проведено клинико-эпидемиологическое исследование с использованием стандартизированной методологии GA²LEN.

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

применением специальных инструментов-вопросников и комплексного обследования.

На основании предварительно рассчитанной выборки, с учетом ожидаемого участия в среднем 10-15% приглашенных к участию предварительно проинформированных об исследовании респондентов, для оценки распространенности аллергических болезней были проанализированы данные анкетирования 2490 детей 15-18 лет (1480 респондентов, проживающих в г. Москве и 1010 – в г. Томске) – 19,5% из случайной выборки 12803 подростков (5000 – Москва, 7803 – Томск), которым было одновременно направлено по почте приглашение принять участие.

Методология GA²LEN, включающая стандартизированные инструменты (вопросники) и протокол комплексного обследования - одномоментное исследование в сплошной выборке детей, признана оптимальным инструментом для изучения эпидемиологии аллергических болезней, в том числе в возрастной группе 15-18 лет [Keil T. et al., 2006; Bousquet J. et al., 2009]. В Российской Федерации в соответствии с Федеральным законом от 24 июля 1998 года № 124-ФЗ (ред. от 29.12.2022) педиатры наблюдают подростков до 17 лет включительно; по определению ВОЗ подростковым считается возраст до 19 лет включительно. Использование европейской методологии GA²LEN позволило включить в исследование подростков до 18 лет включительно. Письмо-приглашение к участию в исследовании содержало краткую информацию об исследовании и вопросник, состоявший из 4 разделов: паспортные данные; вопросы о наличии астмаподобных симптомов и установленного диагноза бронхиальная астма, либо проявлений аллергического ринита и/или атопического дерматита. Далее было проведено интервьюирование и комплексное аллергологическое обследование (физикальный осмотр, лабораторно-инструментальное обследование – исследование сенсибилизации и определение показателей функции внешнего дыхания) 300 подростков г. Москвы, случайно отобранных из группы заполнивших вопросники участников.

Критериями включения в исследование были:

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

Медиана возраста подростков составила 15,00 [15,00; 17,00] лет, значимых различий среди мальчиков и девочек не отмечалось ($p=0,276$). О наличии астмаподобных симптомов сообщили 19,9% всех респондентов, включенных в исследование, вне зависимости от региона проживания ($p>0,05$). Указали на наличие клинически диагностированной БА 7,2% подростков (в 2,7 раз меньше в сравнении с частотой астмаподобных симптомов): 7,2% в г. Москве и 7,1% в г. Томск, при $p=0,981$.

По результатам исследования функции внешнего дыхания (MasterScreen «VIASYS Healthcare GmbH», Германия) у 15 (5%) подростков были выявлены умеренные нарушения проходимости бронхов, положительная проба с бронхолитиком (сальбутамол) отмечена у 3 (1%) человек. Медиана общего IgE

составила 44 [20; 108; мин. 2, макс. 2,574] МЕ/мл. По результатам определения sIgE к аллергенам в сыворотке крови (n=243) методом непрямой иммунофлуоресценции на автоматическом анализаторе с использованием технологии ImmunoCAP250 (UniCAP System, Thermo Fisher Scientific, ранее Phadia AB) выявлено, что 9% пациентов были сенсibilизированы к рыжему таракану, 7% - к пыльце тимфеевки, 5% - к Staphylococcal enterotoxin B, 4% - к Staphylococcal enterotoxin C, 3% - к Staphylococcal enterotoxin A, по 0,4% - к Cladosporium Herbarum и Alternaria alternata. По результатам кожного тестирования (ингаляционные аллергены ALK-SCHERAX, Германия) чаще всего подростки (n=300) были сенсibilизированы – к пыльце тимфеевки (31% случаев), реже всего – к Alternaria alternata (9%) и пыльце постенницы (5%).

Таким образом, по результатам выборочного углубленного обследования диагноз БА был верифицирован у 5,1% участников исследования: в 5,7% случаев - у детей с астмаподобными симптомами, в 4,9% случаев у детей, не имевших симптомов болезни по данным анкетирования. По данным Минздрава России, в 2008 г. общая заболеваемость БА подростков 15-17 лет составляла 2,84%; при этом, через 10 лет, в 2018 г. показатель составил 2,5%, что свидетельствует об отсутствии динамики и о сохраняющейся тенденции к гиподиагностике болезни (рис. 2).

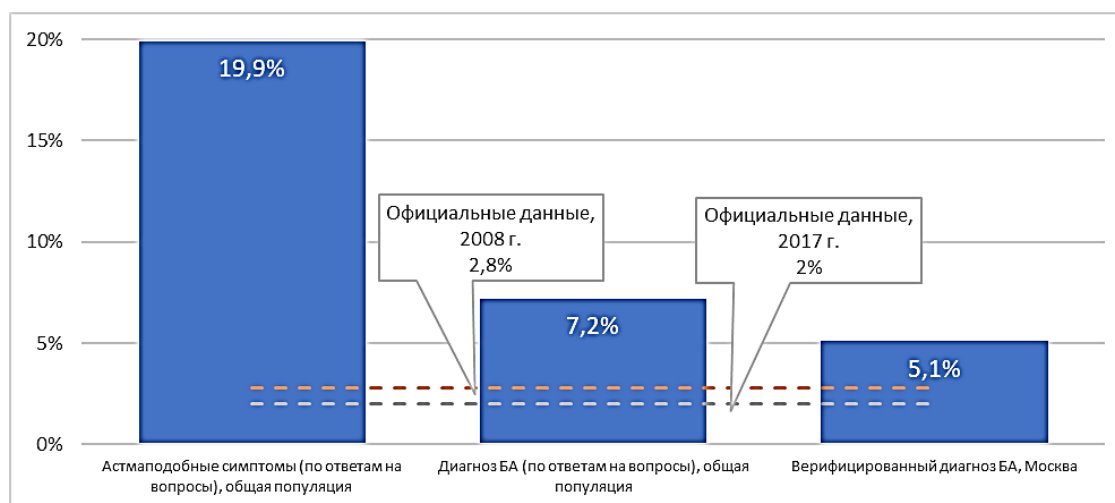


Рисунок 2. Распространенность бронхиальной астмы у участников исследования

Наличие симптомов аллергического ринита оценивали по положительному ответу на вопрос: «Возникали ли у Вас аллергические реакции со стороны носа, включая сенную лихорадку (насморк, зуд, чихание)?», данный показатель составил 34,2%. Пациентом, страдающим АР, считали респондента, который указал ответ «да» на вопрос: «Беспокоила ли Вас аллергия со стороны носа (насморк, зуд, чихание) за последние 12 месяцев?», данный показатель составил 28,9%. При проведении комплексного обследования диагноз АР был верифицирован у 10,4 % участников: у 10,8 % детей, имевших симптомы по итогам опроса и у 9,7 % подростков, не указавших на данные проявления. По данным Минздрава России, в 2008 г. общая заболеваемость АР подростков 15-17 лет составляла 0,6%; при этом, через 10 лет, в 2018 г. показатель составил 0,9%, что, несмотря на некоторый рост, свидетельствует о сохранении тенденции к гиподиагностике болезни (рис. 3).

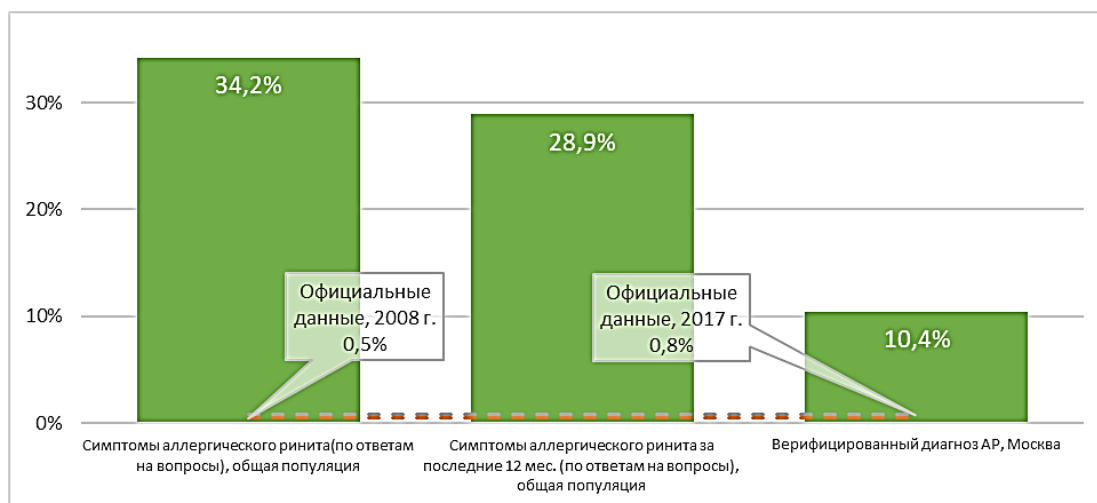


Рисунок 3. Распространенность аллергического ринита у участников исследования

Ответ «да» на вопрос: «Была ли у Вас когда-нибудь экзема или любая кожная аллергия?», указывал на симптомы АтД у респондента в анамнезе и был зафиксирован у 33,35% респондентов. Наличие АтД подтверждали при положительном ответе на вопрос: «Отмечали ли Вы когда-либо зудящую сыпь, которая проходила, а затем возникала вновь на протяжении, по крайней мере, 6 месяцев?», о чем сообщили 9,9% участников.

При углубленном обследовании АтД был установлен у 6,9 % участников: у 11,3 % детей, ранее указавших на симптомы болезни и у 5,4 %, считавших, что они здоровы. По официальным данным, в 2008 г. общая заболеваемость АтД подростков 15-17 лет составляла 1,3%; при этом, через 10 лет, в 2018 г. показатель составил 0,9%, что свидетельствует о высокой потребности совершенствования сбора и регистрации статистических сведений о заболеваемости АтД (рис. 4).

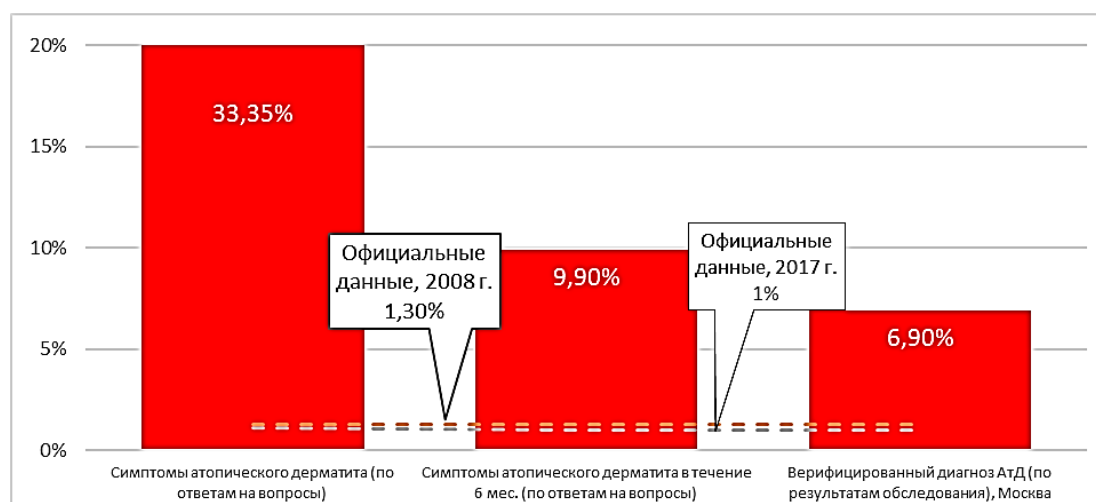


Рисунок 4. Распространенность атопического дерматита у участников исследования

Таким образом, истинная распространенность аллергических болезней по результатам клинико-эпидемиологического исследования существенно ниже встречаемости симптомов в анамнезе (для БА – в 4 раза, для АР – в 3,2 раза, для АтД – в 5 раз), меньше частоты сообщенных диагнозов БА/симптомов АР за

последние 12 мес. и АтД на протяжении, по крайней мере, 6 мес. по данным анкетирования (для БА и АтД - в 1,4 раза, для АР – в 2,8 раза), и значительно выше официальных статистических показателей (для БА – в 2 раза, для АР – в 20,8 раз, для АтД – в 5 раз). При этом сравнение показателей в динамике свидетельствует, что сохраняется проблема гиподиагностики аллергических болезней, а методология сбора и регистрации статистических сведений требует скорейшего совершенствования.

