

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА» МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ШИРЯЕВА  
ДАРЬЯ МИХАЙЛОВНА

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОГО И ПРОГНОСТИЧЕСКОГО ЗНАЧЕНИЯ  
КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ПЫЛЬЦЫ АЛЛЕРГЕННЫХ  
РАСТЕНИЙ У ДЕТЕЙ С РАННИМ ВЕСЕННИМ ПОЛЛИНОЗОМ

14.01.08 – педиатрия

14.03.09 - Клиническая иммунология, аллергология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Минаева Наталия Витальевна

доктор медицинских наук, профессор

Корюкина Ирина Петровна

Пермь – 2018

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Список сокращений .....</b>	<b>4</b>
<b>Введение .....</b>	<b>5</b>
<b>ГЛАВА I. Обзор литературы .....</b>	<b>11</b>
1.1. Эпидемиологические особенности пыльцевой аллергии на современном этапе .....	11
1.2. Аэропалинологические исследования в системе медико-экологического мониторинга .....	12
1.3. Пыльца как аллерген.....	14
1.4. Патофизиология аллергического воспаления .....	18
1.5. Сенсibilизация к пыльцевым аллергенам и клинический ответ.....	19
1.6. Концентрация пыльцы и клинический ответ .....	20
1.7. Другие факторы, влияющие на развитие поллиноза.....	24
1.8. Использование современных методов анализа данных в медицине и аллергологии.....	25
<b>ГЛАВА II. Материалы и методы .....</b>	<b>26</b>
2.1. Объекты и объем исследования.....	26
2.2. Обследование пациентов.....	32
2.3. Другие методы обследования .....	34
2.4. Статистические методы.....	34
<b>ГЛАВА III. Ретроспективное описательно-аналитическое исследование случаев раннего весеннего поллиноза и данных пыльцевого мониторинга .....</b>	<b>36</b>
3.1. Анализ случаев раннего весеннего поллиноза.....	36
3.1.1. Динамика заболеваемости.....	36
3.1.2. Структура пыльцевой сенсibilизации у детей г. Перми и ПК... ..	39
3.2. Анализ данных пыльцевого мониторинга .....	41
3.3. Сопоставление данных аллергообследования и пыльцевого мониторинга.....	48
<b>ГЛАВА IV. Проспективное описательно-аналитическое исследование взаимосвязи выраженности симптомов поллиноза, количества пациентов в обострении и уровня медикаментозной нагрузки с концентрацией пыльцы .....</b>	<b>50</b>
4.1. Исследование основной группы (в сезоне пыления 2015 г).....	50
4.1.1 Характеристика пациентов .....	50

4.1.2. Анализ пыльцевой нагрузки .....	53
4.1.3. Динамика клинических симптомов в период обострения.....	55
4.1.4. Статистическое обоснование применения шкалы RTSS .....	60
4.1.5. Оценка взаимосвязей концентрации пыльцы с клиническими данными .....	62
4.1.6. Оценка взаимосвязей концентрации пыльцы с данными комплексного лечения .....	63
4.1.7. Оценка прогностической значимости выявленных взаимосвязей в регрессионном анализе.....	64
4.2. Оценка воспроизводимости полученных данных в последующем сезоне пыления 2016 г .....	67
4.2.1. Характеристика пациентов группы контроля .....	67
4.2.2. Анализ пыльцевой нагрузки в сезоне пыления 2016 г.....	70
4.2.3. Оценка взаимосвязей концентрации пыльцы с клиническими данными .....	72
4.2.4. Оценка взаимосвязей концентрации пыльцы с данными комплексного лечения .....	74
4.2.5. Оценка прогностической значимости выявленных взаимосвязей в регрессионном анализе.....	75
<b>ГЛАВА V. Построение и анализ математической модели вероятности появления симптомов сезонного риноконъюнктивита у группы пациентов с аллергией к пыльце березы .....</b>	<b>77</b>
5.1. Характеристика этапа исследования.....	77
5.2. Построение модели .....	78
5.3. Определение пороговых значений концентрации пыльцы березы .....	83
<b>Обсуждение .....</b>	<b>87</b>
<b>Выводы .....</b>	<b>95</b>
<b>Практические рекомендации.....</b>	<b>96</b>
<b>Перспективы дальнейшей разработки темы .....</b>	<b>96</b>
<b>Список литературы .....</b>	<b>97</b>

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

**АСИТ** – аллерген специфическая иммунотерапия

**ДИ** – доверительный интервал

**ОПП** – основной период пыления

**ОПП 98** – временные интервалы основного периода пыления, в течение которых содержание пыльцевых зерен в атмосфере составляло 98 % от суммарного годового количества пыльцевых зерен этого вида

**ОШ** – отношение шансов

**ПК** – Пермский край

**РФ** – Российская Федерация

**ПФО** – Приволжский федеральный округ

**RTSS** (rhinoconjunctivitis total symptom score) – шкала симптомов риноконъюнктивита

**dMS** (daily medication score) – шкала медикаментозной нагрузки

**AIC** – информационный критерий Акайке

**AUC (Area Under Curve)** – численный показатель площади под ROC-кривой (Receiver Operator Characteristic)

## ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы IgE - ассоциированной аллергии обусловлена ее широкой распространенностью и тенденцией к неуклонному росту. За последние 30 лет отмечается увеличение количества больных аллергической патологией, клинические проявления которой весьма разнообразны [2, 5, 12, 65, 120, 136]. Например, аллергический ринит и аллергический конъюнктивит в среднем в мире имеют распространенность 15 – 20%, среди детей - до 40%. По данным эпидемиологических исследований, заболеваемость аллергическим риноконъюнктивитом в среднем по России может достигать 12,7% - 24% [19, 24, 60, 65]. Существует мнение, что значительная доля детей имеет субклиническую сенсibilизацию, что в ближайшие десятилетия может привести к дальнейшему росту заболеваемости [88]. Согласно прогнозам, к 2020 году половина молодого населения планеты будет страдать от аллергического риноконъюнктивита [5].

Для большинства больных, в том числе и детей, характерно сочетание назальных и глазных симптомов [11, 20, 123, 157]. Признаки поражения глаз имеются более чем у 70% больных аллергическим ринитом [100]. Изолированный аллергический конъюнктивит встречается намного реже [26].

Одной из причин повсеместного увеличения числа аллергических заболеваний является воздействие неблагоприятных экологических факторов на состояние здоровья населения [38, 165]. На государственном уровне сформирована система медико-экологического мониторинга [73].

Известно, что состав естественного природного аэрозоля атмосферы многообразен и включает продукты испарения морских брызг, частицы почвы и растений, метеорной пыли, а также частицы спор, бактерий, пыльцы [21]. Пыльца растений является одной из наиболее частых причин сенсibilизации организма, а при развитии клинических проявлений поллиноза формируется сезонная форма аллергического ринита/риноконъюнктивита [5, 26]. Из всего многообразия растений, выделяющих пыльцу, лишь половина способна вызывать аллергические заболевания [11]. В Средней полосе России

первостепенная роль в этиологии поллинозов, вызванных древесными растениями, принадлежит берёзе повислой (*Betula pendula* Roth) [13].

Принято считать, что для развития симптомов поллиноза необходимо определенное количество пыльцевых зерен. В настоящее время не известно, существуют ли конкретные количественные характеристики пыльцы, отражающие формирование и тяжесть симптомов поллиноза. За рубежом в отдельных локальных исследованиях делались попытки определения пороговых концентраций пыльцы, но результаты работ были достаточно противоречивы [149, 155]. Существует мнение, что эти показатели могут иметь региональные особенности [11, 47]. Можно предположить, что пороговые уровни индивидуальны и могут зависеть от разных факторов. Установлено, что в целом выраженность симптомов имеет положительную корреляцию с уровнем пыльцевых зерен в атмосферном воздухе [128, 129]. В европейских странах, в некоторых городах России информация о содержании пыльцевых зерен аллергенных растений в атмосферном воздухе общедоступна и используется пациентами в качестве оценки риска обострения заболевания. Однако исследования последних лет показали, что концентрация пыльцы – важный, но далеко не единственный фактор, определяющий формирование клинического ответа при поллинозе. Не вызывает сомнений влияние климато-географических, экологических факторов на выраженность симптомов пыльцевой аллергии [22, 47, 82, 155]. В то же время, большой интерес для изучения представляют индивидуальные особенности пациента, от которых, вероятно, может зависеть формирование клинического ответа.

Для более полного и точного понимания особенностей развития клинических симптомов сезонного аллергического риноконъюнктивита и факторов, влияющих на них, очевидна необходимость дальнейших исследований, как в России, так и во всем мире. Определение количественных значений пыльцы, влияющих на развитие симптомов, позволит оптимизировать выбор сроков лечения и профилактики сезонной

аллергии. В России подобные работы не проводились. Не изучалась возможность применения количественных характеристик пыльцы как фактора, влияющего на реализацию клинических симптомов или как способа оценки динамики лечения. Изучение вклада индивидуальных характеристик пациента поможет дать целостное представление о течении заболевания и персонифицировать терапию.

Изложенные выше позиции послужили предпосылкой для формирования цели и задач настоящего исследования.

### **Цель исследования**

Провести количественную оценку влияния концентрации пыльцы аллергенных растений на формирование симптомов поллиноза у детей и оценить возможность ее использования для прогноза обострения, оценки эффективности терапии, изучения закономерностей развития болезни.

### **Задачи исследования**

1. Провести анализ динамики заболеваемости поллинозом у детей, сопоставить данные о пыльцевой сенсibilизации и результаты пыльцевого мониторинга.
2. Оценить взаимосвязь характера и выраженности симптомов поллиноза у детей, количества пациентов в обострении и уровня медикаментозной нагрузки с концентрацией пыльцы ранних весенних деревьев (березы, ольхи, лещины).
3. Описать вероятность появления симптомов поллиноза на пыльцу березы с помощью математической модели, на основе количественных характеристик пыльцы и других значимых факторов.
4. Определить пороговые уровни концентрации пыльцы березы, при которых возникают симптомы поллиноза у 25%, 50% и 75% чувствительных к данному аллергену пациентов.

## Научная новизна

1. На модели раннего весеннего поллиноза, связанного с пылением березы, ольхи и лещины в пределах одной географической территории – Пермского края, установлено, что для развития симптомов заболевания у детей концентрация пыльцы березы является значимым прогностическим признаком в течение всего периода их пыления. Уровни пыльцевых зерен ольхи имеют значение только для формирования первых клинических симптомов в начале сезона пыления у 20% - 25 % пациентов.
2. Впервые описана вероятность появления симптомов поллиноза у детей с помощью математической логит-модели. На основе математического моделирования впервые установлена закономерность формирования клинических симптомов поллиноза у детей, которая наряду с количеством пыльцы аллергенных растений связана с гендерными различиями, возрастом, отсроченным характером клинического ответа.
3. Предложена методика расчета точечных значений концентрации пыльцы березы, при которых развиваются симптомы у чувствительных к данному аллергену пациентов. Установлена зависимость пороговых для развития клинического ответа концентраций пыльцы от пола (у девочек выше). Показано, что применение АСИТ повышает пороговую концентрацию пыльцы.

## Теоретическая и практическая значимость

Установлены ограничения метода пыльцевого мониторинга в прогнозировании сроков начала очередного обострения аллергии. Показано, что у 20-25% чувствительных к пыльце березы, ольхи симптомы появляются на 1-8 дней раньше регистрации первых пыльцевых зерен.

Обоснована возможность оценки риска обострения по регистрации симптомов у референсной группы пациентов с поллинозом.

Знание особенностей формирования клинического ответа на пыльцу аллергенных растений позволит персонифицировать оценку риска



обострений. Построена логит–модель, которая может быть использована для выявления новых закономерностей развития поллиноза на пыльцу березы.

Представленный способ математического моделирования вероятности появления симптомов сезонного риноконъюнктивита использован для изучения особенностей формирования клинического ответа при поллинозе с учетом влияния различных факторов (возраст, пол и т.д.). Его применение позволило выявить гендерные различия чувствительности к пыльце.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Для прогнозирования развития симптомов раннего весеннего поллиноза определяющей является концентрация пыльцы березы. Пыльца ольхи, лещины не имеет прогностической значимости в виду низких концентраций в атмосферном воздухе. Уровень содержания пыльцевых зерен ольхи имеет значение для появления первых симптомов в начале сезона пыления.
2. Формирование симптомов поллиноза у детей имеет гендерные и возрастные особенности, отсроченный по отношению к контакту с пыльцой характер клинического ответа.
3. Пороговые для развития симптомов поллиноза значения концентрации пыльцы березы у девочек выше, чем у мальчиков; у пациентов с АСИТ выше, чем без АСИТ.

### **Апробация и внедрение результатов работы в практику**

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на XVIII Съезде педиатров с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2017), на научно-практической конференции с международным участием молодых ученых «Молодая наука – практическому здравоохранению» (Пермь, 2017), на XIV Всероссийской палинологической конференции, посвященной памяти В.П. Гричука (Москва, 2017), на научно-практической конференции «Современные проблемы математики и ее прикладные аспекты – 2013» (Пермь), на 7, 8 и 9 научных

конференциях молодых ученых кафедры педиатрии ФДПО, посвященных памяти проф. В.Н. Каплина (Пермь, 2016, 2017, 2018 гг).

Результаты диссертационного исследования используются в Городской детской клинической поликлинике №5 г. Перми.

Полученные данные применяются в образовательном процессе кафедры педиатрии ФДПО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера.

### **Публикации**

По материалам диссертационного исследования опубликовано 13 работ, в том числе 5 в изданиях, рекомендованных ВАК Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертационных исследований.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 114 страницах машинописного текста и состоит из введения, пяти глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций. Работа содержит 28 рисунков, 23 таблицы, 2 клинических примера. Библиографический список содержит 166 источников, из них 80 отечественных авторов и 86 зарубежных авторов.

# ГЛАВА I

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Эпидемиологические особенности пыльцевой аллергии на современном этапе

Прогрессирующий рост аллергических заболеваний представляет собой актуальную медико-социальную проблему современного человечества. В последние десятилетия повсеместно отмечается увеличение количества больных с аллергопатологией, в том числе, и пыльцевой аллергией [17, 65, 136]. Результаты многолетних наблюдений в Германии и Швеции показали, что распространенность аллергических заболеваний удваивается каждые 10 лет [5]. Ежегодно гиперчувствительность к пыльце развивается впервые у 3–4% населения земного шара [62]. По разным сведениям, от 10 до 15% человечества страдает поллинозом [146]. В европейских странах распространенность пыльцевой аллергии превышает 30-40%, в российских регионах колеблется в пределах от 12,7 до 24-38% [5, 17, 104, 119]. В РФ наивысшая заболеваемость поллинозом отмечается в Северо-Кавказском и Приволжских регионах, в Краснодарском и Ставропольском краях, на Урале и в Сибири, где сезонный ринит составляет до 80% всех аллергических болезней [5]. В Саратовской области за последние три десятилетия число больных поллинозом с сенсibilизацией к пыльце березы выросло в 4 раза [53].

Среди детей заболеваемость может достигать 40%. [14]. Чаще болеют мальчики. Наиболее низкая распространенность аллергического ринита отмечается в возрастной группе до пяти лет, подъем заболеваемости наблюдается в раннем школьном возрасте [4]. Однако, по данным Л. К. Вачуговой (2013), К.В. Малыгиной (2010) сенсibilизация к пыльце растений - распространенная причина развития аллергического ринита у детей дошкольного возраста, в том числе и среди детей 3-4 лет. При увеличении продолжительности (стажа) заболевания характерно расширение спектра

сенсibilизации, развитие более тяжелой симптоматики, у части больных - развитие бронхиальной астмы [5].

Существует мнение, что статистические данные о заболеваемости аллергическим ринитом (поллинозом) не отражают истинной распространенности этой патологии, так как не учитывают огромное количество лиц (по некоторым сведениям до 50%), никогда не обращавшихся за медицинской помощью [15, 17, 26, 52].

## **1.2. Аэропалинологические исследования в системе медико-экологического мониторинга**

В современном мире активно изучаются многие процессы и явления, имеющие отношение к здоровью населения и среды его обитания. На государственном уровне сформирована система медико-экологического мониторинга [73]. Отдельное место в ней занимает изучение закономерностей производства и распространения пыльцы аллергенных растений, анализ любых внешних и внутренних факторов, способных изменять процессы в системе «пыльца – человек – аллергическое заболевание» позитивным или негативным образом [155]. Пыльца растений в качестве фонового компонента атмосферного аэрозоля встречается в атмосферном воздухе практически всех климатических зон [10, 21]. Именно способность вызывать аллергические заболевания обусловила ее особое значение для человека и привела к возникновению новой области знаний – аэропалинологии, на стыке биологии, медицины, геологии и метеорологии [155]. Задачами аэропалинологических исследований являются определение качественного и количественного состава пыльцевого дождя, особенностей сезонной динамики и суточной ритмики пыления наиболее аллергенных растений; составление календарей пыления; разработка прогнозов пыления, планирования и реализации профилактических мероприятий [38, 68].

Предпосылкой для организации системы планового пыльцевого мониторинга во второй половине 20 века стал существенный рост

распространенности пыльцевой аллергии [38, 133]. К этому времени была накоплена информация о наиболее аллергенных растениях, основных характеристиках их пыльцы [11]. Часть из них распространена по всему миру (некоторые злаки), другие имеют ограниченный географический ареал, например, березы [150]. Стало очевидным, что поллинозы имеют четко выраженный региональный характер, пыльцевые компоненты атмосферного аэрозоля в зоне умеренного климата и тропических районов имеют резкие отличия и по видовому составу, и по срокам поступления в атмосферу [141].

В Европе постоянное наблюдение за выделением аллергенной пыльцы ведется в течение нескольких десятилетий [38, 155]. Постоянными пользователями этой информации стали не только ботаники, метеорологи и экологи, но и аллергологи, а также пациенты, страдающие поллинозом. В России программа пыльцевого мониторинга действует лишь в последние 10–15 лет и охватывает небольшое число крупных городов [38, 46, 47, 54, 56]. В Перми аэропалеонтологические наблюдения проводятся с 2008 г. с помощью ловушки Дюрама, с 2010 г. – ловушкой Буркарда [49]. Принцип действия волюметрического пыльцеуловителя Буркарда основан на принудительной подаче известного объема воздуха. Концентрация представлена в виде количества пыльцевых зерен в кубическом метре воздуха в сутки (п.з./м<sup>3</sup>). Использование ловушки Буркарда дает возможность сопоставлять результаты мониторинга с данными европейских исследователей. Группой ученых г. Перми разработан региональный календарь пыления [42]. В настоящее время данные мониторинга аллергенной пыльцы используются врачами и пациентами в качестве способа оценки риска обострения поллиноза [50, 56]. Регулярная доступная информация о пыльцевом составе атмосферного воздуха позволяет планировать лечение, корректировать профилактические мероприятия и образ жизни.

### 1.3. Пыльца как аллерген

Пыльца, попадая в организм человека, может вызывать формирование аллергического воспаления [1, 113]. Пыльцевое зерно содержит от 3 до 17 различных водорастворимых белков или гликопротеинов (антигенов) с молекулярной массой от 10 до 70 килодальтон (кДа), они сосредоточены главным образом в спородерме, электронно-плотных участках цитоплазмы (митохондриях, рибосомах), а также рядом с крахмальными гранулами [76]. Антигены пыльцы обладают ферментативной активностью, которая влияет на превращение аллергена в организме и повышает его аллергенный потенциал. Таким образом, сами аллергенные молекулы имеют дополнительную физиологическую и биохимическую активность, приводящую к образованию специфических IgE [53].

По способности вызывать иммунный ответ аллергены классифицируют на главные (мажорные, основные), малые (минорные) и промежуточные [76]. Мажорные аллергены – доминантные антигенные детерминанты, содержащиеся в большом количестве, более крупные по размеру и более иммуногенные, вызывающие иммунологический ответ более чем у половины пациентов и связывающие более половины IgE-антител у чувствительных к этому аллергену больных [9]. Минорные аллергены меньше по размеру и количеству, обладают меньшей иммуногенностью. Белковые структуры обладают достаточно высокой гомологичностью, из-за чего возможно проявление значительного иммуногенного сходства и перекрестной иммунологической реактивности [12, 59, 66, 110, 143, 154]. Например, главным мажорным аллергеном пыльцы березы с самым большим вкладом в развитие аллергической реакции, является гликопротеин Bet v1 с молекулярной массой 17 кДа, входящий в суперсемейство PR-10 (Superfamily of pathogenesis-related proteins) [86, 140, 142, 143]. Белки PR-10 содержатся в пыльце деревьев (береза, ольха, лещина, дуб) и в других продуктах растительного происхождения (яблоко, морковь, персик, сельдерей, арахис,

сося, киви) [89, 93, 125]. Употребление этих продуктов может приводить к развитию орального аллергического синдрома [64, 89, 142, 143, 154]. В то же время белки PR-группы термолабильны, легко разрушаются при термической обработке и под воздействием соляной кислоты, вследствие чего редко вызывают тяжелые аллергические реакции. Существует мнение, что содержание PR-белков больше в растениях, произрастающих в условиях стресса (например, экологическое неблагополучие, повышенная влажность) [30]. Следовательно, можно предположить, что лица, проживающие в экологически неблагополучных районах, больше подвержены развитию сенсibilизации [1, 38]. Это подтверждается данными эпидемиологических исследований [160]. Среди сельских жителей заболеваемость поллинозом ниже, чем у горожан [11].

Еще один аллерген березы Bet v 2 (профилин) может вызывать перекрестную реактивность между рядом неродственных растений (береза, ольха, тополь, клен, дуб, оливковое дерево, вяз, платан, конский каштан) [12, 43, 84]. Между тем его специфическая активность не превышает 5% и не влияет на структуру заболевания поллинозом [13].

В настоящее время активно изучается клиническая и иммунологическая значимость минорных аллергенов березы Bet v 4, Bet v 5 и Bet v 6 [43, 64, 84].

Несмотря на то, что в развитии 90% аллергических реакций на пыльцу виновным аллергеном является Bet v1, у некоторых пациентов именно малые аллергены показывают большую активность, чем главные [11].

Исследования последних лет показали, что не только пыльцевые аллергены могут вызывать сенсibilизацию у предрасположенных лиц, но и другие небелковые субстанции, полученные из пыльцы, например, аденозин, «липидные медиаторы, ассоциированные с пыльцой» (PALMS) и неспецифические липиды-переносчики белков (LTPs) и [122, 137, 140, 163].

Таким образом, отдельные белки и непротеиновые субстанции, входящие в состав пыльцы, по-разному влияют на развитие сенсibilизации

и на клинические проявления заболевания. Люди, не склонные к аллергическим реакциям, даже при длительном контакте с большими количествами пыльцы не сенсибилизируются к ней. Пациенты с отягощенной наследственностью, атопической конституцией, могут достаточно быстро приобретать гиперчувствительность к пыльце даже при коротком времени экспозиции и малых ее количествах. По мнению М. Kulig (2000), поллиноз у генетически предрасположенных лиц может дебютировать не ранее, чем через два сезона пыления причинно-значимых аллергенов.

В некоторых случаях под влиянием каких-либо дополнительных провоцирующих факторов (курение, неблагоприятная экологическая обстановка, нерациональное питание, стресс и т.д.) возможно формирование пыльцевой аллергии и у ранее нечувствительных пациентов [29, 65].

Поллиноз может развиваться в любом возрасте, но, как правило, возникает у молодых людей [31, 40]. Пик заболеваемости приходится на возраст от 18 до 25 лет. Дети до трехлетнего возраста редко страдают пыльцевой аллергией, однако, у 5,8% детей дебют поллиноза происходит уже в возрасте 2-х лет [14]. По данным К.В. Малыгиной (2010), средний возраст манифестации заболевания у детей Пермского региона составляет  $4,4 \pm 0,54$  года. Вероятно, в регионах с наиболее продолжительными сезонами пыления, характерны и более ранние сроки появления симптомов у пациентов. Обобщение локальных данных (на разных территориях проживания пациентов) о возрасте манифестации пыльцевой аллергии может позволить более конкретно ответить на данный вопрос.

Для клиники поллиноза характерна четкая сезонность симптомов и их обратное развитие после окончания пыления причинно-значимых аллергенных растений. Вместе с тем, при употреблении фруктов, овощей, орехов, использовании косметики с аллергенными растительными компонентами, фитопрепаратов, могут быть и внесезонные проявления пыльцевой аллергии [72, 82, 89].



Аллергический ринит является наиболее частым проявлением поллиноза (95-98%), более чем в 90% случаев он сочетается с аллергическим поражением глаз [2, 113]. Изолированный конъюнктивит встречается намного реже и характерен для первых лет болезни [79]. По мере увеличения стажа заболевания часто присоединяются симптомы со стороны дыхательных путей. У части больных аллергический ринит может трансформироваться в бронхиальную астму [128, 156]. В редких случаях (4%) бронхиальная астма бывает единственным симптомом поллиноза, при этом характерно ее тяжелое течение [53]. По мнению других исследователей, больные пылевой бронхиальной астмой находятся в гораздо более выгодном положении, чем пациенты с бытовой сенсibilизацией и круглогодичными симптомами [11]. Кроме того, допускается существование редких клинических вариантов поллиноза, например, алергодерматозов (атопический дерматит, отек Квинке, крапивница, контактный дерматит), поражений желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота), мочеполовой (вульвит, цистит и др.), сердечно-сосудистой (пылевой аллергический миокардит) и нервных систем (поражения зрительного нерва синдром Меньера, сезонная мигрень, арахноэнцефалит, пылевая эпилепсия) [11, 31, 89]. Однако, связь перечисленных форм с пылевой аллергией трудно доказуема и требует тщательной дифференциальной диагностики.