Интервьюирование 300 подростков г. Москвы включало дополнительно определение качества жизни, связанного со здоровьем, с использованием стандартизованного инструмента EQ-5D (рис. 5). У 30% респондентов были выявлены небольшие (уровень 2), а у 2% - значительные проблемы (уровень 3) при оценке компоненты тревога/депрессия. При этом девочки, значимо чаще мальчиков сообщали о наличии небольших/значительных проблем, связанных с тревогой/депрессией ($p=0,008$). Средняя балльная самооценка по шкале (EQ ВАШ) составила 84,8 баллов (min 15, max 100).

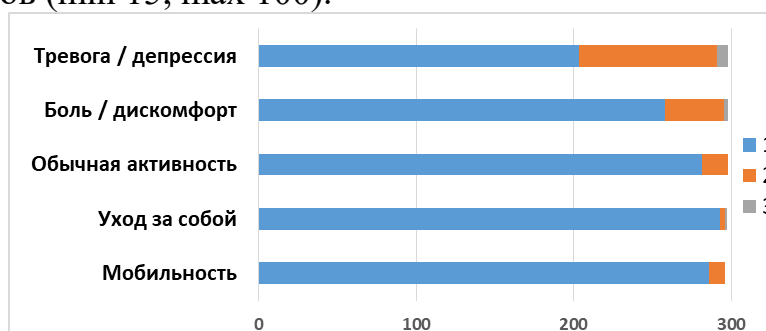


Рисунок 5. Оценка качества жизни, связанного со здоровьем, московских подростков по шкале EQ-5D (n=300). Примечание: уровень 1 – отсутствие проблем; уровень 2 – небольшие проблемы; уровень 3 – значительные проблемы.

Значимой разницы в самооценке здоровья по шкале EQ ВАШ между мальчиками и девочками выявлено не было ($p=0,062$). Выявлено, что большинство детей (86%), отметивших значительные проблемы (уровень 3) при оценке компоненты тревога/депрессия, имели какие-либо симптомы аллергии: 71% - проявления аллергического ринита, 43% - астмаподобные, 14% - симптомы АтД.

Подростки, указавшие на наличие эпизодов затруднённого свистящего дыхания (астмаподобные симптомы) за последние 12 мес., а также с сезонными и круглогодичными проявлениями аллергического ринита, значимо чаще имели небольшие/значительные (2/3 уровень) проблемы, связанные с тревогой/депрессией в сравнении с детьми без данных симптомов ($p=0,032$ и $p=0,024$, соответственно).

Использование стандартизированной методологии – валидизированных инструментов и комплексного обследования, выполненных в репрезентативной выборке, позволили получить в изучаемой выборке данные истинной распространенности АБ, значительно превышающие официальные статистические показатели.

Выявленная распространенность аллергических болезней обуславливает высокую потребность персонализации программ профилактики как дебюта проявлений, так и обострений уже сформировавшегося патологического

аллергического процесса, разработки прогностической модели реализации астмы у детей, а также совершенствования программ диагностики и ведения детей с аллергическими заболеваниями, в том числе с применением оптимальных инструментов мониторинга состояния для улучшения качества их жизни.

На II этапе работы изучили роль факторов риска в развитии аллергических болезней - как генетической предрасположенности, так и внешних факторов экспосомального воздействия. Анализ результатов интервьюирования 300 подростков г. Москвы, включенных в клинико-эпидемиологическое исследование I этапа, показал, что 25% респондентов курили в течение года, при этом большинство начали курить в возрасте 16 лет (средний возраст начала курения - $15,35 \pm 1,7$ лет). Среди подтвердивших факт курения в течение месяца до анкетирования, 68% употребляли в среднем 10,0 [4,0; 15,0] сигарет в день. Из респондентов, которые курили ранее, 55% сообщили, что прекратили или стали курить реже, большинство – к возрасту 18 лет. Среди анкетированных 27% подвергались пассивному курению. При проведении статистического анализа существенной связи между статусом активного и пассивного курения респондентов и симптомами астмы ($p=0,152$ и $p=0,068$, соответственно), а также симптомами аллергического ринита ($p=0,908$ и $p=0,308$, соответственно), выявлено не было. Респонденты чаще указывали на регулярное курение отцов (34,2%), чем матерей (7,9%), куривших в течение их детства или до их рождения.

При этом значимой связи между курением отца в детстве и госпитализациями по поводу заболевания легких у респондентов выявлено не было ($p=0,7$).

Однако, была выявлена значимая связь курения матери участников исследования, когда они были детьми/до их рождения и их госпитализацией по поводу заболевания легких, в том числе бронхиальной обструкции, в возрасте до 2-х лет (ОШ 7,46; 95% ДИ 1,75 – 29,1; $p=0,004$) (табл. 1).

Таким образом, получено подтверждение роли такого модифицируемого фактора экспосома как курение в повышении риска госпитализации детей в возрасте до двух лет по причине заболевания легких, включая эпизоды бронхиальной обструкции, обусловленные астмой, что подчеркивает важность разработки эффективных программ по прекращению курения для подростков – будущих родителей. В России запрещена продажа и использование сигарет / любых никотинсодержащих продуктов, похожих на сигареты, для лиц моложе 18 лет, однако табак по-прежнему доступен, и подростки продолжают курить.

Таблица 1 – Риск госпитализации по поводу заболевания легких

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

Для выявления взаимосвязи наследственной предрасположенности, а также воздействия внешних факторов экспосома с развитием симптомов АБ были построены модели логистической регрессии. Учитывался возраст матери при рождении ребенка, отягощенность наследственности по АБ со стороны матери,

отца, братьев и сестер. Проанализирована роль следующих воздействий окружающей среды в развитии симптомов АБ: активное и пассивное курение, регулярный сон со старшими детьми до возраста 5 лет, посещение детского учреждения до возраста 5 лет, наличие тяжелых инфекций дыхательных путей до возраста 5 лет, наличие животных (кошки и/или собаки) в доме в течение первого года жизни, в возрасте от 1 до 4 лет, от 5 до 15 лет, основное место проживания до возраста 5 лет (ферма, деревня, небольшой город, пригород, центр города), частота проезжающих мимо дома машин, грузовиков и автобусов.

Значение информационного критерия АИС (чем меньше значение, тем лучше построена модель) для прогностической модели развития симптомов БА составило 358,9 (рис. 6).

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

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

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

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

Рисунок 6. Формула модели логистической регрессии для прогнозирования развития симптомов БА. Примечание: результат - это вероятность развития симптомов заболевания при заданных значениях предикторов: x_1, x_2, x_3, x_4 ; $\beta_0, \beta_1, \beta_2, \beta_3$ - коэффициенты регрессии; x_1, x_2, x_3 значения соответствующих предикторов.

Было выявлено, что риск развития симптомов БА повышается в 4,6 раз – при наличии БА у отца (ОШ 4.56, 95% ДИ 1,16; 22,3, $p=0,037$), в 3,3 раза – при наличии АтД/АР/поллиноза у матери (ОШ 3,33, 95% ДИ 1,56; 7,25, $p=0,002$), в 1,5 раза – при посещении детского учреждения до возраста 5 лет (ОШ 1,51, 95% ДИ 1,04; 2,19, $p=0,029$). Информационный критерий АИС для модели прогнозирования развития симптомов АР составил 362,6 (рис. 7). Предикторами развития симптомов АР являлись: наличие АтД/АР/поллиноза у матери, а также проживание в центре города и наличие тяжелых инфекций дыхательных путей до возраста 5 лет.

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

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

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

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

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

Рисунок 7. Формула модели логистической регрессии для прогнозирования развития симптомов АР. Примечание: результат - это вероятность развития симптомов заболевания при заданных значениях предикторов: x_1, x_2, x_3, x_4 ; $\beta_0, \beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4$ - коэффициенты регрессии; x_1, x_2, x_3, x_4 значения соответствующих предикторов.

Информационный критерий АИС для модели прогнозирования развития симптомов АтД составил 359,5 (рис. 8). На риск развития симптомов АтД значимо влияли возраст матери, наличие АтД/АР/поллиноза у матери, наличие БА у отца и перенесённые тяжелые инфекции дыхательных путей до возраста 5 лет.

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

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

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

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

Рисунок 8. Формула модели логистической регрессии для прогнозирования развития симптомов АтД. Примечание: результат - это вероятность развития симптомов заболевания при заданных значениях предикторов: x_1, x_2, x_3, x_4 ; $\beta_0, \beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4$ - коэффициенты регрессии; x_1, x_2, x_3, x_4 - значения соответствующих предикторов.

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

Таким образом, были получены данные о значимом влиянии наследственной предрасположенности к аллергии в сочетании с воздействием ряда факторов риска, составляющих экспосомальное воздействие (инфекции дыхательных путей, проживание в центре города, наличие животных в доме, курение матери) на развитие АБ и заболеваний органов дыхания у детей.

Далее, для уточнения характеристик уже сформированного клинико-иммуногенетического профиля ребенка с аллергией были изучены данные детей с сезонными аллергическими проявлениями – наиболее частым фенотипом аллергии, и проанализированы результаты обследования 131 пациента с поллинозом, проживающего в средней полосе Российской Федерации в сравнении с 78 пациентами из группы контроля, не страдающих аллергическими болезнями, без отягощенного наследственного анамнеза по аллергии.

Были исследованы аллели и генотипы полиморфных маркеров генов-кандидатов, вовлеченных в атопический иммунный ответ, кодирующих белки цитокинов - IL13 (rs1800925, rs20541), IL4 (rs2243250), рецептора IL4RA (rs1805010, rs1805015, rs1801275, rs8832) у пациентов основной группы с поллинозом ($n=131$) и у детей из группы контроля ($n=78$).

Медиана возраста детей с поллинозом составила 10,5 [7,7; 14,4] лет, детей контрольной группы – 9,5 [6,3; 13,2] лет. Большинство детей основной группы (85%) имели отягощенный наследственный анамнез по аллергическим болезням. У 58% пациентов с поллинозом анамнез был отягощен по линии какого-либо родителя (у 33% - по линии матери, у 25% - по линии отца), у 21% - анамнез был отягощен как по линии отца, так и по линии матери, у 23% - по второй линии родства. Половина пациентов основной группы (52%) имела отягощенный наследственный анамнез по поллинозу. Чаще всего пациенты с поллинозом (17% случаев) были рождены в марте. 64% детей имели АтД в раннем возрасте. Медиана возраста дебюта симптомов поллиноза у пациентов составила 4,0 [3,0, 6,0; мин. 1, макс. 15] года. По результатам кожного тестирования со стандартными водно-солевыми экстрактами пыльцевых аллергенов (производство ФГУП НПО «Микроген» Минздрава России), бытовых, эпидермальных и пищевых (производство АО «Биомед» им. И.И. Мечникова) и/или определения sIgE в сыворотке крови методом ImmunoCAP, 90% пациентов с поллинозом имели

сенсibilизацию к аллергенам пыльцы деревьев, 66% - к злаковым, 13% - к сорным травам, 42% к аллергенам клещей домашней пыли, 36% - к аллергенам животных. Медиана количества аллергенов, к которым были сенсibilизированы дети, составила 9 [4,0; 15,0].

Сопутствующий персистирующий АР был выявлен у 85% пациентов, БА – у 58%, АтД – у 25% детей. Одновременно имели сопутствующий персистирующий АР и БА - 37% детей с поллинозом. Одновременно сезонными проявлениями АР, конъюнктивита и БА страдали 61% пациентов, 42% пациентов страдали оральным аллергическим синдромом при употреблении перекрестных пищевых аллергенов. Большинство пациентов имели симптомы поллиноза в мае (89%) и в апреле (86%).

Выявлено, что *мультиморбидный атопический фенотип* (≥ 3 диагнозов аллергической болезни) был значимо ассоциирован с патологическим течением беременности матери ($p=0,005$), ранним дебютом поллиноза ($p<0,001$), более высокими значениями медианы общего IgE ($p=0,05$), с проявлениями АтД в раннем возрасте ($p=0,036$).

При проведении анализа распределения частот аллелей и генотипов была выявлена статистически значимая ассоциация полиморфного маркера C.223 A>G p.Ple75Val (rs1805010) гена IL4RA с развитием поллиноза. Тест хи-квадрат выявил, что минорный аллель G для полиморфизма rs1805010 гена IL4RA значимо чаще встречался у детей с поллинозом в сравнении с контрольной группой ($p = 0,044$). Дети с G/G генотипом полиморфного маркера rs1805010 гена IL4RA имели в 3,7 раз выше риск развития поллиноза в сравнении с детьми из группы контроля, не страдающими аллергическими болезнями ($p = 0,01$; ОШ = 3,71; 95% ДИ, 1,19–15,43, общая модель наследования) (табл. 2).