При поллинозе с увеличением стажа заболевания характерно утяжеление клинической симптоматики и расширение спектра сенсibilизации.

Таким образом, клинические проявления поллиноза разнообразны, аллергическое воспаление может поражать не только верхние и нижние дыхательные пути, зрительный тракт, но и другие органы и системы. Кроме того, для пылевой аллергии характерно постепенное утяжеление симптоматики и удлинение сезона клинических проявлений вследствие расширения спектра сенсibilизации. Самоизлечение поллиноза, как правило, не наступает [62].

#### **1.4. Патопфизиология аллергического воспаления**

В патопфизиологии аллергического воспаления реактинового типа различают раннюю и позднюю фазы [4, 57, 65]. Во время ранней фазы аллергической реакции происходит интенсивная экссудация плазмы – выход через стенки сосудов в межклеточное пространство жидкости, содержащей белки, а также значительное количество биологически активных веществ. Именно с экссудацией плазмы связаны такие симптомы, как ринорея и заложенность носа. В результате вызванного гистамином раздражения нервных окончаний, расположенных в межэпителиальных соединениях, развиваются зуд, слезотечение и чихание [4, 5]. Вместе с тем, появление глазных симптомов может быть вызвано не только непосредственно IgE-зависимой реакцией на аллерген, но и риноконъюнктивальным рефлексом [130, 131].

Через несколько часов после разрешения ранней фазы, даже без повторного контакта с аллергеном развивается поздняя (отсроченная) фаза аллергического ответа. Ее выраженность сильно варьирует и не коррелирует с интенсивностью ранней фазы. Во время поздней фазы аллергической реакции происходит вторичное повышение содержания провоспалительных медиаторов, увеличение количества эозинофилов и базофилов, Th2-клеток в собственном слое слизистой оболочки, что негативно влияет на общую реактивность слизистой оболочки носа [4, 57, 65].

У больных любой формой аллергического риноконъюнктивита, даже в отсутствие повторных воздействий аллергена, в силу ряда причин сохраняется минимальное персистирующее воспаление, приводящее, в свою очередь, к формированию неспецифической гиперреактивности слизистой оболочки носа [78]. Неспецифическая гиперреактивность выражается в повышенной чувствительности к разнообразным раздражающим воздействиям (воздушные поллютанты, резкие запахи, табачный дым и т.д.) [5, 57].

Описан феномен, получивший название «праймирующий эффект», который заключается в том, что под воздействием аллергена слизистая оболочка и конъюнктива становятся более чувствительными

при последующих контактах с аллергенными частицами [103, 121]. В результате для появления симптомов аллергического риноконъюнктивита достаточно воздействия существенно более низких концентраций аллергена. Этим объясняется и тот факт, что пациенты, имеющие гиперчувствительность к пыльце деревьев и луговых трав, после окончания сезона пыления реагируют выраженными симптомами даже на минимальное количество пылевых зерен в воздухе [5]. В связи с праймирующим эффектом низких концентраций пылевых аллергенов, персистенцией воспаления слизистой носа, воздействием воздушных поллютантов клинические проявления сезонного ринита не всегда точно соответствуют сезону полликации [78].

### **1.5. Сенсibilизация к пылевым аллергенам и клинический ответ**

В патогенезе аллергического заболевания, в том числе поллиноза, выделяют три стадии: иммунологическую, патохимическую и патофизиологическую. В иммунологическую стадию при первом контакте с аллергеном происходит выработка специфических IgE. Таким образом происходит формирование иммунологического ответа или сенсibilизации. В патохимическую стадию при повторном попадании аллергена в сенсibilизированный организм образуются и выделяются медиаторы аллергического воспаления. Вследствие повреждающего действия медиаторов на ткани организма появляется клиническая симптоматика в виде зуда, гиперемии, насморка, удушья и т.д. (патофизиологическая стадия) [74, 77].

Для определения наличия и степени выраженности сенсibilизации используют методы кожного тестирования (кожные скарификационные пробы или прик-тесты с аллергенами) и/или серологическую диагностику (определение уровня специфических иммуноглобулинов класса E в сыворотке крови). Можно предположить, что, чем выше сенсibilизация, тем более выражен клинический ответ. Однако тяжесть симптомов может не совпадать со степенью сенсibilизации. В некоторых случаях, несмотря на

слабую степень сенсibilизации по результатам обследования, у пациента могут наблюдаться тяжелые клинические проявления поллиноза. И, наоборот, при выраженной сенсibilизации клинические симптомы могут отсутствовать вовсе [30, 69]. Следует помнить, что результаты кожных проб в зависимости от ряда причин могут быть как ложноположительными так и ложноотрицательными [6, 57].

Манифестации клинически выраженной аллергии может предшествовать латентная сенсibilизация [25, 51].

Ранее считалось, что при развитии атопических заболеваний непременно повышается уровень IgE в крови, то есть развивается системный иммунный ответ [117]. Исследования последних лет доказали возможность формирования локального аллергического воспаления при контакте с антигеном, причем локальная сенсibilизация может обнаруживаться при полном отсутствии IgE в сыворотке [33, 82]. Феномен локальной продукции иммуноглобулинов E обозначается термином «энтопия» [48, 81, 148, 127].

Выводы о наличии сенсibilизации или развитии заболевания должны строиться на совокупности данных о клинических симптомах и результатах аллергологического обследования.

Таким образом, сенсibilизация организма не всегда сопровождается развитием клинических симптомов. Связь между иммунным ответом и развитием заболевания не так очевидна, как можно ожидать. Проблема латентной сенсibilизации в настоящее время активно изучается.

### **1.6. Концентрация пыльцы и клинический ответ**

В Норвегии в 1939-1941 гг было проведено одно из первых исследований, позволившее связать обострение аллергических заболеваний с концентрацией пыльцы. С помощью вакуумной споровой ловушки было установлено, что в мае и в начале июня преобладает пыльца березы, а в конце июня и в июле – пыльца злаковых трав [21]. Было обнаружено, что период обострения сенной лихорадки у чувствительных пациентов

совпадает с пиком концентрации пыльцевых зерен березы и трав. С тех пор активное развитие аэриобиологических исследований дало возможность по мониторингу количества пыльцы прогнозировать сроки обострения и изучать особенности пыления, как фактора, способного оказывать влияние на формирование сенсibilизации и /или выраженность отдельных клинических симптомов. В Европе плановые непрерывные аэропалеонтологические наблюдения проводятся в течение нескольких десятилетий [155]. В России программа постоянного пыльцевого мониторинга действует лишь в последние 10-15 лет и охватывает небольшое число крупных городов [56].

Для средней полосы России характерны три основных периода пыления: апрель-май (пыление ранних весенних деревьев); июнь-июль (период луговых и злаковых трав), август-сентябрь (период сорных трав) [11].

Существует мнение, что у высоко сенсibilизированных пациентов симптомы появляются и при незначительном содержании пыльцы в атмосферном воздухе. Однако острота клинических проявлений не всегда имеет положительную взаимосвязь с количеством полученного аллергена [30].

Нет единых критериев минимального уровня концентрации пыльцевых зерен, способного вызывать аллергическую симптоматику, так как ответ пациентов весьма индивидуален. Тем не менее, в отдельных локальных исследованиях было установлено, что при концентрации более 30 пыльцевых зерен березы в кубическом метре воздуха (п.з./м<sup>3</sup>) в сутки могут появляться первые симптомы у отдельных пациентов, а при значении больше 80 п.з./м<sup>3</sup> уже 90% страдающих поллинозом имеют клинические проявления [155]. Была установлена взаимосвязь между нарастанием концентрации пыльцевых зерен березы и сезонной манифестацией раннего весеннего поллиноза [42].

Есть предположения, что для развития симптомов на разных уровнях поражения существуют свои пороговые значения концентрации. Например, явления ринита и конъюнктивита развиваются при меньшем содержании аллергенной пыльцы в атмосферном воздухе, тогда как легочные симптомы – при более высоких концентрациях. Также, существует мнение, что при

аллергическом риноконъюнктивите глазные симптомы выражены меньше, и для того чтобы они стали преобладающими, необходимы большие дозы аллергена или более высокая степень сенсибилизации [5]. По данным S. Sakmak с соавт. (2002), концентрация пыльцевых зерен амброзии  $72 \text{ п.з./м}^3$  ассоциирована с увеличением на 10% числа обращений за медицинской помощью из-за глазных симптомов среди детей. В исследовании Н.И. Ильиной (2014) отмечена корреляция дебюта бронхиальной астмы у пациентов Московского региона в дни, когда содержание пыльцевых зерен в атмосферном воздухе превышало  $20000 \text{ п.з./м}^3$ . С другой стороны, в работе С.Т. Dellavalle с соавт. (2012) показано, что воздействие пыльцевых зерен сорняков в концентрации менее  $10 \text{ п.з./м}^3$  тоже может вызывать астматические симптомы.

Среди травянистых растений наиболее сильными аллергенными свойствами обладает пыльца амброзии. Амброзия – травянистый однолетник и один из самых известных сорняков, широко распространенный в южных регионах России, в странах Европы и Америки. Сенсибилизация к ее пыльце – одна из ведущих причин формирования поллиноза во многих странах [11]. В связи с этим, многие европейские исследователи уделяют изучению аллергенных свойств пыльцы амброзии особое внимание. Установлено, что для проявления заболевания в среднем нужно около 40–50 зерен пыльцы амброзии, но иногда достаточно и 4-5 зерен, попавших на слизистую носоглотки или конъюнктиву глаз [21], такая низкая концентрация пыльцы как  $6\text{--}9 \text{ п.з./м}^3$  может вызывать симптомы со стороны нижних отделов респираторного тракта [108, 114]. Другие данные приводит Н. Kiotseridis с соавт. (2013) указывая, что при концентрации пыльцы амброзии до  $30 \text{ п.з./м}^3$  могут появляться симптомы легкой степени тяжести, в пределах  $30\text{--}80 \text{ п.з./м}^3$  – симптомы средней степени тяжести, более  $80 \text{ п.з./м}^3$  – тяжелые симптомы. При более высоких значениях этого показателя дальнейшего нарастания тяжести не происходит [97]. Описаны межсезонные различия тяжести назальных симптомов; типичны вариации по будням и в выходной день, в

связи с различным характером дневной активности участников исследования [96]. Тяжесть аллергических реакций при одних и тех же значениях концентрации пыльцы в воздухе может варьировать в разных регионах, что требует изучения ее закономерностей в популяциях [92].

В работе L.A. De Weger с соавт. (2011) на примере березы было показано, что во второй половине сезона пыления при сопоставимых с начальными концентрациях пыльцы тяжесть симптомов уменьшалась. Это не могло быть объяснено ни употреблением лекарственных препаратов, ни сопутствующей сенсibilизацией к другим аллергенам. Возможно, длительная экспозиция высоких концентраций пыльцы приводит к уменьшению выраженности аллергического воспаления, оказывая подобный механизму успешной аллергенспецифической иммунотерапии биологический эффект. Между тем, в других исследованиях никакой разницы в тяжести симптомов между ранним и поздним сезонами цветения не обнаружено [135].

Вариабельность симптомов в разные годы при сходной концентрации пылевых зерен, возможно, связана с межсезонными различиями содержания мажорного аллергена [94, 91]. Последние достижения в молекулярной биологии показали, что содержание аллергенов в пыльце различно и зависит от факторов окружающей среды и ботанических факторов [22, 38, 142, 82]. С учетом данного факта, высказывается мнение об отсутствии безусловной целесообразности в оценке ее влияния на симптомы поллиноза [101].

Таким образом, анализ зависимости клинических симптомов от количественных и других характеристик пыльцы дает неоднозначные результаты и остается актуальным вопросом аллергологии, аэробиологии, экологии.

### **1.7. Другие факторы, влияющие на развитие поллиноза**

Известно, что развитие поллиноза характерно для людей с генетической предрасположенностью к аллергии [23, 30, 161]. Однако пыльцевая сенсibilизация формируется не всегда и не у всех предрасположенных к ней лиц. Существуют некие внешние стимулы, которые могут повлиять на реализацию заболевания. Показана роль внешних факторов среды в изменении экспрессии определенных генов, что может изменить направленность ответа, спровоцировать развитие болезни. Последствия для здоровья индивида могут быть самыми разнообразными [34].

Качественный состав пыльцы и ее количественные характеристики давно интересуют исследователей в связи с развитием поллиноза. Меньше изучены экологические аспекты проблемы. Например, высокие уровни CO<sub>2</sub> в атмосфере городов приводят к повышению интенсивности пыления [85, 87, 166]. Глобальное потепление может увеличить пыльцевую продуктивность аллергенных растений [75, 106, 107, 109, 165]. Описан феномен грозовой бронхиальной астмы, связанный с разрушением пыльцевых зерен во время грозы под действием высокой влажности и осмотического шока, что приводит к высвобождению респираторных фрагментов антигена с повышенной аллергенной активностью [105].