Для носителей генотипа СТ гена IL4RA (ОШ 2,16, 95% ДИ, 0,76 – 4,66), а также СТ+СС (ОШ 2,09, 95% ДИ, 1,05 – 4,34) полиморфизма с.1507 T>C (rs1805015) гена IL4RA, риск развития поллиноза был выше в 2 раза в сравнении с группой контроля. Не было обнаружено значимой ассоциации поллиноза с другими полиморфизмами генов-кандидатов (rs8832 и rs1801275 гена IL4RA, rs2243250 гена IL4, rs20541 и rs1800925 гена IL13). Дополнительный анализ гаплотипов исследованных полиморфных маркеров показал, что сочетанное носительство аллеля G полиморфного маркера rs1805010 гена IL4RA и аллеля C rs1805015 гена IL4RA значимо чаще встречается в группе пациентов с поллинозом ($p < 0,001$, ОШ 1,76; 95% ДИ, 1,25–2,5).

Таблица 2 – Распределение частот генотипов AA, AG и GG варианта rs1805010 гена IL4RA среди детей с поллинозом и в группе контроля (общая модель наследования)

Генотип	Группа I (пациенты с поллинозом, n=131), N (%)	Группа II (контроль, n=78), N (%)	χ^2	p	ОШ	
					значение	95%ДИ
A/A	39 (29,8)	36 (46,2)	9,22	0,01	0,49	0,27-0,92
A/G	70 (53,4)	38 (48,7)			1,21	0,66-2,2
G/G	22 (16,8)	4 (5,1)			3,71	1,19-15,43

Таким образом, *клинико-иммуногенетический профиль детей с поллинозом, проживающих в средней полосе Российской Федерации, характеризовался прогностически значимыми аллелями, генотипами и гаплотипами полиморфных маркеров гена IL4RA. Сочетание факторов - наследственности, экспосомального*

воздействия и реализованных эпигенетических изменений – значимо повышают риск манифестации сезонных проявлений аллергии. Полученный результат может быть полезен в отношении прогноза ожидаемой пользы и вероятной перспективы применения (при получении дополнительных клинических доказательств эффективности) таргетного препарата – антител к IL4RA – у пациентов с поллинозом, в том числе в сочетании с АСИТ, что логично обусловлено общим патогенетическим T2 механизмом воспаления.

Для совершенствования принципов диагностики аллергических болезней на III этапе работы у детей с различными нозологическими формами аллергии были определены основные клиничко-иммунологические профили и распространенность паттернов сенсibilизации. Ранее было показано, что результаты разных методов аллергодиагностики могут не совпадать, в том числе при определении сенсibilизации к некоторым группам аллергенов. Для разработки оптимальных диагностических алгоритмов проведен сравнительный анализ выявляемости сенсibilизации с применением различных диагностических методов (кожное тестирование - стандартными водно-солевыми экстрактами пыльцевых аллергенов производства ФГУП НПО «Микроген» Минздрава России, бытовых, эпидермальных и пищевых – производства АО «Биомед» им. И.И. Мечникова, определение sIgE - методом ImmunoCAP).

Для определения основных профилей сенсibilизации детей, проживающих в средней полосе Российской Федерации (в Московской агломерации), было проведено наблюдательное поперечное исследование одномоментно сформированной сплошной выборки 153 детей в возрасте от 1 года до 17 лет 11 месяцев. Дети были распределены в группы на основании диагнозов аллергических болезней, сообщенных родителями и/или указанных в представленной медицинской документации, и жалоб (либо их отсутствия при наличии наследственной отягощенности): 73 ребенка без установленного аллергологического диагноза при наличии клинических проявлений, подозрения на наличие аллергии, отсутствие симптомов аллергии при отягощенной наследственности по АБ были включены в группу «Донозологическая диагностика сенсibilизации» (ДДС). Дети с каким-либо аллергологическим диагнозом и проявлениями аллергии (80 пациентов) были включены в следующие группы: «Пищевая аллергия» (ПА) – 26 детей с жалобами на аллергические реакции, возникающие со слов родителей, после употребления каких-либо продуктов; «Поливалентная сенсibilизация» (ПВС) – 20 детей с мультиморбидным атопическим фенотипом (с установленными диагнозами - аллергический ринит, пищевая аллергия, атопический дерматит, бронхиальная астма); «Поллиноз» (ПЗ) – 34 ребенка с диагнозом сезонного аллергического заболевания/ жалобами на аллергические реакции, возникающие в весенне-летний период, связанные с пылением растений.

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

Среди обследованных детей преобладали мальчики (57%), медиана возраста пациентов составила 8,6 [6,4; 11,2] лет. У всех детей отмечались какие-либо проявления атопии в анамнезе и/или отягощенная наследственность по аллергии.

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

Отягощенная наследственность по аллергическим болезням была отмечена у большинства (74,5%) обследованных детей. Чаще (в 43% случаев) наследственность была отягощена по материнской линии. Практически у каждого второго ребенка на первом году жизни были проявления атопического дерматита или пищевой аллергии. Почти у каждого третьего ребенка имелись домашние животные. При оценке воздействия табачного дыма было выявлено, что отцы курили чаще, чем матери как в период беременности (36% и 12%, соответственно), так и в первые 2 года жизни ребенка (33% и 3,9%, соответственно).

Сенсibilизация к тем или иным аллергенам по результатам кожного тестирования и/или определения специфических IgE была выявлена у 97 (63,4%) детей. При исследовании уровня общего IgE в крови (n=149) у 69 (46,3%) детей отмечено его повышение – Me = 92 [27, 306; мин 1; макс 1980] МЕ/мл; из них у 59 (85,5%) - выявлена сенсibilизация к тем или иным аллергенам. Из 80 (53,7%) детей с нормальным уровнем общего IgE у 34 (42,5%) - также была выявлена сенсibilизация, у 85,3% – к 3 и более аллергенам. Частота выявляемости сенсibilизации по результатам определения sIgE в крови и с применением кожного тестирования различалась.

Наиболее часто выявлялась *сенсibilизация к пыльцевым аллергенам*: по результатам определения sIgE и/или кожного тестирования – у 90 (59%) пациентов, значимо чаще – у детей 8-17 лет, $p=0,034$: как по sIgE в крови – у 80 (54%) детей, так и по данным кожного тестирования – у 71 (46%) пациента. Сенсibilизация к аллергенам пыльцы деревьев семейства березовые порядка Букоцветные составила до 85% случаев при определении sIgE в сыворотке крови, наиболее часто высокой, очень высокой и предельно высокой концентраций, а также до 45% - по результатам кожного тестирования, наиболее часто - резко положительная (++++). Сенсibilизация к аллергенам злаковых трав по результатам определения sIgE в крови наиболее часто - до 70% случаев, определялась к пыльце тимopheевки, мятлика, чаще средней и умеренно высокой концентрации, по результатам кожного тестирования – до 37%, чаще резко положительная (++++). Сенсibilизация к аллергенам сорных трав чаще всего (53% случаев) выявлялась к пыльце полыни, характеризовалась преимущественно низкой, средней и умеренно высокой концентрацией sIgE, по результатам кожного тестирования – в 34% случаев к пыльце полыни, чаще резко положительная (++++). В группе «Поллиноз» сенсibilизация по результатам sIgE/кожного тестирования максимально часто выявлялась к пыльцевым аллергенам березы и ольхи (94/92% и 91/88%, соответственно), реже – к пыльце тимopheевки (76/69%), мятлика (76/46%) и ежи сборной (70/65%), еще реже – к пыльце полыни (58/58%, соответственно).

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

пациентов, значимо чаще у детей 8–17 лет, $p=0,017$. Специфические IgE в сыворотке крови к эпителию/перхоти кошки и собаки определялись в 19 и 13% случаев, соответственно; к аллергену перхоти кошки чаще выявлялась умеренно высокой, к аллергену перхоти собаки – средней концентрации. По результатам кожного тестирования сенсibilизация слабой (+) или средней (++) степени к аллергенам шерсти кошки была выявлена у 21% детей, шерсти собаки – у 6%. К смеси эпидермальных аллергенов постельного пера сенсibilизации выявлено не было, сенсibilизация к перу подушки по результатам кожных проб – отмечена у 3% пациентов.

Сенсibilизация к бытовым аллергенам по результатам определения sIgE и/или кожного тестирования выявлена у 48 (31%) пациентов, значимо чаще у детей старше 8 лет, $p=0,038$: у 39 (25%) – по результатам определения sIgE, у 21 (14%) пациента – по результатам кожного тестирования. При определении sIgE в крови сенсibilизация к бытовым аллергенам клеща домашней пыли *D. farinae* и клеща *D. Pteronyssinus* выявлялась в 9 и 6% случаев, соответственно, чаще низкой и средней концентрациями sIgE. По результатам кожного тестирования сенсibilизация к аллергенам домашней пыли с.519 преимущественно слабой (+) и средней (++) степени была выявлена у 17% детей.

Сенсibilизация к пищевым аллергенам по результатам определения sIgE и/или кожного тестирования выявлена у 89 (58%) пациентов: в 49% случаев по результатам определения sIgE в сыворотке крови, в 25% – по результатам кожного тестирования (без значимых возрастных различий). Среди наиболее распространенных пищевых аллергенов чаще всего (16% случаев) определялись sIgE к аллергенам яичного белка со средней и умеренно высокой концентрацией; несколько реже к сое (11% случаев) и к аллергенам коровьего молока (10% случаев) со средней и умеренно высокой концентрацией; в 7% случаев – низкой или средней концентрации к глютену, в 6% – к креветке, в 2% – к треске атлантической. По результатам кожного тестирования с пищевыми аллергенами сенсibilизация выявлялась крайне редко: у 3% детей сенсibilизация слабой и умеренной степени была выявлена к аллергенам трески, 2% детей были слабо и умеренно сенсibilизированы к аллергенам коровьего молока и к аллергенам мяса курицы. По 1% случаев составила сенсibilизация слабой (+) степени к аллергенам гречневой крупы, говядины, целого куриного яйца, пшеничной муки.

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

Таблица 3 - Распространенность сенсibilизации к аллергенам в зависимости от возраста

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

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

Были определены распространенные клинико-иммунологические профили у детей:

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

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

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

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

Полученные на данном этапе работы результаты показали, что дети, проживающие в Московской агломерации, чаще всего сенсibilизированы к пыльцевым аллергенам, наиболее часто – к деревьям порядка Букоцветные.

Спектр сенсibilизации с возрастом расширяется: школьники значимо чаще, чем дети дошкольного возраста, сенсibilизированы к 2 и более группам аллергенов.

Значимая для пациента сенсibilизация и диагноз аллергической болезни могут отмечаться даже при нормальных значениях общего IgE, что обосновывает проведение диагностического поиска и уточнение причинно-значимого аллергена (с применением соответствующих алгоритмов) у пациента с подозрением на наличие сенсibilизации и аллергического заболевания независимо от уровня общего IgE.

Сравнение выявляемости сенсibilизации к одним и тем же аллергенам с применением разных методов диагностики (определения sIgE и кожного тестирования) позволило выявить пары аллергенов, подтвердившие значимость для обоих анализируемых методов: пара кожная проба (шерсть кошки) — sIgE (перхоть кошки) (коэффициент корреляции Кендалла $\tau = 0,93$; ДИ 95% [0,901; 0,95]); группа пыльцевых аллергенов (пары): кожная проба (ежа сборная) — sIgE (gх1 пыльца злаковых трав) ($\tau = 0,818$; ДИ 95% [0,747; 0,871]), кожная проба (береза) — sIgE (t3 береза бородавчатая) ($\tau = 0,546$; ДИ 95% [0,407; 0,659]), кожная проба (полынь) — sIgE (w6 полынь обыкновенная) ($\tau = 0,499$; ДИ 95% [0,291; 0,663]). Низкая выявляемость при использовании метода кожного тестирования (наименьшая корреляция), была в парах: домашняя пыль с.519 — d1 клещ *D. pteronyssinus* ($\tau = 0,216$; ДИ 95% [-0,006; 0,418]), домашняя пыль с.519 — d2 клещ *D. farinae* ($\tau = 0,191$; ДИ 95% [-0,071; 0,396]). Практически отсутствовала корреляция в следующих парах кожная проба – sIgE: целое куриное яйцо — f75 яичный желток ($\tau = -0,037$, ДИ95% [-0,179, 0,107]), целое куриное яйцо — f1 яичный белок ($\tau = -0,071$, ДИ95% [-0,211, 0,072]), треска — f3 треска атлантическая ($\tau = -0,066$, ДИ95% [-0,301, 0,177]), коровье молоко — f2 молоко коровье ($\tau = -0,104$, ДИ95% [-0,242, 0,038]), шерсть собаки – e5 перхоть собаки ($\tau = -0,071$, ДИ95% [-0,243, 0,104]).