Установлено, что увеличение в воздухе концентрации вредных веществ, например формальдегида, ассоциировано с ростом числа обращений по поводу аллергии в детские поликлиники [8].

Многофакторный характер развития симптомов поллиноза сегодня не вызывает сомнений. Для получения полного представления о причинах, механизмах и закономерностях всех составляющих этого процесса необходимо продолжить исследования по изучению роли отдельных факторов, чтобы получить возможность оценить их в совокупности.



## **1.8. Использование современных методов анализа данных в медицине и аллергологии**

В настоящее время существует множество современных способов анализа медицинских данных, активно применяются методы математического моделирования, нейросетевые технологии. Одним из самых актуальных направлений в медицинских научных исследованиях является математическое моделирование механизмов возникновения и течения болезней [55]. С помощью численного моделирования возможно изучение практически всех органов и систем человеческого организма, различных физиологических и патологических процессов. Способы создания математических моделей чрезвычайно разнообразны и могут быть основаны на законах механики деформируемого твердого тела (модели кожи, костей и т.д.), гидродинамики (функционирование органов пищеварения и дыхания), диффузии, теплопроводности (тромбообразование, функционирование желудка) и т.д. [16]. Построенные модели позволяют анализировать вклад различных факторов в развитие того или иного заболевания, оценивать их прогностическую значимость, выявлять новые закономерности течения болезней [35]. Нейросетевые технологии способны не только выявлять закономерности, прогнозировать развитие заболевания, но и оптимизировать воздействие с целью получения нужного эффекта (лечение больного), проводить диагностику состояния здоровья пациента без инвазивных методов [80].

Безусловно, для дальнейшего успешного изучения процессов формирования и течения заболеваний необходимо тесное взаимодействие математиков, биологов и медиков [16].

## Глава II

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

#### 2.1. Объекты и объем исследования

Исследование выполнено в 2014 - 2017 годах на кафедре педиатрии ФДПО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера.

Работа проводилась в несколько этапов и включала в себя ретроспективную описательно-аналитическую часть и проспективное исследование клинических симптомов в группе пациентов с ранним весенним поллинозом во взаимосвязи с данными пыльцевого мониторинга (рис.1).

На этапе ретроспективного описательно-аналитического исследования проводилось изучение динамики заболеваемости аллергическим ринитом (поллинозом) и особенностей сенсibilизации детей г. Перми и Пермского края.

Динамика общей заболеваемости (относительный показатель зарегистрированных больных всего или prevalence) и первичной заболеваемости изучалась у детей Пермского края в возрастной группе от 0 до 14 лет за 2005 – 2015 гг. и у подростков 15-17 лет за 2012 – 2015 гг. по данным ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России о наиболее распространенной клинической форме поллиноза – аллергическому риниту (поллинозу) [27]. Для сравнения использованы сведения по общей и первичной заболеваемости аллергическим ринитом (поллинозом) в Российской Федерации и Приволжском федеральном округе.

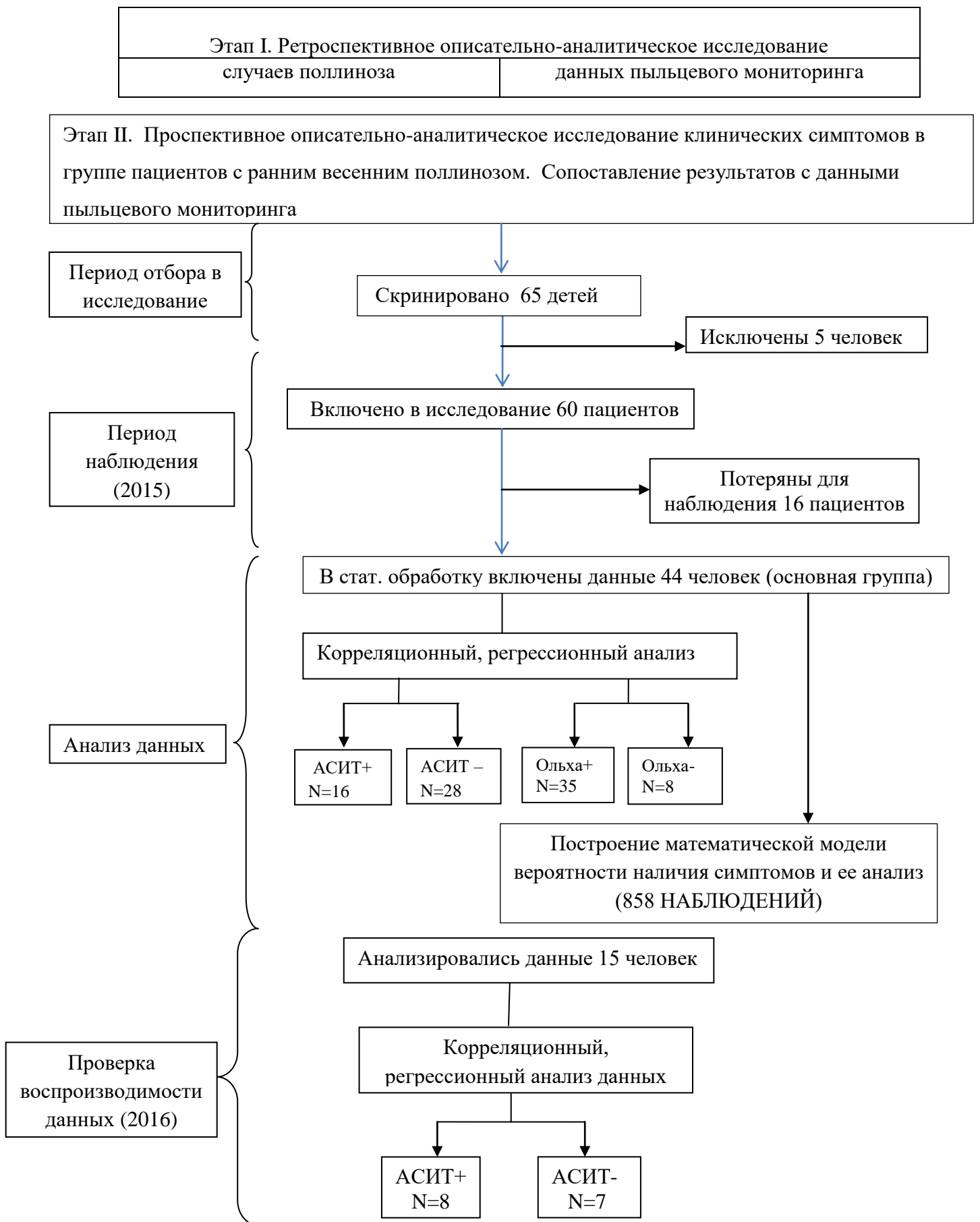


Рис.1 Дизайн исследования

Структура пыльцевой сенсибилизации определялась по результатам рутинного аллергообследования детей от 3 до 18 лет, обратившихся к врачу с типичными сезонными респираторными симптомами. Проведен анализ 592 протоколов скарификационных кожных проб со стандартным набором серийных аллергенов из пыльцы для диагностики и лечения (НПО ФГУП «Микроген», Россия). Учет положительных реакций у 436 пациентов г. Перми проводился только качественно «есть или нет», в связи с различиями в фиксировании результатов; у 156 детей Пермского края – качественно и полуколичественно, в соответствии со стандартной схемой оценки кожных реакций из инструкции к препарату (отрицательная – отсутствие волдыря и гиперемии; 1 – волдырь 2–3 мм и гиперемия; 2 – волдырь 4–5 мм, гиперемия; 3 – волдырь 6–10 мм с гиперемией и/или псевдоподиями; 4 – волдырь более 10 мм с гиперемией и/или псевдоподиями). Использовалась следующая интерпретация выраженности местной реакции на кожные тесты: 1 – слабо положительная, 2 – положительная, 3 – резко положительная, 4 – очень резко положительная [30]. Описывалась структура сенсибилизации по видам растений – древесные/травянистые. Подробно анализировался профиль сенсибилизации и структура результатов кожного тестирования на аллергены весеннего поллиноза (ранние весенние деревья).

Проведен анализ аэропалинологических данных за период с апреля по сентябрь 2010-2014 гг. Определение концентрации пыльцевых зерен в атмосферном воздухе проводилось с помощью волюметрического пыльцеуловителя Буркарда на кафедре ботаники и генетики растений ПГНИУ (руководитель аэропалинологического мониторинга – проф. Новоселова Л.В.). Методология исследования соответствовала рекомендациям Международной ассоциации Аэробиологии [68]. Проведен анализ суммарной пыльцевой продуктивности, ее структуры у древесных растений, календарных сроков начала и окончания периода пыления, его общей продолжительности, пиковых концентраций, рассчитывался основной период пыления (ОПП). Для определения ОПП были использованы

временные интервалы, в течение которых содержание пыльцевых зерен в атмосфере составляло 98 % от суммарного годового количества пыльцевых зерен этого вида (ОПП 98). Дата начала сезона определялась, когда суммарное количество пыльцевых зерен березы составило 1 %. Дата окончания основного периода пыления была установлена при достижении 99 % от суммарной годовой концентрации пыльцевых зерен [41, 147].

По результатам ретроспективного исследования ранний весенний поллиноз выбран для дальнейшего наблюдения в связи с наибольшей распространенностью и оптимальным для анализа началом – первым в сезоне пыления данного географического региона.

Для проспективного описательно-аналитического исследования была сформирована группа пациентов с ранним весенним поллинозом (основная группа в сезоне пыления 2015 г).

Для проверки воспроизводимости результатов с учетом межсезонных различий пыления сформирована группа контроля в следующем сезоне пыления 2016 г.

Отбор пациентов проводился с января по март 2015 и 2016 гг. Наблюдение продолжалось с 1 апреля по 31 мая 2015 и 2016 гг., его сроки были обусловлены рассчитанным по аэропалинологическим данным для региона проживания пациентов основным периодом пыления ранних весенних деревьев (рис. 2).

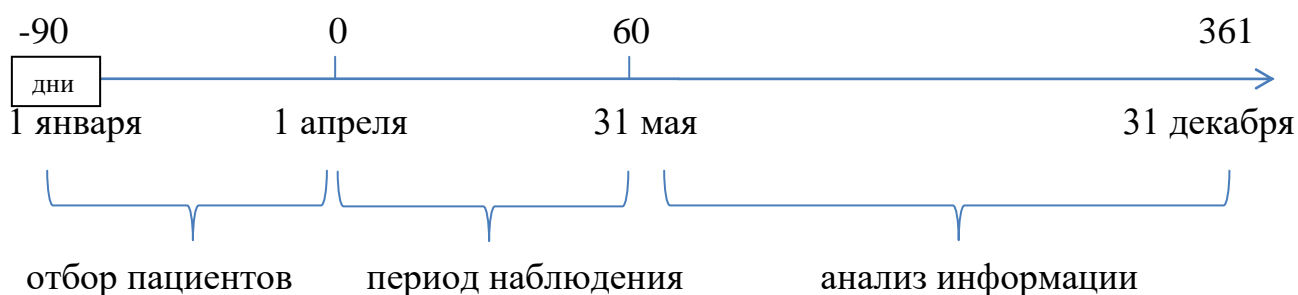


Рис.2. Периоды когортного исследования

Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России, протокол №3 от 25.03.2015. Согласно Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации, информированное согласие на участие в исследовании было получено от законных представителей пациентов младше 15 лет или самих пациентов, достигших возраста 15 лет.

Отбор детей в группу для проспективного наблюдения проводился на основании критериев включения, невключения и исключения:

Критерии включения:

- возраст от 3 до 17 лет,
- установленный диагноз раннего весеннего поллиноза,
- подтвержденная с помощью скарификационных кожных проб и/или серологических методов сенсibilизация к пыльце ранних весенних деревьев (березе, ольхе, лещине),
- проживание на территории г. Перми,
- наличие информированного согласия.

Критерии невключения:

- сопутствующая клинически значимая бытовая сенсibilизация,
- отсутствие данных за сенсibilизацию к пыльце ранних весенних деревьев,
- наличие хронических заболеваний со сходными клиническими проявлениями (например, хронический аденоидит),
- сопутствующая тяжелая соматическая патология,
- развитие типичной клиники, сходной с симптомами сезонного риноконъюнктивита до 1 апреля.

Критерии исключения (для этапа статистической обработки):

- признаки острой респираторной инфекции в период наблюдения,
- выезд за пределы Пермского края в период наблюдения.

Пациенты были информированы о праве выхода из исследования без объяснения причин.