Анализ сенсibilизации к пыльцевым аллергенам деревьев, определяемой методом ImmunoCAP, показал высокую корреляцию в паре sIgE-sIgE аллергенов пыльцы деревьев семейства березовых порядка Букоцветные: t3 береза бородавчатая - t2 ольха серая ($\tau = 0,890$, ДИ 95% [0,829, 0,931]). Полученные данные обосновывают рекомендацию при наличии жалоб на проявления риноконъюнктивального синдрома в весенний период определять сенсibilизацию к репрезентативному аллергену деревьев порядка Букоцветные – пыльце березы, как методом ImmunoCAP, так и с помощью кожного тестирования (сенсibilизация к данному аллергену выявлялась у детей в группе «Поллиноз» в 94% случаев по результатам ImmunoCAP, с очень высокими и предельно высокими уровнями концентрации sIgE и в 92% случаев по данным кожного тестирования - резко положительного уровня (++++)) (рис. 9).

Анализ сенсibilизации к пыльцевым аллергенам различных злаковых трав подсемейства Мятликовые показал во всех парах sIgE-sIgE высокую корреляцию: например, в паре g6 Тимофеевка луговая — g3 Ежа сборная ($\tau = 0,939$ ДИ 95% [0,903, 0,962]). У большинства пациентов при выявлении положительной сенсibilизации к какому-либо аллергену пыльцы злаковых трав, одновременно сенсibilизация подтверждалась и к другим близкородственным аллергенам. Таким образом, при наличии жалоб на сезонные проявления аллергии в летний период (июнь – июль) для оценки сенсibilизации к пыльцевым аллергенам злаковых трав подсемейства Мятликовые достаточно оценить наличие сенсibilизации к одному или двум из них, как методом ImmunoCAP, так и методом кожного тестирования (рис. 9).

Высокая корреляция была отмечена во всех парах sIgE-sIgE к аллергенам сорных трав, например в паре w204 Подсолнечник обыкновенный — w6 Полынь обыкновенная ($\tau = 0,785$, ДИ 95% [0,673; 0,861]). Таким образом, при наличии

жалоб на сезонные проявления аллергии в летний период (июль - август) для оценки сенсibilизации к пыльцевым аллергенам сорных трав достаточно провести диагностику с аллергеном пыльцы полыни, учитывая наиболее часто выявляемую сенсibilизацию, как методом ImmunoCAP, так и методом кожного тестирования (58% - по результатам ImmunoCAP и 58% - по данным кожного тестирования в группе детей с жалобами на сезонные проявления аллергии) с более высокими уровнями концентрации sIgE к данному аллергену и наиболее выраженной сенсibilизацией по результатам кожного тестирования) (рис. 9).

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

Кожное тестирование, являясь экономически более выгодным методом диагностики, обладает высокой чувствительностью при определении сенсibilизации к пыльцевым аллергенам и аллергенам кошки, низкой чувствительностью при выявлении сенсibilизации к таким группам аллергенов, как пищевые и бытовые. Поэтому наличие сенсibilизации к экстрактам пыльцевых аллергенов, аллергенов кошки можно эффективно определять и методом кожного тестирования, а не только с помощью выявления sIgE в сыворотке крови методом ImmunoCAP. А вот для выявления сенсibilизации к пищевым аллергенам, аллергену собаки и клещей домашней пыли предпочтение следует отдавать определению sIgE в сыворотке крови методом ImmunoCAP.

На основании полученных результатов нами были разработаны персонифицированные алгоритмы диагностики АБ у детей, проживающих в Московской агломерации, включающие оптимальный минимальный набор диагностических аллергенов для уточнения сенсibilизации, установления диагноза, а также выбор тактики дальнейшего ведения пациента, включая назначение аллерген-специфической иммунотерапии (рис. 9).

При длительном затруднении носового дыхания, жалобах на отделяемое из носа и/или кашель, проявления бронхообструкции в течение года следует оценить наличие сенсibilизации к эпидермальным аллергенам кошки и/или собаки, бытовым аллергенам. Кроме того, при круглогодичных жалобах следует помнить и о возможном наличии сенсibilизации к пыльце: аллергенам пыльцы березы, ежи сборной, тимофеевки и/или райграса, а также аллергенам пыльцы полыни (рис. 10).

У детей с жалобами на кожные/гастроинтестинальные симптомы при подозрении на наличие ПА для выявления причинно-значимого аллергена необходимо начинать диагностику с ведения пищевого дневника/элиминационной диагностической диеты. Если аллерген не выявлен, определять сенсibilизацию к какому-либо из 8 (коровье молоко, яйцо, соя, рыба, морепродукты, пшеница, орехи, арахис) наиболее распространенных или других пищевых аллергенов в зависимости от жалоб (рис. 11).

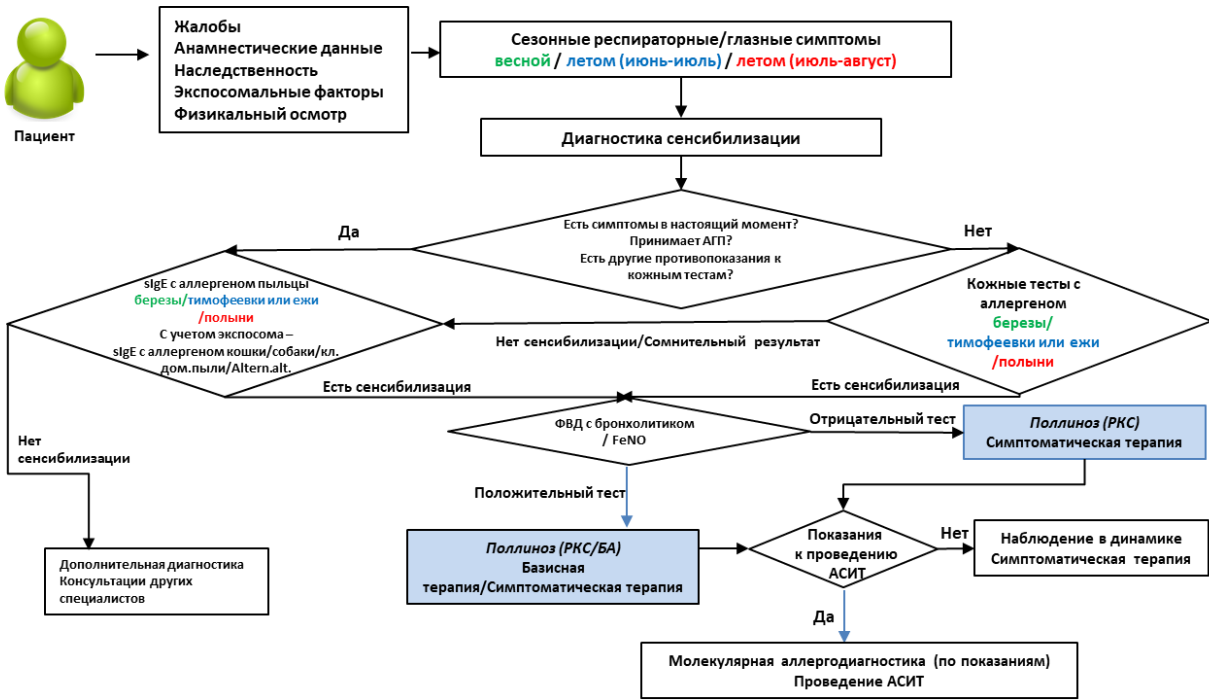


Рисунок 9. Алгоритм диагностики, определения профиля сенсibilизации, показаний к АСИТ у ребенка с сезонными респираторными/глазными симптомами

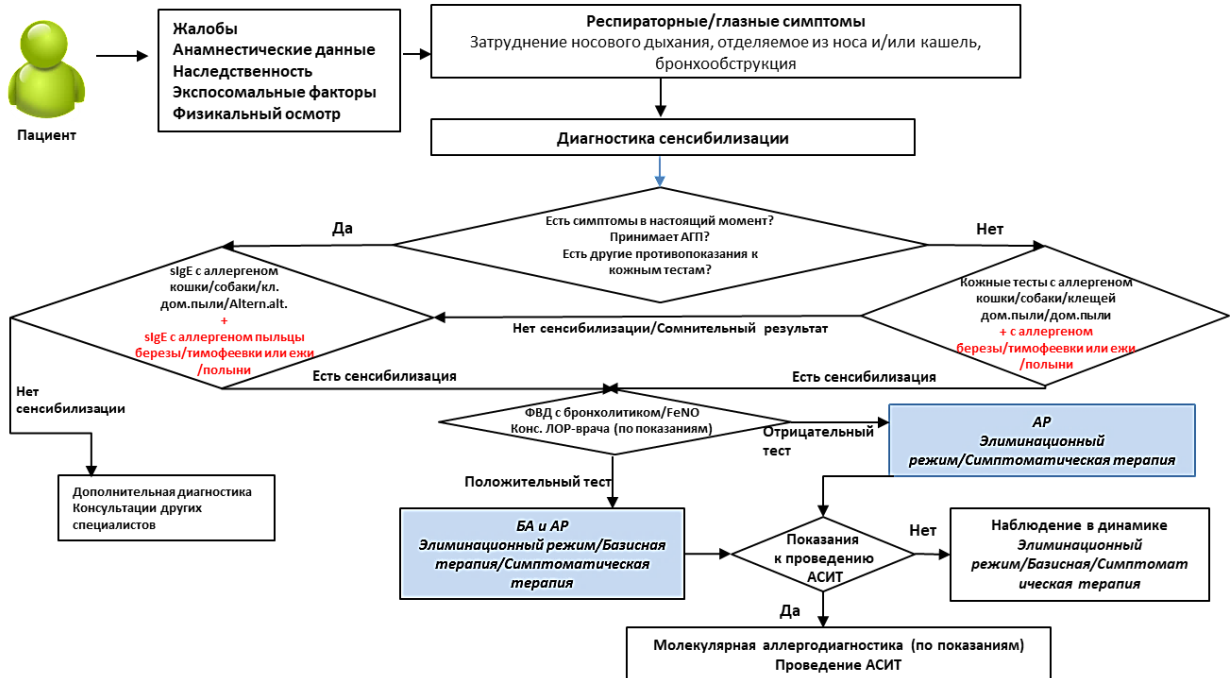


Рисунок 10. Алгоритм диагностики, определения профиля сенсibilизации, показаний к АСИТ у пациента детского возраста с персистирующими/интермиттирующими респираторными/глазными симптомами в течение года

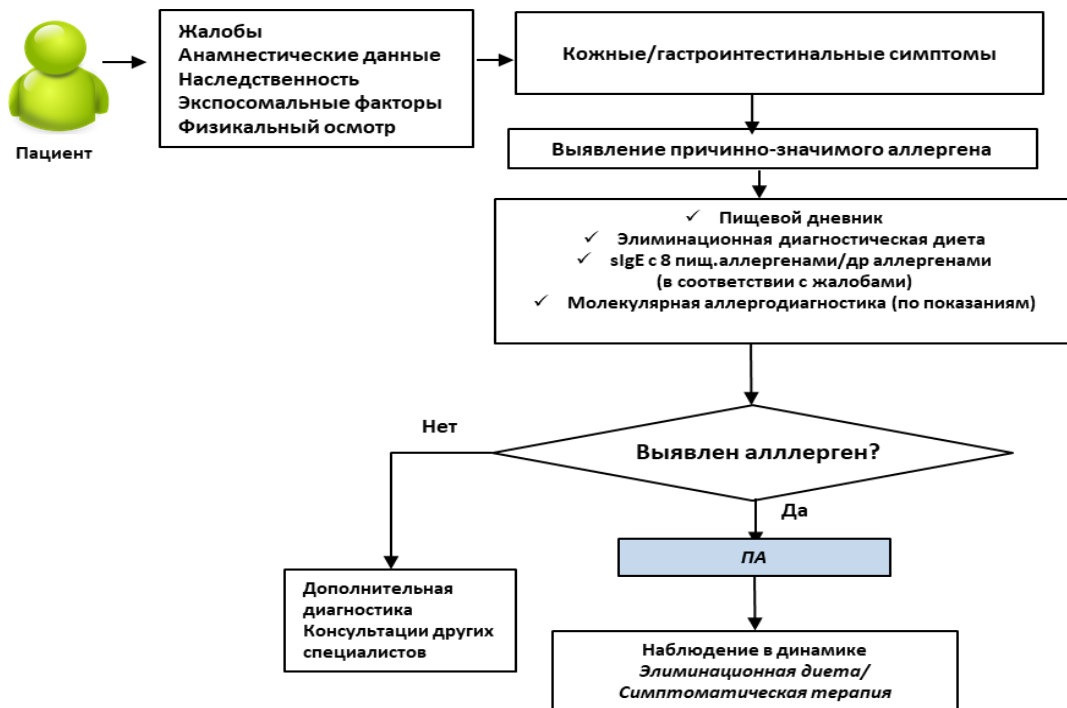


Рисунок 11. Алгоритм диагностики, определения профиля сенсибилизации у пациента детского возраста с кожными/гастроинтестинальными симптомами.

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

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

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

Для объективной оценки тяжести симптомов поллиноза и эффективности АСИТ с аллергеном пыльцы березы сублингвальным способом введения, 47 пациентам с поллинозом, законные представители которых согласились принять участие в длительном мониторинге (из группы детей, обследованных на II этапе работы), были представлены модифицированные вопросники [Clark J. et al, 2007] (электронные и бумажные версии), с целью проведения клинко-фармакологической оценки в течение всего периода цветения деревьев. Вопросник для суммарной комбинированной оценки тяжести симптомов аллергического ринита, аллергического конъюнктивита и потребности в фармакотерапии

необходимо было заполнять ежедневно в течение месяца – в период цветения березы. Кроме сезонных клинических проявлений анализировали продолжительность и интенсивность цветения березы в период пыления по данным пыльцевого мониторинга: 0 – нулевая концентрация, 1 - низкая (1-30 единиц на м³), 2– средняя (31-100 единиц), 3 – высокая (100 - 1000 единиц), 4 – очень высокая (более 1000 единиц), 5 - экстремально высокая (более 5000 единиц).

Полностью заполненные вопросники предоставили 17 (36%) пациентов (12 - электронные и 5 - бумажные версии). Среди пациентов, родители которых заполнили дневники симптомов, большинство детей (47%) получили 2 курса АСИТ аллергеном пыльцы березы, 18% - 3 курса, 18 % - один курс, 12% - 4 курса, 1 ребенок - не использовал данную терапию. По результатам проведенного исследования медиана ежедневного балла симптомов в данной группе пациентов за период пыления березы составила 0,33 [0,17; 0,67] (максимальный балл – 3), медиана суммарной клинико-фармакологической оценки – 3,00 [2,33, 3,67] из 6 максимально возможных баллов (табл. 4).

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

Таблица 4 – Оценка симптомов риноконъюнктивального синдрома в период пыления березы

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

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

Далее, для прогнозирования индивидуальной вероятности развития такого симптома поллиноза как «слезотечение» на основе модели логистической регрессии была построена номограмма (рис. 12). Каждая характеристика предикторной переменной имеет соответствующее значение в баллах, основанное на ее положении на верхней балльной шкале и вкладе в модель.

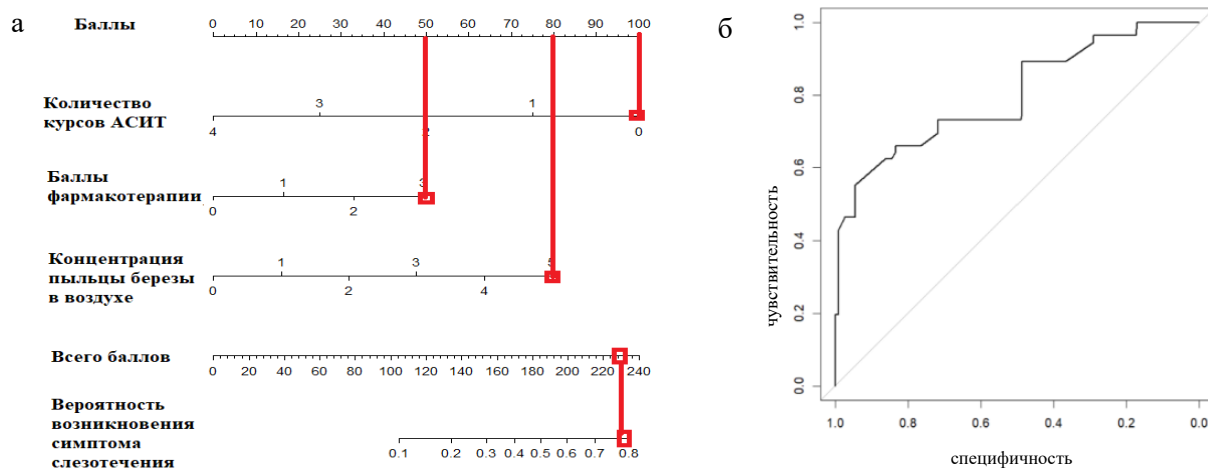


Рисунок 12. Номограмма для оценки индивидуальной вероятности развития симптома слезотечения (а) и ROC-анализ разработанной модели (б)

Вероятность слезотечения для каждого пациента рассчитывали, суммируя баллы каждой переменной для получения общего значения, которое соответствовало вероятности развития данного симптома по шкале, представленной на нижней строке. Прогностическая модель на данной выборке обладает достаточно хорошей способностью различения с площадью под кривой рабочей характеристики, равной 79,99% (95% ДИ: 72,82%–87,16%). Например, пациенту, не получавшему курсов АСИТ (100 баллов), имеющему 3 балла по объему фармакотерапии (50 баллов), при концентрации пыльцы березы в воздухе равной 5 баллам (80 баллов), присваивается суммарный балл - 230, что соответствует 78% вероятности наличия симптома слезотечения.

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

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

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

Для анализа особенностей заболеваемости ОРВИ и новой коронавирусной инфекции у детей с АБ была использована методология клинико-эпидемиологического исследования – проведено анкетирование, интервьюирование и проанализированы данные комплексного обследования группы детей, контактировавших с больным COVID-19 и/или перенесших коронавирусную инфекцию нового типа.

Электронное анкетирование позволило получить для проведения анализа демографические сведения, составить клиническую характеристику группы с учетом данных об основном и сопутствующих заболеваниях, степени тяжести БА, получаемой терапии – приверженности назначенным рекомендациям и эффективности лечения, вакцинального статуса, уточнить наличие воздействия

одного из факторов экспозомы (табачного дыма), изучить частоту и течение острых респираторных инфекций, факт контакта с больным COVID-19.

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

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

Медиана возраста детей составила 13 [9;16] лет; в исследовании данного этапа приняли участие 134 (71%) мальчика и 54 (29%) девочки. Медиана массы тела исследуемых составила 47 [30;60] кг; роста – 159,5 [136; 170] см. Наличие диагноза БА указали родители 166 (88,3%) пациентов, из них 153 - определили степень тяжести: 75 (49%) указали легкое, 75 (49%) – среднетяжелое и 3 (2%) - тяжелое течение. Наличие диагностированного atopического дерматита отметили родители 52 (27,7%) детей, круглогодичного аллергического ринита (КАР) - 62 (33%), поллиноза - 102 (54,3%), пищевой аллергии - 91 (48,4%) ребенка.

Хронические сопутствующие заболевания указали родители 53 (28,3%) детей, при этом терапию по поводу них получали только 38 (20,5%) детей.

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

Считали, что были вакцинированы по Национальному календарю профилактических прививок, 137 (73,3%) человек: против туберкулеза - 165 (88,2%) детей, при этом за последние два года от гриппа были привиты лишь 49 (26,2%), от пневмококковой инфекции - 29 (15,5%) детей, что свидетельствует о слабой защите детей данной группы от вакциноуправляемых, в том числе пневмотропных инфекций: в период с августа 2019 г. по июнь-июль 2020 г. острыми респираторными инфекциями (ОРИ) болели 155 (82,9%) исследуемых, при этом подъем температуры тела наблюдался у 128 детей (68,8% от всех опрошенных).

Терапию по поводу бронхиальной астмы и/или аллергического ринита получали 132 (70,2%) ребенка; из них 33 (23,7%) - антилейкотриеновые препараты, 27 (19,4%) - антилейкотриеновые препараты в комбинации с ингаляционными глюкокортикоидами (ИГК), 46 (33,1%) - ингаляционные глюкокортикоиды, 64 (46%) – различные комбинации ИГК и бронхолитика; 64 (46%) детей применяли интраназальные ГК, 99 (71,2%) опрошенных принимали антигистаминные препараты. Быстродействующие бронхолитики использовали 63 (45,3%) ребенка.

Четверть детей, получавших постоянную базисную терапию, периодически пропускали прием препаратов: 34 (77,3%) ребенка – несколько раз в месяц, 10 (22,7%) детей – несколько раз в неделю. За последние 4 недели до момента анкетирования 41 (22,2%) ребенку требовались ингаляции бронхолитиков (сальбутамола, ипратропия бромида+фенотерола) для купирования приступа

астмы/затрудненного дыхания, потребность в приеме короткодействующих β_2 -агонистов (КДБА) ежедневно отмечена у 8 (17,8%), каждую неделю – также у 8 (17,8%), 1-3 раза в неделю – у 29 (64,4%) пациентов, что указывает на низкую приверженность терапии и недостаточный контроль над БА.

Было установлено, что 14 из 188 детей, принявших участие в данном этапе, имели контакт с больными COVID-19, либо у кого-то из членов их семьи был определен положительный ПЦР-тест на SARS-CoV-2. Анализ результатов их анкетирования и комплексного обследования, проведенного в октябре 2020 г., включавшего общий и биохимический анализы крови (АЛТ, АСТ, креатинин, мочевины, гликированный гемоглобин, ЛДГ), определение уровня С-реактивного белка, общего IgE, коагулограмму (МНО, протромбиновое время, D-димер, фибриноген), анализ крови на антитела IgG и IgM к SARS-CoV-2, показал, что только 3 детей перенесли COVID-19, что было подтверждено положительным ПЦР-тестом и/или наличием IgG антител к SARS-CoV-2.

Эти трое детей имели легкое течение COVID-19 и не нуждались в госпитализации. Двое из трех детей имели бронхиальную астму легкого течения (у одного из них также был поллиноз), один ребенок – БА среднетяжелого течения и поллиноз. Считали, что привиты по НКПП – 2 детей; при этом никто из детей не был вакцинирован за последние 2 года от пневмотропных инфекций (грипп, пневмококк). Все получали базисную терапию бронхиальной астмы: 2 детей – флутиказона пропионат, 1 ребенок – монтелукаст. КТ-признаков COVID-19 у детей во время болезни отмечено не было. При лабораторном обследовании у одного ребенка выявлено незначительное повышение ЛДГ и АСТ, у другого (со среднетяжелой БА и поллинозом) – повышение общего IgE (722 МЕ/мл), остальные показатели – в пределах референсных значений. Обострений аллергических болезней на фоне COVID-19 не отмечалось.

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

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

Для решения данной задачи электронный вопросник был модифицирован (дополнен уточняющими вопросами о состоянии здоровья, перенесенных респираторных инфекциях и контроле над астмой до пандемии и в период противопандемических мероприятий, α -Кронбаха - 0,8). К участию во второй части данного этапа с использованием уже апробированной методологии клинико-эпидемиологического исследования было приглашено 100 родителей пациентов; было проведено анкетирование, интервьюирование и анализ данных медицинской документации (форма 003/у) 90 детей, родители которых согласились на участие в

исследовании: 60 пациентов с бронхиальной астмой и 30 детей группы контроля (без диагноза БА).

В основной группе 22% детей имели БА легкого интермиттирующего течения (табл.5), 35% - легкого персистирующего течения, 15% - среднетяжелого персистирующего течения, 28% - страдали БА тяжелого персистирующего течения. Один ребенок 17 лет с БА среднетяжелого персистирующего течения курил одну сигарету в день, остальные дети не курили.

Таблица 5 – Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Основная группа — дети с БА (n = 60)	Группа контроля — дети без БА (n = 30)	p
Пол (мальчики), абс. (%)	43 (71,7)	15 (50,0)	<0,001
Пол (девочки), абс. (%)	17 (28,3)	15 (50,0)	<0,001
Возраст, лет Me [Q1, Q3]	11,5 [9,0; 15,0]	8,0 [7,0, 10,0]	<0,001
Средняя масса тела, кг	45,53 ± 16,94	35,03 ± 18,79	0,01
Средний рост, см	152 ± 18	139 ± 19	0,007
Аллергические болезни, абс. (%):			
• аллергический ринит	58 (96,7)	9 (30)	<0,001
• пищевая аллергия	34 (56,7)	5 (16)	<0,001
• атопический дерматит	9 (15)	0	—
• поллиноз	30 (50)	2 (7)	<0,001
Вакцинация от гриппа, % пациентов	31,7	16,7	0,002
Пациенты с положительными аллергенспецифическими IgE-антителами, %	93,3	13,3	<0,001

У большинства пациентов основной группы была выявлена сенсibilизация к аллергенам пыльцы березы и ольхи (по 83% случаев).