## Объекты и объем исследования по этапам

№	Направление исследования	Объекты	Единицы информации
Этап I			
1	Анализ динамики заболеваемости	Статистические материалы ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России по первичной заболеваемости и общей заболеваемости детского населения России от 0 до 14 лет за 2005-2015 гг. (11 лет); 15-17 лет за 2012-2015 гг. (4 года)	15
2	Анализ структуры поллинозов	Протоколы скарификационных кожных проб со стандартным набором серийных пыльцевых аллергенов	592
3	Оценка результатов пыльцевого мониторинга	Сводные протоколы ежедневного определения пыльцевой нагрузки (180 дней в сезон) за 2010-2014 гг. (5 лет наблюдения)	900
Этап II			
1	Отбор детей в группу раннего весеннего поллиноза	История развития ребенка, ф.112, в т.ч. скринировано в основную группу в группу контроля	83 65 18
2	Обследование на аллергены	Протоколы аллергологического обследования, в том числе в основной группе в группе контроля	83 65 18
4	Клиническое наблюдение в сезон пыления аллергенных растений	Дневники наблюдения, в том числе в основной группе в группе контроля Сводные протоколы ежедневного пыльцевого мониторинга, в том числе в 2015 г в 2016 г	68 53 15 122 61 61

В процессе анализа данных проспективного описательно-аналитического исследования проводилась стратификация:

- по признаку наличия/отсутствия сенсбилизации к ольхе для оценки влияния количественных значений пыльцы ольхи на развитие симптомов у чувствительных к ней лиц в начале сезона пыления;
- по наличию/отсутствию АСИТ для анализа влияния этого метода терапии на чувствительность к пыльце.

Проведен корреляционный и регрессионный анализ взаимосвязи концентрации пыльцы ранних весенних деревьев (береза, ольха, лещина) с симптомами поллиноза, количеством пациентов и уровнем медикаментозной нагрузки.

Для построения и анализа математической модели формирования симптомов сезонного риноконъюнктивита, ассоциированного с аллергией на пыльцу березы, проведена стратификация пациентов основной группы по наличию/отсутствию сенсбилизации к пыльце березы.

## **2.2. Обследование пациентов**

В проспективной части исследования анамнез заболевания изучался по данным опроса и анализа медицинской документации (история развития ребенка, ф.112) о наличии типичных симптомов сезонного риноконъюнктивита, проведенном ранее обследовании и лечении.

Объективный осмотр пациентов проводился в период отбора детей в исследование, перед началом периода наблюдения и в динамике до завершения наблюдения.

Аллергологическое обследование проводилось аллергологами детских поликлиник города Перми методом скарификационных кожных проб со стандартным набором серийных аллергенов из экстрактов пыльцы древесных растений (березы висячей, ольхи клейкой, лещины обыкновенной, дуба черешчатого, клена ясенелистного, ясеня обыкновенного), злаковых, сорных и других трав (ФГУП «НПО МИП «Микроген», Россия), либо с помощью



стандартных смесей пыльцы ранних весенних деревьев («Севафарма», Чехия). При наличии дополнительных показаний для выявления сопутствующей клинически значимой бытовой сенсбилизации проводились скарификационные кожные пробы со стандартным набором бытовых и эпидермальных аллергенов («Микроген», Россия), либо смесью аллергенов клещей домашней пыли («Севафарма», Чехия).

Анализ клинических данных осуществлялся в соответствии со шкалой RTSS (rhinoconjunctivitis total symptom score) по дневникам самонаблюдений [153]. Пациенты (дети до 14 лет с помощью родителей) ежедневно отмечали выраженность клинических проявлений сезонного риноконъюнктивита. Оценивалось шесть симптомов заболевания (заложенность носа, ринорея, зуд носа, чихание, зуд глаз, слезотечение) по бальной шкале: 0 баллов – отсутствие признака, 1 – слабая выраженность, 2 – умеренная выраженность, 3 балла – максимальная выраженность признака. Диапазон возможных значений составлял от 0 до 18 баллов за сутки.

Пациенты получали лечение в соответствии с принятыми стандартами [70]. Сведения о принимаемых лекарствах ежедневно фиксировались в дневнике самонаблюдения. Учет медикаментозной нагрузки проводился по шкале dMS (daily medication score) [145]. Регистрировалось наименование препарата (для последующего анализа с учетом фармакологической группы) и путь введения (интраназальный, пероральный, ингаляционный). При статистической обработке результат учитывался следующим образом: 0 баллов - отсутствие применения лекарственных препаратов, 1 балл - системные и/или топические антигистаминные или антилейкотриеновые препараты, 2 – интраназальные глюкокортикостероиды с или без системных и/или топических антигистаминных или антилейкотриеновых препаратов, 3 – системные стероиды с или без интраназальных глюкокортикостероидов, системных и/или топических антигистаминных, или антилейкотриеновых препаратов. Диапазон возможных значений составлял от 0 до 3 баллов в день.

Дети, получавшие АСИТ, вносили сведения о приеме аллергена в дневник самонаблюдения.

Пациенты отмечали в дневниках наблюдений данные об изменении общего состояния, повышении температуры тела, появлении признаков недомогания (интоксикации) для своевременного выявления симптомов ОРВИ. Параллельно контроль состояния детей проводился исследователем 1 раз в десять дней (3 очных визита, 3 заочных).

### **2.3. Другие методы обследования**

Данные о концентрации пыльцы аллергенных растений были получены кафедрой с помощью волюметрического пыльцеуловителя Буркарда. Его принцип действия основан на принудительном прокачивании воздуха через прибор, внутри которого барабан с липкой лентой. При этом пыльца, содержащаяся в атмосферном воздухе, налипает на ленту. Регулирование скорости движения ленты позволяет анализировать данные за разные временные отрезки: от одного дня до 1 недели. Прибор был установлен на крыше в черте города Перми на высоте около 20 м над поверхностью. Идентификация и подсчет пыльцевых зерен ранних весенних деревьев (березы, ольхи, лещины) проводились при помощи светового микроскопа OLYMPUS BX51 с системой визуализации изображения (видеокамера OLYMPUS DP71, программа CELL B). Концентрация пыльцы представлена в виде количества пыльцевых зерен в кубическом метре воздуха в сутки (п.з./м<sup>3</sup>).

### **2.4. Статистические методы**

Статистическая обработка проводилась с помощью электронных таблиц Excel (StatSoft Inc., США), пакета прикладных программ Statistica 8,10 (StatSoft Inc., США), EViews 6, статистической среды R [58, 115, 158].

Статистический анализ проспективного этапа исследования выполнялся совместно с доцентом кафедры высшей математики ПГНИУ, кандидатом физико-математических наук Чичаговым В.В.

Для описания полученных результатов применялись методы описательной статистики. Количественные данные представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее значение,  $\sigma$  – стандартное отклонение. Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ . Проверка параметров на нормальность распределения проводилась с помощью критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Данные с распределением, отличным от нормального, описаны с помощью непараметрических статистических критериев и представлены в виде медианы (50-й перцентиль) и интерквартильной широты (интервал значений между 25-м и 75-м перцентильями распределения). Для оценки взаимосвязи симптомов поллиноза, количества пациентов в обострении, уровня медикаментозной нагрузки и концентрации пыльцы березы, ольхи и лещины применялись корреляционный анализ по Спирмену для качественных данных, по Пирсону для количественных данных, регрессионный анализ. Оценка шкалы RTSS проводилась с помощью факторного анализа. Для оценки значимости различий использовались t-тест, тест Манна-Уитни. Построение математической модели формирования симптомов сезонного риноконъюнктивита осуществлялось с помощью бинарной логистической регрессии [3]. Качество построенной модели оценивалось с помощью ROC – анализа. Нижняя и верхняя границы доверительных интервалов для оценок коэффициентов модели и отношения шансов (ОШ) логит-модели были получены при уровне доверия 0,95 и обозначались соответственно -95%ДИ и +95%ДИ.

## ГЛАВА III

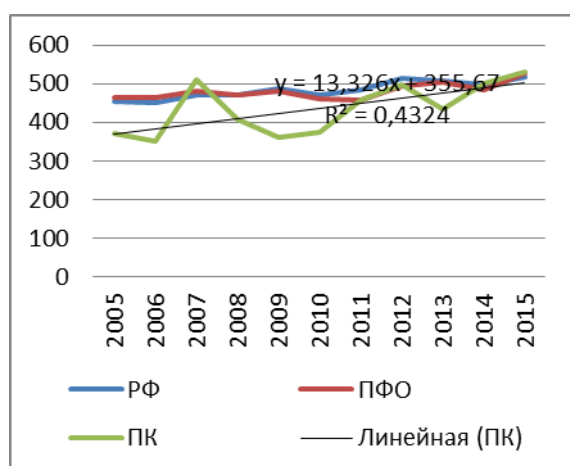
### РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ОПИСАТЕЛЬНО-АНАЛИТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СЛУЧАЕВ РАННЕГО ВЕСЕННЕГО ПОЛЛИНОЗА И ДАННЫХ ПЫЛЬЦЕВОГО МОНИТОРИНГА

#### 3.1. Анализ случаев раннего весеннего поллиноза

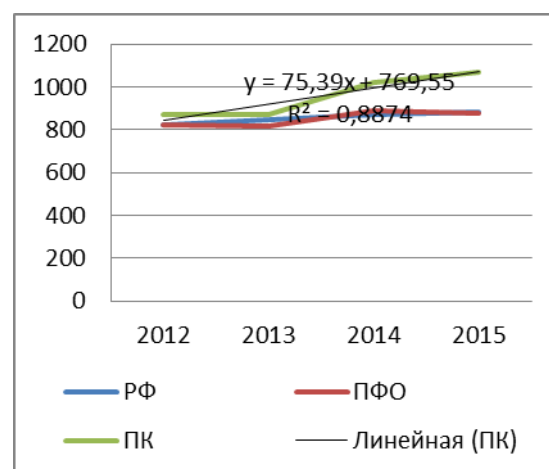
Проведен сравнительный анализ динамики заболеваемости поллинозом (аллергическим ринитом) у детей Пермского края, Приволжского федерального округа и Российской Федерации, изучена структура пыльцевой сенсibilизации и ее особенности у детей г. Перми и Пермского края.

##### 3.1.1. Динамика заболеваемости

Среди детей Пермского края (ПК) в возрасте от 0 до 14 лет показатель общей заболеваемости аллергическим ринитом за 11 лет имел тенденцию к росту (рис. 3а). С 2005 г. он увеличился с 370 до 531 на 100000 детского населения (на 43,5%) и в 2015 г. был сопоставим с данными по Российской Федерации (РФ) и Приволжскому федеральному округу (ПФО). Анализ заболеваемости среди подростков в возрасте 15 - 17 лет проведен по данным 2012-2015 гг. В ПК показатель общей заболеваемости за 4 года увеличился на 23% (с 869 до 1070 на 100 000 детского населения) (рис. 3б).



а)



б)

Рис.3. Динамика общей заболеваемости аллергическим ринитом (поллинозом). Показатели на 100 000 детского населения в возрасте от 0 до 14 лет (а) и 15-17 лет (б)

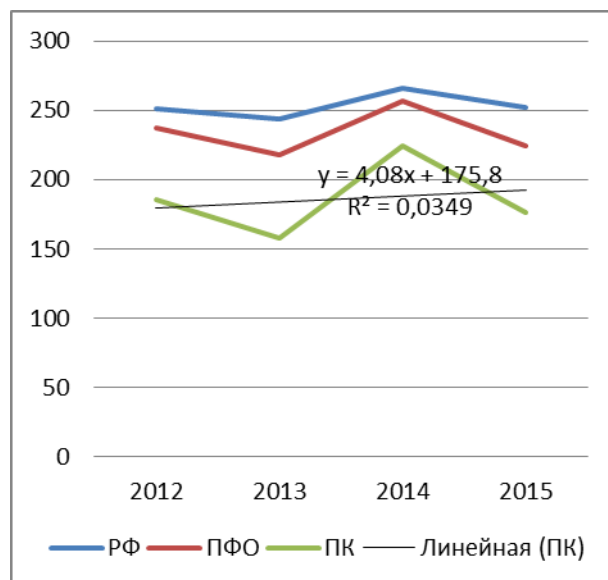
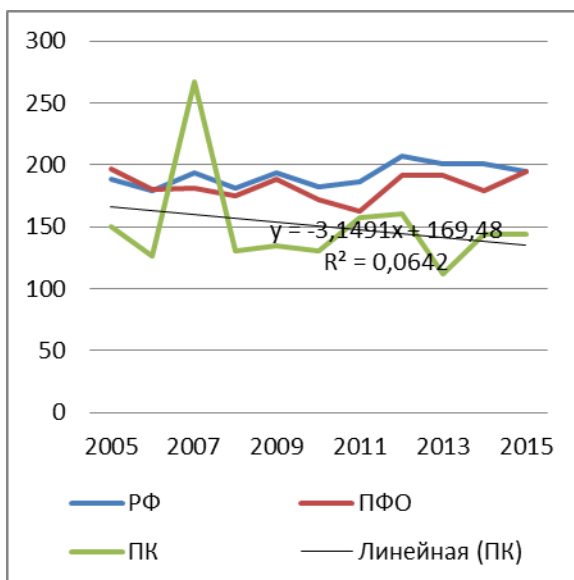
При сравнении показателей в двух возрастных группах установлено, что в ПК уровень общей заболеваемости аллергическим ринитом среди подростков в 2 раза превышал аналогичный показатель детей до 14 лет. В целом по РФ и ПФО наблюдалась сходная тенденция: уровень общей заболеваемости подростков был в 1,5-1,7 раза выше, чем у детей до 14 лет (таб. 2).

Таблица 2

*Общая заболеваемость аллергическим ринитом (поллинозом) в возрастных группах детей от 0 до 14 лет (д) и подростков 15 - 17 лет (п) (на 100 000 детского населения)*

Страна/регион	Годы							
	2012		2013		2014		2015	
	д	п	д	п	д	п	д	п
Российская Федерация	515,5	822,5	508,1	844,4	497,9	870,5	516,6	880,6
Приволжский федеральный округ	494	825,4	503,5	819,7	483,4	886,6	527,2	876,8
Пермский край	498	868,7	435	871,7	501,4	1021,7	530,9	1070,0

Показатель первичной заболеваемости аллергическим ринитом (поллинозом) среди детей ПК от 0 до 14 лет имел тенденцию к снижению (рис. 4а). С 2005 по 2015 гг заболеваемость уменьшилась на 4% (с 150,1 до 144 на 100 000 детского населения). Среди подростков 15 - 17 лет за период с 2012 по 2015 гг. линейный тренд указывал на то, что первичная заболеваемость имела тенденцию к росту (рис. 4б). В ПК уровень первичной заболеваемости в обеих возрастных группах был в 1,03 – 1,7 раз ниже данного показателя по ПФО и РФ. В целом, уровень первичной заболеваемости был достаточно стабильным.



а)

б)

*Рис. 4. Динамика первичной заболеваемости аллергическим ринитом (поллинозом). Показатели на 100 000 детского населения в возрасте от 0 до 14 лет (а) и 15-17 лет (б)*

При сравнении данных в двух возрастных группах установлено, что в ПК уровень первичной заболеваемости аллергическим ринитом среди подростков в 1,1-1,6 раз превышал аналогичный показатель детей до 14 лет. В целом, по РФ и ПФО наблюдалась сходная тенденция: первичный уровень заболеваемости подростков был в 1,1-1,4 раза выше, чем у детей до 14 лет (таб. 3).

Всего на 2015 год в ПК под наблюдением врачей находился 3371 ребенок, из них с впервые установленным диагнозом 827 пациентов.

*Первичная заболеваемость аллергическим ринитом (поллинозом) в возрастных группах детей от 0 до 14 лет (д) и подростков 15 - 17 лет (п) (на 100 000 детского населения)*

Страна/регион	Годы							
	2012		2013		2014		2015	
	д	п	д	п	д	п	д	п
Российская Федерация	207,2	251,4	201,1	244	200,9	265,7	195	252,1
Приволжский федеральный округ	192	237,7	191,6	217,5	179,6	256,4	194,7	224
Пермский край	160,4	185,1	112	157,8	143,5	224,7	144	176,4

Полученные данные по общей заболеваемости согласуются с результатами эпидемиологических исследований по распространенности наиболее типичных симптомов поллиноза [32]. Следует учесть, что зарегистрированная заболеваемость обычно значительно меньше, чем полученная в эпидемиологических исследованиях фактическая распространенность типичных симптомов болезни [15, 26].

### *3.1.2. Структура пыльцевой сенсибилизации у детей г. Перми и ПК*

Проведено изучение структуры пыльцевой сенсибилизации детей г. Перми и ПК к растениям трех периодов пыления: апрель – май (пыление ранних весенних деревьев), июнь – июль (период злаковых и луговых трав), август – сентябрь (цветение сложноцветных и маревых). Выявлено преобладание доли положительных кожных реакций к группе ранних весенних деревьев: повышенную чувствительность к пыльце древесных растений имели 295 из 592 пациентов (49,8%). Исходя из этого, проведен детальный анализ структуры сенсибилизации раннего весеннего поллиноза.

Наиболее часто встречались положительные кожные пробы к аллергенам пыльцы березы, их доля незначительно превышала соответствующие показатели к пыльце ольхи и лещины. Более трети пациентов имели сенсibilизацию к аллергенам пыльцы дуба, кленовых деревьев и ясеня (рис. 5).

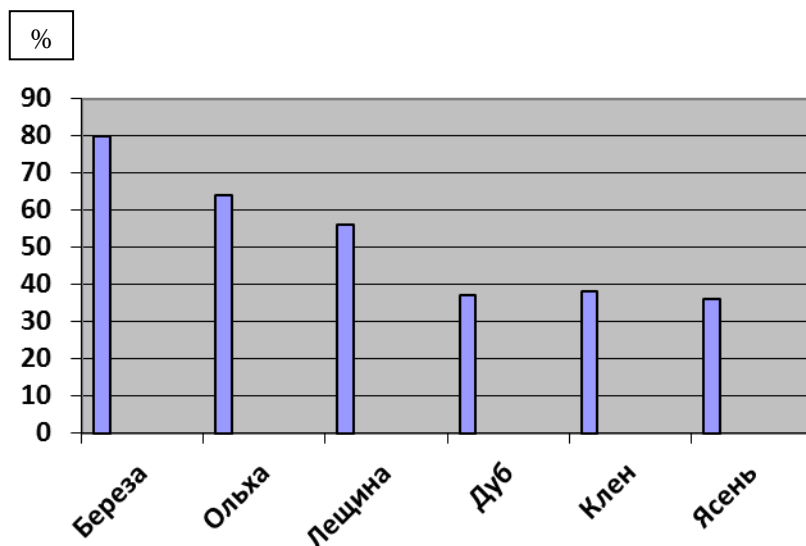


Рис. 5. Профиль сенсibilизации к пыльце ранних весенних деревьев (n=295)

Моносенсibilизация только к одному из древесных растений была выявлена лишь в 29 случаях, 15 из них – к пыльце березы с наиболее выраженной местной реакцией. Реакции резко (3) и очень резко положительного (4) уровня были зарегистрированы главным образом на экстракты пыльцы березы, ольхи и лещины. К экстрактам пыльцы дуба и кленовых резко положительные (3) реакции отмечены в единичных случаях, очень резко положительные (4) реакции к дубу, кленовым, ясеню не зафиксированы (таб. 4).



*Уровень сенсibilизации при постановке скарификационных кожных проб с  
аллергенами пыльцы деревьев*

Аллерген	Сила кожной реакции по полуколичественной шкале								Всего	
	1		2		3		4			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Береза	18	14,8	18	14,8	42	34,4	44	36	122	100
Ольха	25	22,9	14	12,9	23	21,1	47	43	109	100
Лещина	23	26,4	18	20,7	35	40,3	11	12,6	87	100
Дуб	42	68,9	18	29,5	1	1,6	-	-	61	100
Кленовые	50	75,8	14	21,2	2	3	-	-	66	100
Ясень	49	71	20	29	-	-	-	-	69	100

Таким образом, в спектре пыльцевой сенсibilизации детей г. Перми и ПК преобладали положительные кожные пробы на аллергены деревьев, среди них лидеры по доле положительных реакций и силе ответа – береза и ольха.

### **3.2. Анализ данных пыльцевого мониторинга**

В структуре суммарной пыльцевой продуктивности во все сезоны наблюдения, кроме 2012 года, доля древесных растений значительно преобладала над травянистыми в соотношении от 1,7:1 (2011 г) до 5,6:1 (2014 г). Лишь в 2012 году пыльца травянистых растений составила большую часть спектра. В среднем за пятилетний период пыльцевая продуктивность древесных растений превысила продуктивность травянистых в 2,4 раза (таб. 5, рис. 6).

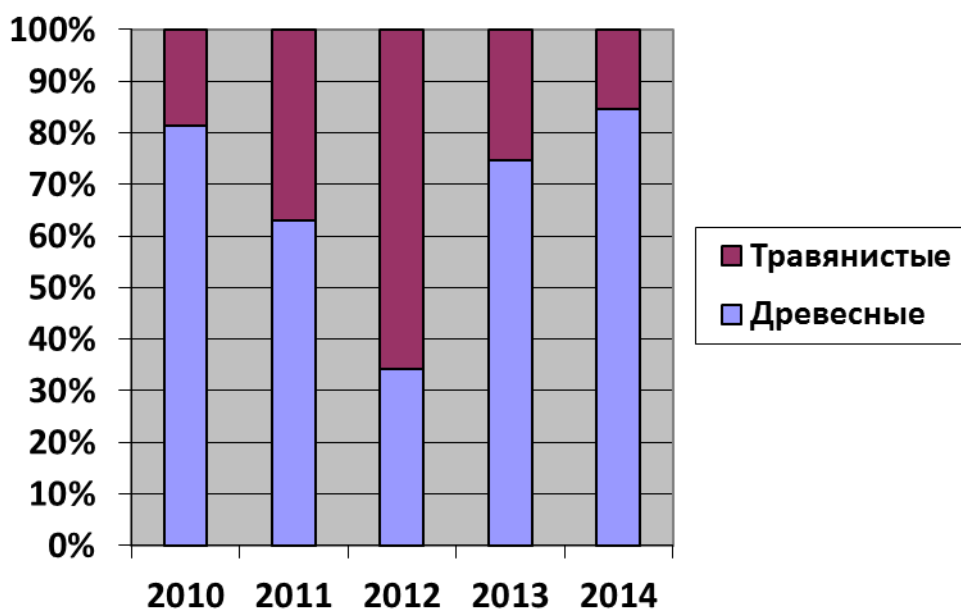


Рис. 6. Соотношение пыльцевой продуктивности древесных и травянистых растений в динамике за 5-летний период наблюдения (2010 – 2014 гг)

При анализе динамики суммарной пыльцевой продуктивности за 5 сезонов пыления (суммарное количество пыльцевых зерен всех растений с апреля по сентябрь) выявлены существенные межсезонные различия. Минимальный уровень пыльцевой продуктивности зарегистрирован в 2012 году и составил 24526 п. з./м<sup>3</sup>, максимальный уровень (более чем в 2 раза по сравнению с 2012 г.) отмечен в 2014 году – 57637 п. з./м<sup>3</sup> (таб. 5).

Таблица 5

Суммарная пыльцевая продуктивность растений за 5 сезонов пыления

Годы	Группа растений					
	все		древесные		травянистые	
	Абс.*	%	Абс.*	%	Абс.*	%
2010	29852	100	24261	81	5591	19
2011	35709	100	22541	63	13168	37
2012	24526	100	8411	34	16105	66
2013	31840	100	23750	75	8090	25
2014	57637	100	48730	85	8907	15
М (±б)	35913 (±5723)	100	25539 (±6500)	71	10372 (±1883)	29

\* абс. значения – количество пыльцевых зерен в 1 кубическом метре воздуха (п.з./м<sup>3</sup>)

В пыльцевом спектре весеннего периода (апрель – май 2010 – 2014 гг) в течение всех 5 сезонов наблюдения доминировала пыльцевая продуктивность березы, средние значения долей пыльцевых зерен ольхи и лещины были меньше в 16 и 77 раз соответственно (в группе всех весенних деревьев) и в 19 и 48 раз соответственно в группе березы, ольхи, лещины (рис.7, таб. 6).

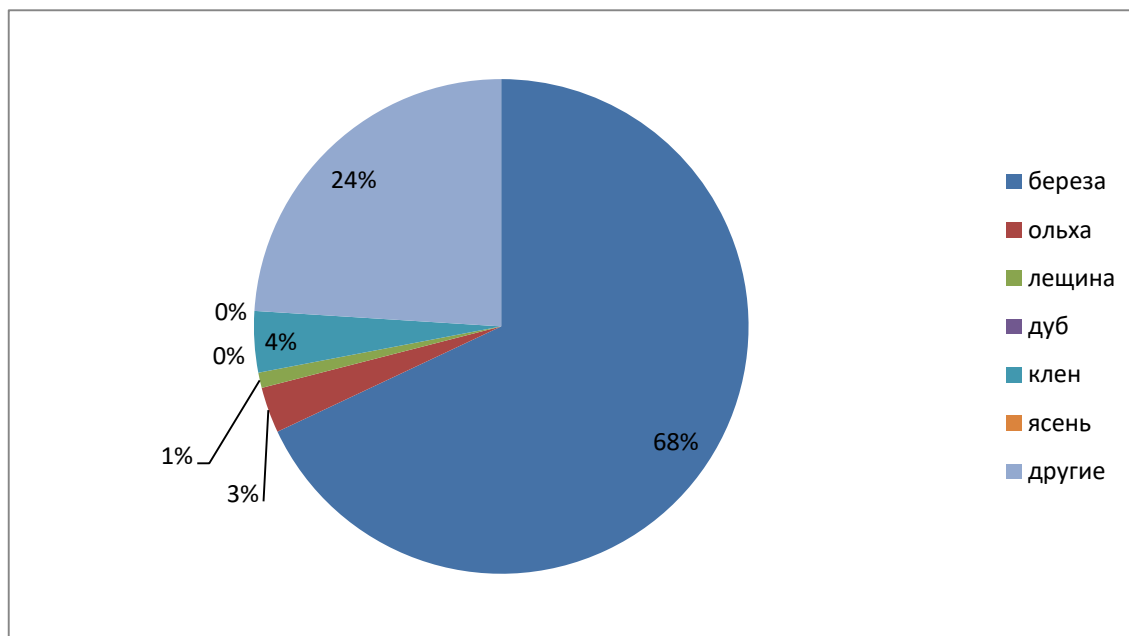


Рис.7. Структура пыльцевой продуктивности деревьев (обобщенные данные за сезоны пыления 2010 – 2014 гг.)