В период пандемии COVID-19 в 2020 г. в сравнении с 2019 г. уровень терапии БА не изменился у 44 пациентов (73,3%), степень терапии БА повысилась у 6 пациентов (10%), степень терапии понизилась у 10 пациентов (16,7%). В основной группе детей с БА в 2020 г. значительно уменьшилось количество симптомов, требовавших увеличения объема терапии (ингаляции β_2 -агониста / увеличения дозы ИГК / добавления монтелукаста / ОГК) ($p=0,016$). Полный контроль над БА в 2019 г. был отмечен у 57% пациентов (результат АСТ - 20 баллов и выше); в 2020 г., в период пандемии COVID-19, полный контроль над болезнью достигли большинство (82%) пациентов, что могло быть обусловлено выявленным высоким уровнем приверженности терапии (9-10 баллов) – у 65% пациентов основной группы (у 82% детей с тяжелой БА).

Однако у детей с тяжелой БА было значимо больше симптомов, потребовавших увеличения объема терапии, а также обострений, потребовавших применения ОГК ≥ 48 ч или неотложной помощи, чем у детей с легкой и среднетяжелой БА как в 2019, так и в 2020 гг. ($p<0,001$).

В основной группе 22 (37%) пациента получали АСИТ: из них 86% - с аллергенами пыльцы деревьев, 5% - с аллергенами пыльцы злаковых трав, 9% - с аллергенами клещей домашней пыли. В период пандемии COVID-19 АСИТ была продолжена по схеме под дистанционным наблюдением лечащего аллерголога.

Дети с тяжелой персистирующей неконтролируемой астмой, находившиеся на 5 ступени терапии, в период противопандемических мероприятий (апрель-май) не имели возможности в течение 2-х месяцев получать генно-инженерный препарат омализумаб.

Полученные результаты показали, что в начале пандемии COVID-19 (с января по май 2020 г. - на фоне соблюдения режима самоизоляции и социального дистанцирования) в сравнении с 2019 г. у пациентов из основной и контрольной групп значительно уменьшилась частота респираторных инфекций верхних дыхательных путей ($p=0,002$ и $p<0,001$, соответственно), в основной группе - нижних дыхательных путей ($p=0,03$). В основной и контрольной группах значительно снизилась частота эпизодов лихорадки ($p=0,005$ и $p=0,004$, соответственно). Значимой разницы в частоте инфекций верхних дыхательных путей между основной и контрольной группами в 2019 и 2020 гг. выявлено не было.

Частота госпитализаций уменьшилась или осталась на прежнем уровне у 95% детей из основной и у 90% - из контрольной группы.

Инфекции нижних дыхательных путей значительно чаще отмечались в 2019 г. у пациентов основной группы ($p=0,044$), в 2020 г. - крайне редко как в основной, так и в контрольной группах ($p=0,39$).

В основной группе в 2019 и 2020 гг. дети с легкой и среднетяжелой БА чаще болели инфекциями нижних дыхательных путей в сравнении с детьми с тяжелой БА – $p=0,091$ и $p=0,032$, соответственно (табл.8).

В период самоизоляции ни у кого из детей не диагностировали COVID-19, один пациент с БА тяжелого неконтролируемого течения находился в контакте с матерью, которая болела COVID-19, однако у ребенка симптомов новой коронавирусной инфекции выявлено не было. *Полученные нами результаты согласуются с общемировыми данными о том, что пациенты с аллергией, наличием биомаркеров T2 воспаления (включая сенсибилизацию) могут быть менее подвержены воздействию SARS-CoV-2.*

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

Однако, стремительные эволюционные изменения вируса SARS-CoV-2, появление новых штаммов и отмена ограничительного режима, вызвавшие увеличение заболеваемости, в том числе среди детей, стали основанием для проведения дополнительного сравнительного анализа данных групп детей (60 пациентов с БА и 30 детей группы контроля) с использованием клинко-

эпидемиологической методологии (анкетирования, интервьюирования, анализа медицинских данных).

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

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

Заполненные родителями анкеты содержали данные 74 пациентов (82% откликнувшихся): 49 детей с БА основной группы и 25 группы контроля (дети без диагностированной астмы). Установлено, что в период с мая 2020 г. по октябрь 2021 г. COVID-19 переболели 22 пациента основной группы, из них 82% составили дети с легким/среднетяжелым течением БА, 18% - пациенты с тяжелой БА: 14% перенесли инфекцию бессимптомно, 14% имели среднетяжелое течение, остальные дети (72%) – перенесли инфекцию в легкой форме. Среди заболевших детей с тяжелой БА, у одного пациента отмечено бессимптомное течение болезни, у 2-х - легкое, у одного – среднетяжелое течение болезни. Потеря обоняния отмечалась у 6 пациентов. На вопрос о применении пульсоксиметрии и препаратов «скорой помощи» ответили 16 человек: 44% измеряли сатурацию (SpO₂ 94-98%) и 1 пациент применял препараты «скорой помощи».

В контрольной группе коронавирусной инфекцией заболели 8 детей. Среди заболевших детей контрольной группы легкое течение болезни отмечено у 62%, средней тяжести – у 37% пациентов, указали на потерю обоняния у ребенка в период болезни родители одного пациента, пульсоксиметрию проводили 42% детей (SpO₂ 98-99%).

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

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

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

Разработанная на основании полученных в работе результатов концепция ведения детей с болезнями аллергического спектра (рис. 13) основана на холистическом педиатрическом подходе и включает комплекс сфокусированных профилактических воздействий на модифицируемые экспозомальные факторы,

прогнозирование манифестации аллергической болезни с учетом идентифицированных наследственных предикторов.

Персонализация диагностических мероприятий и стратегии ведения и лечения, включая назначение по показаниям прецизионной болезнь-модифицирующей терапии, направлена на снижение объема медицинских вмешательств и оптимизацию экономических затрат на ведение детей с АБ. Актуальные данные об истинной распространенности патологии, вероятном клинико-иммуногенетическом профиле пациента и ковариантном течении АБ дают возможность адекватно спланировать объемы оказания медицинской помощи, в том числе в условиях новых инфекций и иных ситуаций.



Рисунок 13. Концепция ведения детей с болезнями аллергического спектра

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что истинная распространенность аллергических болезней по результатам пилотного клинико-эпидемиологического исследования существенно ниже встречаемости симптомов в анамнезе (для БА – в 4 раза, для АР – в 3,2 раза, для АтД – в 5 раз) и меньше частоты клинически диагностированной БА/симптомов АР за последние 12 мес. и АтД на протяжении, по крайней мере 6 мес. (для БА и АтД - в 1,4 раза, для АР – в 2,8 раза) по данным анкетирования пациентов, но при этом значительно выше официальных статистических показателей (для БА – в 2 раза, для АР – в 20,8 раз, для АтД – в 5 раз).

2. Выявлены факторы экспосомального воздействия, повышающие риск развития атопического фенотипа при имеющейся наследственной отягощенности по аллергическим болезням (перенесенные инфекционные болезни респираторного тракта до 5 лет, наличие животных в доме, проживание в центре города, курение матери), которые были использованы для разработки прогностических моделей.

3. Получено подтверждение роли такого модифицируемого фактора экспосома как курение матери в повышении риска госпитализации детей в возрасте до двух

лет по причине заболевания легких, включая эпизоды бронхиальной обструкции, обусловленные астмой ($p=0,004$).

4. При оценке качества жизни, связанного со здоровьем, выявлено, что подростки с симптомами астмы и проявлениями аллергического ринита значимо чаще имеют проблемы, связанные с тревогой/депрессией, в сравнении с детьми без данных симптомов ($p=0,032$ и $p=0,024$, соответственно).

5. Установлено, что мультиморбидный атопический фенотип ассоциирован с патологическим течением беременности матери ($p=0,005$), ранним дебютом поллиноза ($p < 0,001$), более высокими значениями уровня общего IgE ($p=0,05$), с проявлениями АД в раннем возрасте ($p=0,036$).

6. Клинико-иммуногенетический профиль детей с поллинозом, проживающих в средней полосе Российской Федерации, характеризуется прогностически значимыми аллелями, генотипами и гаплотипами полиморфных маркеров гена IL4RA (rs1805010). Дети с G/G генотипом полиморфного маркера rs1805010 имеют более высокий риск развития поллиноза в сравнении с детьми из группы контроля, не страдающими аллергическими болезнями ($p = 0,01$; ОШ = 3,71; 95% ДИ, 1,19 – 15,43, общая модель наследования).

7. Выявлено, что дети, проживающие в средней полосе России, в Московской агломерации, наиболее часто сенсibilизированы к пыльцевым аллергенам (59% по результатам определения sIgE и/или кожного тестирования), преимущественно к пыльцевым аллергенам деревьев порядка Букоцветные - березы и ольхи (94% и 91%, соответственно), несколько реже – к аллергенам злаковых трав (от 60 до 76% случаев), еще реже – к аллергенам сорных трав (от 42 до 58% случаев). Паттерн сенсibilизации характеризуется расширением спектра причинно-значимых аллергенов с возрастом: школьники (8 лет и старше) значимо чаще сенсibilизированы к 2 и более группам аллергенов ($p=0,034$).

8. Разработаны персонифицированные алгоритмы диагностики и выбора стратегии терапии детей с подозрением на наличие АБ, проживающих в средней полосе РФ (Московской агломерации), основой которых стали выявленные клинико-иммунологические нозологические профили и установленные паттерны сенсibilизации.

9. На основе логистической регрессии разработана прогностическая модель течения поллиноза, позволяющая, проанализировав такие предикторы как наличие курсов АСИТ в анамнезе, объем потребности в симптоматической фармакотерапии и уровень концентрации пыльцы березы в воздухе, спрогнозировать развитие у пациента симптома слезотечения - маркера, определяющего необходимость коррекции терапии.

10. На основании инструмента объективной оценки тяжести симптомов поллиноза и потребности в симптоматической терапии, с учетом метеорологических условий, разработана технология дистанционного наблюдения за состоянием здоровья детей с астмой и аллергией.

11. Модифицируемый электронный вопросник и клинико-эпидемиологическая методология позволили получить результаты, свидетельствующие, что в период первого пандемического подъема дети, страдающие бронхиальной астмой и аллергией, не входили в группу высокого

риска заражения новой коронавирусной инфекцией, а в случае заражения (1,6 % заболевших COVID-19) – имели легкое течение болезни. В период последующих пандемических подъемов заболеваемости (с мая 2020 г. по октябрь 2021 г.), дети, как с бронхиальной астмой, так и без астмы, стали чаще болеть COVID-19 по сравнению с началом пандемии, когда соблюдались противопандемические мероприятия. При этом, как и в предыдущие пандемические подъемы заболеваемости, аллергия не являлась фактором риска COVID-19: значимой разницы в количестве заболевших среди детей с астмой и без астмы выявлено не было ($p=0,636$). Болезнь у большинства детей (72%) протекала в легкой форме, не требовала госпитализации, а значения сатурации не снижались $<94\%$.

12. В период первого пандемического подъема в сравнении с 2019 г., у пациентов, как с астмой, так и без астмы, значительно уменьшилась частота респираторных инфекций верхних дыхательных путей ($p=0,002$ и $p<0,001$, соответственно), а у детей с астмой - и инфекций нижних дыхательных путей ($p=0,03$), что вероятнее всего являлось следствием противопандемических мероприятий. Отмечена высокая приверженность терапии (9–10 баллов у 65% пациентов), что наряду с уменьшением воздействия триггеров, обусловило значимое снижение количества обострений астмы в 2020 г. ($p=0,016$) и полный контроль над болезнью у большинства (57%) пациентов.

13. Комплексная методология клинико-эпидемиологического наблюдения – анкетирование, интервьюирование, анализ медицинских данных – показала высокую эффективность: позволила получить оптимальный объем полных качественных сведений о респираторной заболеваемости, течении астмы и COVID-19 в период первого и последующих пандемических подъемов (у 82-94% согласившихся принять участие); благодаря применению разработанной модифицируемой технологии удаленного контроля состояния здоровья в этот период удалось достичь оптимального уровня взаимодействия специалиста и родителей пациента – повысив приверженность терапии и улучшив контроль над болезнью.