Таблица 6  
Структура пыльцевой продуктивности весенних деревьев за сезоны пыления 2010 – 2014 гг

Годы	все деревья		береза		ольха		лещина		другие	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
2010	24261	100	19473	80,3	206	0,85	96	0,4	4486	18,5
2011	22541	100	19759	87,6	69	0,3	206	0,9	2507	11,1
2012	8411	100	4483	53,3	276	3,3	225	2,7	3427	40,7
2013	23750	100	10111	42,6	4089	17,2	1377	5,8	8173	34,4
2014	48730	100	37541	77	180	0,4	0	0	11009	22,6
Me [25Q; 75Q]	23750 [22541; 24261]		19473 [10111; 19759]		206 [180; 276]		206 [96;225]		4486 [3427; 8173]	

При анализе в динамике продолжительности периода регистрации пыльцы ранних весенних деревьев за 2010 – 2014 гг. установлены выраженные межсезонные различия. В период с 2010 по 2014 гг. сроки выявления первых зерен пыльцы березы приходились с 94-го по 105-й дни от начала года, что позже начала сезона регистрации пыльцы ольхи на 3-11 дней. Первое пыльцевое зерно лещины регистрировали в промежутке с 97-го по 123-й дни; позже березы. Последние пыльцевые зерна березы регистрировались в срок с 171-го по 186-й дни, ольхи – с 123-го по 178-й дни. Таким образом, период пыления ольхи заканчивался раньше периода пыления березы на 39–56 дней, кроме сезона 2013 года, когда пыление ольхи закончилось на 5 дней позже. Лещина завершала пыление как раньше окончания пыления березы (на 22-43 дня), так и позже (на 9-18 дней). В 2014 гг. пыльцевые зерна лещины зарегистрированы не были (таб. 7).

*Таблица 7*

*Сроки начала и окончания периодов регистрации пыльцы березы, ольхи, лещины, дни года, начиная с 1 января*

Годы	Начало			Окончание		
	береза	ольха	лещина	береза	ольха	лещина
2010	99	94	101	171	123	149
2011	103	99	123	186	130	204
2012	99	92	97	182	133	191
2013	105	95	111	173	178	130
2014	94	91		173	134	
Me [25Q;75Q]	99 [99,0;103,0]	94 [92,0;95,0]	106 [99,0;117]	173 [173;182,0]	133 [130;134,0]	170 [139,5;197,5]

Продолжительность регистрации пыльцы березы варьировала от 68 до 83 дней, ольхи – от 29 до 83 дней, лещины - от 19 до 81 дня. В среднем самый длительный период регистрации пыльцы наблюдался у березы – 79 дней (более 2-х месяцев), ольха и лещина пылили в среднем по 41 и 65 дней соответственно (таб. 8).

*Продолжительность регистрации пыльцы ранних весенних деревьев в динамике за 2010 – 2014 гг. (количество дней)*

Ранние весенние деревья	годы					Средняя продолжительность Ме [25Q;75Q]
	2010	2011	2012	2013	2014	
береза	72	83	83	68	79	79 [72; 83]
ольха	29	31	41	83	43	41 [31; 43]
лещина	48	81	94	19	-	65 [34; 88]

При определении сроков пыления по факту регистрации пыльцевых зерен учитываются все дни в промежутке между регистрацией первого и последнего пыльцевого зерна. При этом единичные зерна могут фиксироваться достаточно длительно (1-2 п. з. в неделю/недели). В связи с этим принято определять основные периоды пыления (ОПП) с использованием временных интервалов, в течение которых выделяется 98 % или 95 % или 90 % пыльцевых зерен от суммарного годового количества пыльцевых зерен этого вида (ОПП 98, ОПП 95, ОПП 90). Этот подход дает возможность исключить из обработки дни с низкой концентрацией пыльцевых зерен в начале и в конце сезона [41].

В период с 2010 по 2014 гг ОПП 98 ольхи начинался раньше ОПП 98 березы на 10-30 дней, за исключением 2013 г. Основной период пыления лещины стартовал позже ОПП 98 березы на 5-12 дней, за исключением 2010 г, когда основной период пыления лещины начался на два дня раньше, и 2014 г, когда пыльцевые зерна лещины зарегистрированы не были. ОПП 98 ольхи завершался раньше ОПП 98 березы на 11 – 64 дней, за исключением 2013 г. (таб. 9).

Таблица 9

*ОПП 98 березы, ольхи и лещины за 2010-2014 гг.  
(дни года, начиная с 1 января)*

Годы	Начало ОПП			Конец ОПП		
	береза	ольха	лещина	береза	ольха	лещина
2010	113	95	101	141	121	130
2011	119	99	123	141	130	198
2012	106	96	118	177	113	190
2013	108	110	113	124	170	130
2014	122	92	0	149	131	0
Me [25Q;75Q]	113,0 [108,0; 119,0]	96,0 [95,0; 99,0]	115,5 [107,0; 120,5]	141,0 [141,0; 149,0]	130,0 [121,0; 131,0]	160,0 [130,0; 194,0]

Продолжительность ОПП 98 березы варьировала от 23 до 72 дней, ольхи – от 17 до 61 дней, лещины - от 18 до 76 дней. В среднем самый длительный основной период пыления наблюдался у лещины – 51 день, береза и ольха пылили в среднем по 28 и 31 день соответственно (таб. 10).

Таблица 10

*Продолжительность ОПП 98 ранних весенних деревьев в динамике за 2010 – 2014 гг. (количество дней)*

Ранние весенние деревья	Годы					Me [25Q;75Q]
	2010	2011	2012	2013	2014	
береза	29	23	72	17	28	28 [23; 29]
ольха	26	31	17	61	40	31 [26; 40]
лещина	30	76	73	18	-	51 [24; 75]

Анализ динамики пыления ранних весенних деревьев за 2010 – 2014 гг. также выявил существенные межсезонные различия (рис. 8).

2010 г



2011 г



2012 г



2013 г



2014



Рис. 8. Динамика пыления березы, ольхи, лещины в 2010-2014 гг.

По оси абсцисс – дни года, начиная с 1 января;

по оси ординат – число пыльцевых зерен за сутки, п.з./м<sup>3</sup>

Максимальная суточная концентрация пыльцы березы составила 7296 п. з./м<sup>3</sup> в 2014 г., минимальная – 447 в 2012 г. Все пики были зарегистрированы в мае с 6 по 25 число (126–145 дни года, при расчете с 1 января). Минимальное и максимальное пиковое содержание пыльцевых зерен березы в воздухе

отличалось в 16 раз (449 и 7296 п.з./м<sup>3</sup>), сезонное суммарное количество пыльцевых зерен – в 8 раз (37527 и 4483 п.з./м<sup>3</sup>) (рис. 8).

Таким образом, пыльца березы значительно преобладала в аэропалинологическом спектре г. Перми. Установлено, что ОПП 98 березы, ольхи, лещины имеют среднюю продолжительность 28-51 день, начинаются в диапазоне в среднем на 96 – 113-й день от начала года, заканчиваются на 130-160-й дни. Эта информация позволила обосновать сроки и продолжительность дальнейшего наблюдения при изучении клинических симптомов пациента в зависимости от концентрации пыльцы.

### **3.3. Сопоставление данных аллергообследования и пыльцевого мониторинга**

Данные пыльцевого мониторинга согласуются с результатами аллергообследования детей г. Перми и ПК. Пыльца березы доминирует и в аэропалинологическом спектре г. Перми, и в структуре сенсibilизации детей г. Перми и ПК.

Самостоятельное значение может иметь ольха, пыление которой опережает начало пыления березы на несколько дней. Суточная концентрация пыльцевых зерен ольхи (40-46-100 п.з./м<sup>3</sup>/сут) по результатам нашего исследования может быть существенна для пациентов. Известно, что при уровне более 10 п. з./м<sup>3</sup> в сут могут появляться клинические признаки риноконъюнктивита у высокочувствительных пациентов [149, 155]. Эти данные согласуются с результатами нашего исследования, когда сила кожной реакции при постановке скарификационных проб к диагностическому аллергену ольхи у 53% обследованных характеризовалась как резко и очень резко положительная (3- и 4-й класс по полуколичественной шкале). Можно предположить, что ольха, несмотря на невысокую долю пыльцевых зерен за сезон, может вызывать истинную аллергию.

Может иметь значение для пациентов пыльца лещины, которая в некоторые годы регистрировалась на несколько дней дольше, чем пыльца



березы. В то же время, нужно отметить, что в эти периоды ее концентрация была крайне низкой (до 23 п.з./м<sup>3</sup>) и выявлялась не ежедневно.

Значительная доля положительных аллергопроб к другим растениям с низкой для нашего региона пыльцевой продуктивностью (лещине, дубу или ясеню) скорее всего является результатом перекрестных аллергических реакций. Лещина и дуб имеют перекрестную с березой реактивность по основному (мажорному) аллергену Bet v 1, ясень и клен обладают сходством по минорному аллергену березы Bet v 2. В этом случае более вероятна возможность наличия только иммунологического ответа без формирования клинических симптомов [30, 155].

Сопоставление результатов аэропалинологического мониторинга и аллергообследования позволяет предположить, что концентрация пыльцевых зерен является не единственным фактором развития реакций гиперчувствительности к пыльцевым аллергенам. Известно, что сенсibilизированный организм может реагировать не только на вызвавшие иммунный ответ антигены, но и на родственные структуры по принципу перекрестной реактивности [59]. При пыльцевой аллергии этот феномен широко распространен [139].

Таким образом, ретроспективный анализ данных показал, что среди детей ПК заболеваемость аллергическим ринитом имеет тенденцию к росту. В структуре сенсibilизации детей г. Перми и ПК преобладает повышенная чувствительность к пыльце березы; в аэропалинологическом спектре г. Перми пыльца березы доминирует. Данные пыльцевого мониторинга соответствуют результатам аллергообследования детей. Сезоны пыления отличаются друг от друга по интенсивности и продолжительности, что может иметь самостоятельное значение для сроков обострения поллиноза и выраженности клинического ответа.

## ГЛАВА IV

### ПРОСПЕКТИВНОЕ ОПИСАТЕЛЬНО-АНАЛИТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ВЫРАЖЕННОСТИ СИМПТОМОВ ПОЛЛИНОЗА, КОЛИЧЕСТВА ПАЦИЕНТОВ В ОБОСТРЕНИИ И УРОВНЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ НАГРУЗКИ С КОНЦЕНТРАЦИЕЙ ПЫЛЬЦЫ

#### 4.1. Исследование основной группы (в сезоне пыления 2015 г)

##### 4.1.1 Характеристика пациентов

Всего скринировано 65 детей. Не включены в исследование 5 человек: 4 - по причине сопутствующей клинически значимой бытовой сенсibilизации, 1 - из-за сопутствующего хронического аденоидита. Из 60 включенных в исследование в период наблюдения выбыли 16 детей (из них 7 - вследствие присоединения признаков острых респираторных инфекций в период наблюдения, 9 – вышли из исследования досрочно по собственному желанию). Таким образом, в соответствии с критериями включения, невключения и исключения по итогам сезона наблюдения 2015 года в статистическую обработку вошли данные 44 человек. Эти дети составили основную группу. При анализе взаимосвязи концентрации пыльцы и медикаментозной нагрузки группа была стратифицирована по признаку наличия или отсутствия АСИТ в комплексной программе лечения, для анализа появления первых симптомов в начале сезона пыления - по признаку наличия или отсутствия сенсibilизации к пыльце ольхи.

Средний возраст пациентов составил 10,4 [6,75;13,3] года, соотношение мальчиков и девочек - 2:1. Отягощенную наследственность по поллинозу имели 17 (38,6%) детей, по материнской линии – 8 (47%) пациентов, по линии отца – 9 (53%) человек. По данным анамнеза, минимальный возраст дебюта сезонного риноконъюнктивита составил 2 года, максимальный – 15 лет, средний в группе - 4,0 [3,0;7,0] года. Минимальный стаж заболевания к моменту включения в исследование оставил 1 год, максимальный – 12 лет, средний в группе 3,0 [2,0;7,0] года.

Клинические симптомы поллиноза в виде сезонного ринита имели 100% детей, проявления сезонного конъюнктивита были у 37 (84%) пациентов. Преобладали пациенты с симптомами средней степени тяжести (рис. 9).