14. Разработанная концепция ведения детей направлена на программирование наилучшей траектории развития ребенка – как с риском формирования аллергической болезни, так и с уже реализованным атопическим фенотипом, и основывается на трансляции эпидемиологических и клинико-иммуногенетических данных, полученных при использовании стандартизованных методологий; включает идентификацию наследственных предикторов и персонифицированные профилактические мероприятия в отношении модифицируемых экспосомальных факторов, моделирование прогноза манифестации болезни, а также персонифицированные алгоритмы диагностики, конструирование стратегии ведения и лечения, с назначением по показаниям прецизионной болезнь-модифицирующей терапии и удаленный мониторинг за состоянием здоровья, в том числе для повышения качества жизни пациента.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Установленная истинная распространенность аллергических болезней у детей, значительно отличающаяся от данных официальной статистики,

свидетельствует о сохраняющейся гиподиагностике аллергии и требует обучения и повышения осведомленности специалистов, оказывающих медицинскую помощь пациентам детской возрастной категории в вопросах диагностики аллергической патологии.

2. Расхождение данных об истинной распространенности АБ, полученных с применением стандартизированной клинико-эпидемиологической методологии и цифр официальной статистики (фиксирующей только случаи обращения в медицинские организации, включенные в номенклатуру (согласно приказу Минздрава России №529н от 19.02.2013 г. с изменениями) и участвующие в представлении данной информации) подтверждает необходимость совершенствования методологии сбора и регистрации сведений о заболеваемости АБ у детей.

3. Внедрение персонифицированных алгоритмов диагностики, включающих подробный анализ жалоб и анамнеза, оптимальный набор аллергенов, позволяющий минимизировать количество образцов крови и кожных проб, снизив необоснованное причинение боли ребенку, повысит своевременную выявляемость АБ и оптимизирует планирование затрат на оказание медицинской помощи детям с аллергией.

4. Внедрение эффективных программ по прекращению курения среди подростков – будущих родителей, необходимо для снижения числа госпитализаций детей в возрасте до двух лет по причине заболевания легких, в том числе бронхиальной астмы.

5. При сборе анамнеза врачу-специалисту необходимо выяснять информацию о воздействии внешних экспосомальных факторов, таких как проживание в центре города, наличие животных в доме и курение матери у пациентов с наследственной предрасположенностью к атопии. Стратифицированная персонифицированная оценка наличия данных факторов и своевременные профилактические меры по предотвращению их воздействия позволят нивелировать их отрицательное влияние - реализацию эпигенетических изменений и формирование атопического фенотипа.

6. Для оценки риска развития симптомов АБ с учетом наследственности и возможных факторов экспосомального воздействия следует использовать разработанные авторские прогностические модели: для определения риска развития симптомов АтД, АР, БА.

7. Клинико-иммуногенетический профиль детей с поллинозом, проживающих в средней полосе Российской Федерации, характеризуется прогностически значимыми аллелями, генотипами и гаплотипами полиморфных маркеров гена IL4RA и обосновывает вероятность ожидаемой пользы и перспективы клинических исследований применения таргетного препарата – антител к IL4RA, в том числе в сочетании с АСИТ.

8. Дети с проявлениями АтД в раннем возрасте ($p=0,036$), ранним дебютом поллиноза ($p < 0,001$), высокими значениями общего IgE ($p=0,05$), патологическим течением беременности матери ($p=0,005$) в анамнезе, составляют группу риска по развитию мультиморбидного атопического фенотипа. Персонифицированная стратегия ведения, включающая профилактические мероприятия по ограничению воздействия выявленных триггеров – факторов экспосомы, а также своевременное

назначение болезнь-модифицирующего лечения, необходима для превенции расширения спектра аллергических болезней и реализации наилучшего прогноза у таких детей.

9. Пациентам с подозрением на наличие сенсibilизации и аллергического заболевания даже при нормальном значении общего IgE следует проводить диагностический поиск с применением персонифицированных алгоритмов.

10. Для выявления сенсibilизации к пищевым аллергенам, аллергену собаки и клещей домашней пыли следует отдавать предпочтение определению sIgE в сыворотке крови, учитывая низкую выявляемость сенсibilизации к данным аллергенам с применением кожного тестирования с доступными на территории РФ экстрактами водно-солевых аллергенов. Сенсibilизацию к экстрактам пыльцевых аллергенов, аллергенам кошки возможно определять как методом кожного тестирования, так и с помощью определения sIgE в сыворотке крови.

11. При наличии жалоб на сезонные респираторные/глазные симптомы в весенний период, подозрении на наличие сенсibilизации к пыльце деревьев семейства березовых порядка Букоцветные у пациентов, проживающих в средней полосе РФ, рекомендуется исследовать чувствительность только к аллергену пыльцы березы; при выявлении факторов экспосомального воздействия дополнительно следует исключить сенсibilизацию к аллергенам кошки и/или собаки, клещам домашней пыли, плесени *Alternaria alternata* - в соответствии с разработанным персонифицированным диагностическим алгоритмом.

12. При наличии жалоб на сезонные проявления аллергии в летний период (июнь – июль), подозрении на наличие сенсibilизации к пыльцевым аллергенам злаковых трав подсемейства Мятликовые у пациентов, проживающих в средней полосе РФ, рекомендуется исследовать чувствительность к тимофеевке или еже сборной; при выявлении факторов экспосомального воздействия дополнительно следует исключить сенсibilизацию к аллергенам кошки и/или собаки, клещам домашней пыли, плесневому грибку *Alternaria alternata* - в соответствии с разработанным персонифицированным диагностическим алгоритмом.

13. При наличии жалоб на сезонные проявления аллергии в летний период (июль - август) для оценки сенсibilизации к пыльцевым аллергенам сорных трав у пациентов, проживающих в средней полосе РФ, достаточно провести диагностику с цельным экстрактом пыльцы полыни; при выявлении факторов экспосомального воздействия дополнительно следует исключить сенсibilизацию к аллергенам кошки и/или собаки, клещам домашней пыли, плесени *Alternaria alternata* - в соответствии с разработанным персонифицированным диагностическим алгоритмом.

14. При наличии жалоб на кожные/гастроинтестинальные симптомы, подозрении на наличие ПА, для выявления причинно-значимого аллергена необходимо начинать диагностику с ведения пищевого дневника/элиминационной диагностической диеты. Если аллерген не выявлен, определять сенсibilизацию к какому-либо из 8 (коровье молоко, яйцо, соя, рыба, морепродукты, пшеница, орехи, арахис) наиболее распространенных или других пищевых аллергенов в зависимости от жалоб - в соответствии с разработанным персонифицированным диагностическим алгоритмом.

15. При наличии круглогодичных респираторных/глазных симптомов следует исследовать сенсibilизацию к эпидермальным аллергенам кошки и/или собаки, бытовым аллергенам. Кроме того, следует помнить и о вероятности сенсibilизации к аллергенам пыльцы березы, ежи сборной, тимофеевки и/или райграса, а также аллергенам пыльцы полыни.

16. Проведение удаленного мониторинга для объективной оценки тяжести проявления симптомов поллиноза, оценки эффективности АСИТ следует осуществлять с применением стандартизированных инструментов, с дополнительным учетом уровней концентрации пыльцы растений, что позволит своевременно скорректировать терапию, в том числе принять решение о необходимости продолжения курса АСИТ.

17. Для оценки индивидуальной вероятности развития симптома слезотечения при сезонной аллергии, для своевременной персонифицированной коррекции стратегии лечения следует использовать разработанную прогностическую модель, учитывающую уровень концентрации пыльцы березы, объем фармакотерапии, а также количество проведенных курсов АСИТ (рис. 12а).

18. В условиях ограниченного доступа к специалисту и отсутствия возможности визита в клинику следует использовать технологии дистанционного мониторинга для эффективного контроля за состоянием здоровья детей с астмой и аллергией.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Аллергия у детей. От теории - к практике / Л.С. Намазова-Баранова, Е.В. Антонова, И.А. Деев, Н.И. Ильина, А.Г. Ильин, **Ю.Г. Левина** и др. // – М.: ПедиатрЪ, 2011. – С. 166-199
2. Профилактическая педиатрия, руководство для врачей / Намазова-Баранова Л.С., Алтунин В.В., Альбицкий В.Ю., Асламазян Л.К., Ахмедуллина Д.И., Батырова З.К., Беляева И.А., Боровик Т.Э., Буслаева Г.Н., Бушуева Т.В., Вашакмадзе Н.Д., Винярская И.В., Вишнева Е.А., Галицкая М.Г., Геворкян А.К., Горелова Ж.Ю., Зоркин С.Н., Иванюшкин А.Я., Ивардава М.И., Ильин А.Г., **Левина Ю.Г.** и др. Москва. – 2012— 692 с.
3. Аллергология и иммунология : Практические рекомендации для педиатров / А. А. Алексеева, П. С. Аримова, Н. Г. Астафьева, А.А. Баранов, М.Р. Богомильский, Л.В. Ганковская, И.А. Деев, Е.А. Добрынина, Н.И. Ильина, В.Г. Калугина, И.В. Кондратенко, О.М. Курбачева, Ю.Г. Левина [и др.] ; Союз педиатров России. – Москва : Общество с ограниченной ответственностью Издательство "ПедиатрЪ", 2020. – 512 с.
4. Эпидемиология и профилактика аллергических болезней и бронхиальной астмы на современном этапе / Л. С. Намазова, Н. И. Вознесенская, Р. М. Торшхоева, К.Е. Эфендиева, **Ю.Г. Левина** // Вопросы современной педиатрии. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 66-71.*
5. Детская астма: ключевые принципы достижения контроля на современном этапе / Е. А. Вишнева, Л. С. Намазова-Баранова, А. А. Алексеева, К. Е. Эфендиева, **Ю. Г. Левина** [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2013. – Т. 10, № 4. – С. 60-72.*
6. Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., Эфендиева К.Е., **Левина Ю.Г.**, Вознесенская Н.И., Томилова А.Ю., Мурадова О.И., Селимзянова Л.Р.,

- Промыслова Е.А. / Современные принципы терапии аллергического ринита у детей // Педиатрическая фармакология - 2014. - Т.11. - № 1. - С. 6-14.*
7. Бронхиальная астма у детей. Достижение контроля и предотвращение обострений / Е. А. Вишнева, Л. С. Намазова-Баранова, А. А. Алексеева, Ю.Г. Левина [и др.] // Фарматека. – 2014. – № 1(274). – С. 33-39. *
8. Современные принципы терапии аллергического ринита у детей / Е. А. Вишнева, Л. С. Намазова-Баранова, А. А. Алексеева, К. Е. Эфендиева, **Ю. Г. Левина** [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2014. – Т. 11, № 1. – С. 6-14.*
9. Клинико-фармакологические особенности применения цетиризина в терапии аллергических болезней у детей / **Ю. Г. Левина**, Л. С. Намазова-Баранова, А. А. Алексеева [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2014. – Т. 11, № 3. – С. 20-26.*
10. **Левина Ю.Г.**, Алексеева А.А., Вишнёва Е.А., Эфендиева К.Е., Томилова А.Ю. Особенности наружной терапии атопического дерматита у детей: роль метилпреднизолона ацепоната // Педиатрическая фармакология - 2014 - Т.11. - № 5. - С. 52-58.*
11. Аллергенспецифическая иммунотерапия у детей с ринитом и риноконъюнктивитом - стандартизация подходов к оценке эффективности / Е. А. Вишнева, Л. С. Намазова-Баранова, А. А. Алексеева, К. Е. Эфендиева, **Ю. Г. Левина** [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Т. 12, № 2. – С. 173-179.*
12. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии / Л. С. Намазова-Баранова, А. А. Баранов, А. А. Кубанова, Н. И. Ильина, О. М. Курбачёва, Е. А. Вишнёва, Г. А. Новик, Ф. И. Петровский, С. Г. Макарова, Н. Н. Мурашкин, А. А. Алексеева, Л. Р. Селимзянова, **Ю. Г. Левина** [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 279-294.* (система цитирования Scopus).
13. Аллергенспецифическая иммунотерапия у детей: современное состояние вопроса / Е. А. Вишнева, Л. С. Намазова-Баранова, А. А. Алексеева, Л. Р. Селимзянова, **Ю. Г. Левина** [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2016. – Т. 13, № 4. – С. 404-408.*
14. Современные стратегии терапии персистирующей бронхиальной астмы у подростков / Е. А. Добрынина, Е. А. Вишнева, А. А. Алексеева, Л. Р. Селимзянова, **Ю. Г. Левина** [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2017. – Т. 14, № 5. – С. 386-391.*
15. Актуальная тактика ведения детей с бронхиальной астмой / Е. А. Вишнева, Л. С. Намазова-Баранова, А. А. Алексеева, Г.А. Новик, К.Е. Эфендиева, **Ю.Г. Левина** [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2017. – Т. 14, № 6. – С. 443-458.*
16. **Левина, Ю. Г.** Мнение аллерголога / Ю. Г. Левина // Педиатрическая фармакология. – 2017. – Т. 14, № 4. – С. 317-318.*
17. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у детей. Версия 2 / Ю. С. Александрович, Е. И. Алексеева, М. Д. Бакрадзе, А. А. Баранов, Т. Т. Батышева, Н. Д. Вашакмадзе, М. Г. Вершинина, Е. А. Вишнева, А. А. Глазырина, О. Б. Гордеева, Е. Ю. Дьяконова, Е. С. Жолобова, Д. В. Заболотский, Н. Н. Зверева, И. В. Зеленкова, Д. О. Иванов, Е. В. Кайтукова, Г. А. Каркашадзе, И. В. Коновалов, Д. С. Крючко, **Ю. Г. Левина** [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 187-212. *
18. Применение местных глюкокортикостероидов в лечении дерматитов у детей / **Ю. Г. Левина**, Л. С. Намазова-Баранова, К. Е. Эфендиева [и др.] // Вопросы

современной педиатрии. – 2019. – Т. 18, № 5. – С. 380-385.* (система цитирования Scopus).

19. Инновационные методы ведения пациентов с аллергией на кошек / Л. С. Намазова-Баранова, К. Е. Эфендиева, **Ю. Г. Левина** [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 316-324.* (система цитирования Scopus).

20. Особенности течения бронхиальной астмы и респираторной заболеваемости у детей в период пандемии COVID-19: результаты ретроспективного сравнительного наблюдательного исследования / **Ю. Г. Левина**, Л. С. Намазова-Баранова, Е. А. Вишнева [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2020. – Т. 75, № S5. – С. 455-464.* (система цитирования Scopus).

21. 7П-педиатрия - медицина развития и программирования здоровья / Л.С. Намазова-Баранова, А.А. Баранов, Е.А. Вишнева, А.А. Алексеева, В.Ю. Альбицкий, И.А. Беляева, В.А. Булгакова, Н.Д. Вашакмадзе, О.Б. Гордеева, И.В. Зеленкова, Е.В. Кайтукова, Г.А. Каркашадзе, Е.В. Комарова, **Ю.Г. Левина** [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2021. – Т. 76, № 6. – С. 622-634.* (система цитирования Scopus).

22. Современные принципы ведения детей с пищевой аллергией / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, Р. М. Хаитов, Н. И. Ильина, О. М. Курбачева, О. П. Ковтун, Г. А. Новик, С. Г. Макарова, Е. А. Вишнёва, Л. Р. Селимзянова, Д. С. Чемакина, А. А. Алексеева, **Ю. Г. Левина** [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 245-263.*

23. Атопический дерматит / Кубанов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Алексеева А.А., Амбарчян Э.Т., Артемьева С.И., Аршинский М.И., Астафьева Н.Г., Вишнева Е.А., Волнухин В.А., Данилычева И.В., Елисютина О.Г., Епишев Р.В., Жестков А.В., Жилова М.Б., Жукова О.В., Заславский Д.В., Знаменская Л.Ф., Карамова А.Э., Левина Ю.Г. [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2021. – Т. 18, № 3. – С. 44-92.*

24. Интегративный анализ эпидемиологического профиля клинико-лабораторных маркеров сенсibilизации у детей: результаты поперечного исследования / **Ю. Г. Левина**, Л. С. Намазова-Баранова, Е. А. Вишнева [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 118-133.*

25. Кобзева, Е. А. Заболеваемость COVID-19 у детей с астмой и аллергией / Е. А. Кобзева, **Ю. Г. Левина** // Педиатрическая фармакология. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 78-81.*

26. Идентификация распространенности пыльцевой и пищевой сенсibilизации у детей с различными вариантами атопического фенотипа (промежуточные результаты исследования) / **Ю. Г. Левина**, В. Г. Калугина, Л. С. Намазова-Баранова [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2022. – Т. 19, № 5. – С. 394-403.*

27. **Levina, Ju.** Effects of Smoking on the Prevalence of Allergic Disorders in Russian Adolescents: A Retrospective Cross-sectional Study / Ju. Levina, V. Zvonarev, L. Namazova-Baranova // Cureus. – 2019. – Vol. 11, No. 1. – P. 3912. (система цитирования ISI).

28. Impact of COVID-19 on Pediatric Asthma: Practice Adjustments and Disease Burden / Papadopoulos N.G., Custovic A., Deschildre A., Mathioudakis A.G., Phipatanakul W., Wong G., Xerapadaki P., Agache I., Bacharier L., Bonini M., Castro-Rodriguez J.A., Chen Z., Craig T., Ducharme F.M., El-Sayed Z.A., Feleszko W., Fiocchi A., Garcia-Marcos L.,

- Gern J.E., Goh A., **Levina J.** [et al.] // Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. – 2020. – Vol. 8, No. 8. – P. 2592-25993. (система цитирования WOS).
29. Childhood asthma outcomes during the COVID-19 pandemic: Findings from the PeARL multi-national cohort / Papadopoulos N.G., Mathioudakis A.G., Murray C., Херападаки P., Custovic A., Deschildre A., Phipatanakul W., Ratchataswan T., Wong G., Abou-Taam R., Agache I., Castro-Rodriguez J.A., Chen Z., Xu D., Cros P., Dubus J.C., El-Sayed Z.A., El-Owaidy R., Hossny E.M., Feleszko W., **Levina J.** // Allergy. – 2021. – Vol. 76, No. 6. – P. 1765-1775. (система цитирования WOS).
30. Исследование распространённости астмы в популяции подростков Российской Федерации / **Ю. Г. Левина**, Л. С. Намазова-Баранова, Л. М. Огородова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т. 10, № S1. – С. 502.*
31. Распространенность атопического дерматита среди подростков / Е. А. Вишнева, Л. С. Намазова-Баранова, Л. М. Огородова, И. А. Деев, Р. М. Торшхоева, **Ю. Г. Левина** [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т. 10, № S1. – С. 139.*
32. Распространенность аллергического ринита у подростков в России / А. Ю. Томилова, Л. С. Намазова-Баранова, Л. М. Огородова, Р. М. Торшхоева, И. А. Деев, Е. А. Вишнева, **Ю. Г. Левина** [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т. 10, № S1. – С. 876.*
33. Prevalence of allergic rhinitis in Russian adolescents/ Namazova-Baranova L., Torshkhoyeva R., Vishneva E., **Levina J.** [et al.] // European Respiratory journal. – 2011. – № 38, Suppl.55. – P. 4286. (система цитирования WOS).
34. Prevalence Of Asthma And Allergic Rhinitis In The Adolescents In Russian Federation / **Levina J.**, Namazova-Baranova L., Tomilova A., Ogorodova L., Deev I. // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2012. – Vol. 185. –NS. – P. A3355. (система цитирования WOS)
35. Investigation of asthma prevalence in the adolescents of Russian Federation / **Levina J.**, Namazova-Baranova L., Torshkhoyeva R.[et al.] // European Respiratory journal – 2011 – N38, Suppl.55 – P. 4285. (система цитирования WOS)
36. Incidence of cutaneous signs of atopy in teens in Russian Federation / E. Vishneva, L. Namazova-Baranova, A. Alekseeva, **Levina J.** [et al.] // Abstracts from 6th Europaediatrics Conference, Glasgow, 05 июня 2013 года. – Glasgow: European Paediatric Association (EPA/UNEPSA), 2013. – P. 64.
37. Spreading of allergic diseases in Russian adolescents / K. Efendieva, **J. Levina**, L. Namazova-Baranova [et al.] // Abstracts from 6th Europaediatrics Conference, Glasgow, 05 июня 2013 года. – Glasgow: European Paediatric Association (EPA/UNEPSA), 2013. – P. 65.
38. The opportunities of internet technology and telemedicine in interaction between doctor and patient / L. Namazova-Baranova, E. Vishneva, V. Smirnov, A. Alekseeva, E. Dobrynina, K. Efendiyeva, **J. Levina** [et al.] // Community, Diversity, Vitality, Vancouver, British Columbia, Canada, 17–22 августа 2016 года. – Vancouver, British Columbia, Canada: International Pediatric Association. Canadian Paediatric Society, 2016. – P. 57.
39. Exhaled nitric oxide level evaluation as an additory screening method for differential diagnosis asthma and other lung diseases in children / L. Namazova-Baranova, E. Vishneva, L. Selimzianova, Dobrynina E., Alekseeva A., Efendieva K., **Levina Y.** [et al.] // Archives of Disease in Childhood. – 2017. – Vol. 102, No. S2. – P. A164-A165. (система цитирования WOS)

40. Evaluation of severity of allergic rhinoconjunctivitis symptoms and sublingual immunotherapy (SLIT) efficacy in children / **J. Levina**, L. Namazova-Baranova, E. Vishneva [et al.] // *Allergy*. – 2018. – Vol. 73, No. S105. – P. 642-643. (система цитирования WOS)
41. GP5 The immunogenetics and risk factors of pollinosis among russian children. case-control study / **Ju. Levina**, L. S. Namazova-Baranova, K. V. Savostyanov [et al.] // *Archives of Disease in Childhood*. – 2019. – Vol. 104, No. S3. – P. 31.
42. The results of mobile technologies using for achieving and maintenance of asthma control in children / V. G. Kalugina, L. S. Namazova-Baranova, **J. G. Levina** [et al.] // *Allergy*. – 2021. – Vol. 76, No. S110. – P. 113. (система цитирования WOS)
43. The course of asthma in children during the COVID-19 pandemic / **J. Levina**, L. Namazova-Baranova, E. Vishneva [et al.] // *Allergy*. – 2021. – Vol. 76, No. S110. – P. 410.
44. Prevalence of smoking and alcohol consumption among Russian adolescents / **J. Levina**, L. S. Namazova-Baranova, K. Efendieva [et al.] // *Archives of Disease in Childhood*. – 2021. – Vol. 106, No. S2. – P. 192. – DOI 10.1136/archdischild-2021-europaediatrics.458.
45. Optimizing the sensitization diagnostics in children / **J. Levina**, L. Namazova-Baranova, E. Vishneva [et al.] // *Allergy*. – 2021. – Vol. 76, No. S110. – P. 413-414. (система цитирования WOS)
46. Prevalence of sensitization to PR-10 group proteins in patients with season allergic rhinoconjunctivitis without cross-reactive food allergy / **Yu. G. Levina**, E. A. Vishneva, K. E. Efendieva [et al.] // *Allergy*. – 2023. – Vol. 78, No. S111. – P. 575-576. (система цитирования WOS)
47. Prevalence of the sensitization to cat and dog allergen components in children with allergic diseases / **Yu. G. Levina**, K. E. Efendieva, E. A. Vishneva [et al.] // *Allergy*. – 2023. – Vol. 78, No. S111. – P. 570. (система цитирования WOS)
48. The prevalence of allergic pathology in schoolchildren in the Russian Federation / M. A. Soloshenko, E. A. Vishneva, K. E. Efendieva [et al.] // *Allergy*. – 2023. – Vol. 78, No. S111. – P. 573. (система цитирования WOS)
49. **Levina J.**, Namazova-Baranova L., Vishneva E., Soloshenko M, Alekseeva A., Efendieva K., Kalugina V., Volkov K. Risk factors for the development of allergic diseases in children. [Электронный ресурс]. Режим доступа: 20.06.2023

* – публикации в изданиях, входящих в перечень ВАК РФ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБ	аллергические болезни	ОШ	отношение шансов
АР	аллергический ринит	ПА	пищевая аллергия
АСИТ	аллерген-специфическая иммунотерапия	ПЦР	полимеразная цепная реакция
АтД	атопический дерматит	РКС	риноконъюнктивальный синдром
БА	бронхиальная астма	АИС	информационный критерий Акаике
ВАШ	визуальная аналоговая шкала	ВАМСЕ	Проект: Barn/дети; Allergy/Asthma // Аллергия/Астма; Milieu/ окружающая среда, Stockholm/Стокгольм, Epidemiology/Эпидемиология
ВПС	врожденный порок сердца	COVID-19	COronaVirus Disease 2019 — коронавирусная инфекция 2019 г
ГК	глюкокортикоиды	IL	интерлейкин
ДИ	доверительный интервал	IgE	иммуноглобулин класса E

ДМЖП	дефект межжелудочковой перегородки	ILC2	врожденные лимфоидные клетки 2 типа
ДМПП	дефект межпредсердной перегородки	IL4RA	альфа-субъединица рецептора к IL4
ИГК	ингаляционные глюкокортикоиды	GA ² LEN	Global Allergy and Asthma European Network (Глобальная сеть по аллергии и астме в Европе)
ИКР	интерквартильный размах	sIgE	специфический IgE
КДБА	короткодействующие β 2-агонисты	Me	медиана
ОГК	оральные глюкокортикоиды	Th2	T-хелперы 2 типа
ОРИ	острая респираторная инфекция	TSLP	тимический стромальный лимфопоэтин