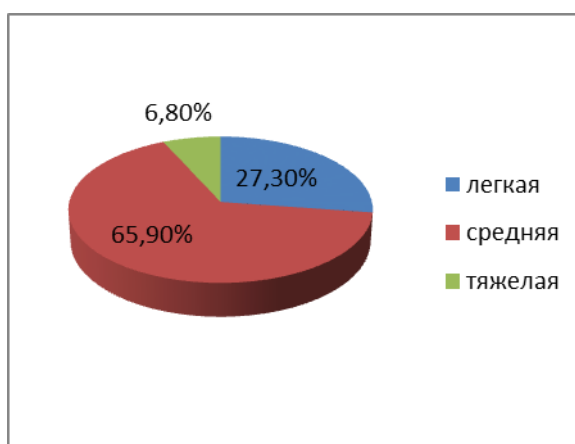


Рис.9 Структура сезонного риноконъюнктивита по степени тяжести

Атопическую бронхиальную астму в анамнезе имели 7 (16%) детей, у 3 (6,8%) из них в сезон наблюдения зарегистрированы симптомы обострения.

В структуре сопутствующей патологии преобладали рецидивирующий обструктивный бронхит (6,8%) и атопический дерматит (6,8%) (таб. 11). Один пациент (2,3%) во время наблюдения получал лечение по поводу себорейного дерматита, что, по нашему мнению, не могло оказать какое-либо влияние на выраженность симптомов сезонного риноконъюнктивита.

Таблица 11

Сопутствующая патология пациентов, n=44

Сопутствующая патология	Случаи	
	абс.	%
Рецидивирующий обструктивный бронхит	3	6,8
Атопический дерматит	3	6,8
Себорейный дерматит	1	2,3
Сколиоз	1	2,3
Болезнь Жильбера	1	2,3
Хронический гастродуоденит	2	4,5
Каликопиелозктазия	1	2,3
Низкорослость	1	2,3

Все дети были сенсibilизированы к пыльце ранних весенних деревьев. У 43 (97,7%) детей в аллергообследовании методом скарификационных кожных проб с помощью стандартного набора серийных аллергенов сенсibilизация к пыльце березы выявлена у 41 ребенка (93%), к пыльце ольхи – у 35 (81,4%), к пыльце лещины – у 37 (86%) пациентов. Сочетанную сенсibilизацию ко всем трем аллергенам имели 34 (79%) человек, к двум аллергенам – 4 (9,3%); изолированную - к пыльце березы – 4 (9%), к пыльце ольхи - 1 (2,3%) пациент. У 1 ребенка (2,3%) гиперчувствительность к пыльце ранних весенних деревьев подтверждена методом скарификационных кожных проб с помощью микста аллергенов «Весенняя смесь ранняя» («Севафарма», Чехия).

Сопутствующую сенсibilизацию к злаковым травам имели 11 (25%) детей, к луговым и сорным травам – по 14 (32%) пациентов, всего сенсibilизацию к пыльцевым аллергенам других периодов пыления имели 26 (59%) детей. Сенсibilизация к бытовым аллергенам выявлена у 7 (15,9%) участников исследования, к эпидермальным аллергенам – у 8 (18,2%) человек, к пищевым аллергенам – у 1 (2,3%) ребенка (рис. 10).

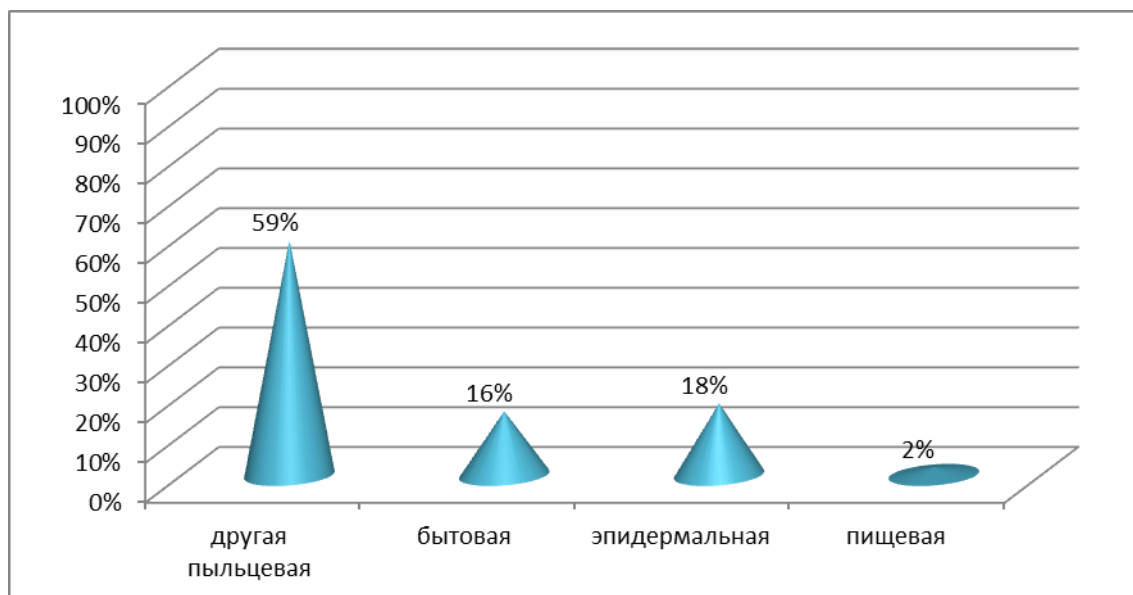


Рис. 10. Профиль сопутствующей сенсibilизации пациентов

Из 44 пациентов 43 (97,7%) получали плановую или симптоматическую медикаментозную терапию. Системные антигистаминные препараты II-го поколения (дезлоратадин, цетиризин, лоратадин, левоцетиризин) принимали 42 человека (95,5%). Топические антигистаминные препараты в виде глазных капель (азеластин, олопатадин) были назначены 8 пациентам (18%), в виде назального спрея (азеластин, левокабастин) - 4 детям (9%). Антилейкотриеновые препараты (монтелукаст) принимали 5 человек (11,4 %). Интраназальные глюкокортикостероиды (мометазон, флутиказон) получало 9 детей (20,5 %). Базисную терапию (монтелукаст, салметерол + флутиказон) по поводу бронхиальной астмы получали 4 человека (57% из числа детей с бронхиальной астмой). В период наблюдения 2-м из них в связи с обострением заболевания назначался комбинированный бронхолитический препарат (фенотерол + ипратропия бромид). Системные стероиды не назначались.

Предсезонно-сезонную АСИТ получали 16 человек (36%), из них сублингвальным методом введения аллергена пыльцы березы - 15 человек (94%), подкожными инъекциями смеси весенних аллергенов – 1 ребенок (6%). Первый курс АСИТ получали 9 человек (56,3 %), второй курс – 4 человека (25%), третий курс – 2 человека (12,5%), 1 ребенок (6,25%) получал 5-й курс АСИТ. Терапия аллергенами не входила в комплексный план лечения у 28 человек (64%).

#### *4.1.2. Анализ пыльцевой нагрузки*

Сезон пыления ранних весенних деревьев в 2015 году был типичным для нашего региона, сходным с предыдущими годами наблюдения. Суммарная сезонная пыльцевая продуктивность березы была в 118 раз выше, чем ольхи. ОПП 98 ольхи продолжался с 11 апреля по 15 мая, ОПП 98 березы - с 30 апреля по 22 мая 2015 г. ОПП 98 лещины не определялся в связи с ничтожно малым сезонным количеством пыльцевых зерен в атмосферном воздухе (всего 6 п. з./м<sup>3</sup> за весь период пыления) (рис. 11, таб. 12).

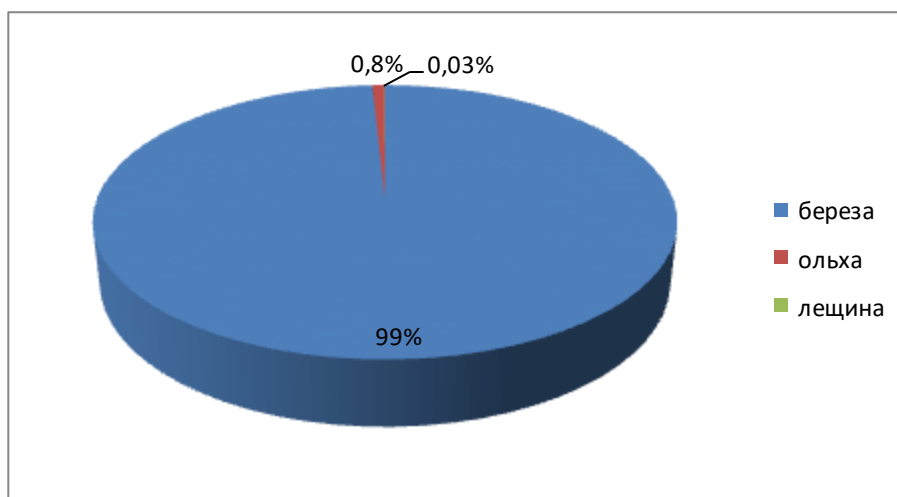


Рис. 11. Структура пыльцевой продуктивности весенних деревьев (березы, ольхи, лещины) за сезон пыления 2015 г

Таблица 12

Характеристика пыления ранних весенних деревьев в 2015 г

Показатели	береза	ольха	лещина
Период регистрации пыльцы:			
- первый день*	105	99	103
- последний день*	180	141	107
- продолжительность (дни)	76	43	5
Основной период пыления (ОПП 98)			
- начало*	120	101	-
- окончание*	142	133	-
- продолжительность (дни)	22	32	-
День максимальной концентрации пыльцевых зерен*	124	105	103
Дата максимальной концентрации (день, месяц)	04.05	15.04	13.04
Максимальная суточная концентрация, (п. з./м <sup>3</sup> )	2891	84	4
Суммарная пыльцевая продуктивность за сезон	19478	164	6

\* данные представлены в виде порядкового номера дня, считая от 1 января

Наиболее продолжительным был период пыления березы (76 дней). При этом ОПП 98 березы оказался короче ОПП 98 ольхи на 9 дней. ОПП 98

ольхи начался раньше, чем ОПП 98 березы на 19 дней. Максимальная концентрация пыльцевых зерен ольхи и лещины зарегистрирована в середине апреля, березы - в первой половине мая (таб. 12).

Динамика пыления березы имела два пика концентрации пыльцы (рис. 12).



*Рис.12. Динамика пыления березы и ольхи в 2015 году  
(По оси абсцисс – дни года, начиная с 1 января;  
по оси ординат – число пыльцевых зерен за сутки, п. з./м<sup>3</sup>)*

#### *4.1.3. Динамика клинических симптомов в период обострения*

Проведено изучение отдельных характеристик клинических симптомов (начало, пик выраженности, окончание) во взаимосвязи с характеристиками пыльцы (с началом регистрации первых пыльцевых зерен ольхи и березы, с началом ОПП 98, пиковой концентрацией, с последним днем регистрации пыльцевых зерен ольхи, с окончанием ОПП 98 ольхи, березы).

Для анализа появления первых симптомов в начале сезона пыления пациенты были стратифицированы на две группы по принципу наличия или отсутствия сенсibilизации к пыльце ольхи. По данным клинического наблюдения установлено, что манифестация симптомов ринита в обеих группах была отмечена на 1-8 дней раньше дня регистрации первых пыльцевых зерен ольхи. В первый день обнаружения пыльцевых зерен ольхи (2 п.з./м<sup>3</sup>) (09.04) симптомы сезонного ринита имели 7 человек (20%) с сенсibilизацией к пыльце

ольхи и 2 человека (25%) из группы пациентов без сенсibilизации к пыльце ольхи. Вероятно, это связано с клиническим ответом на мажорный аллерген Bet v1, содержащийся в пыльце березы и ольхи (таб. 13).

Таблица 13

*Характеристика клинических симптомов ринита и конъюнктивита в начале сезона пыления 2015 г*

Показатели, ед. измерения	Группы	
	с сенсibilизацией к пыльце ольхи, n=35	без сенсibilизации к пыльце ольхи, n=8
Дети с манифестацией первых симптомов до дня регистрации первой пыльцы ольхи, чел. (%)	7 (20%)	2 (25%)
Дети с симптомами на день регистрации первых п.з. ольхи, чел. (%)	7 (20%)	2 (25%)
Выраженность симптомов в первый день регистрации п.з. ольхи, средний балл	0,080952	0,104167
Дети с симптомами на день регистрации первых п.з. березы, чел. (%)	8 (22,8%)	3 (37,5%)
Выраженность симптомов в первый день регистрации п.з. березы, средний балл	0,104762	0,208333

\* всего 43 из 44 детей основной группы, т.к. 1 человеку аллергообследование проводилось с помощью микста ранних весенних деревьев

В первый день регистрации пыльцевых зерен пыльцы березы (2 п.з.) количество человек с симптомами увеличилось незначительно. Выраженность клинических симптомов в обеих группах в первые дни регистрации пыльцевых зерен ольхи и березы не имела достоверных различий ( $p > 0,05$ ).

Далее анализ проводился для всей когорты пациентов. Более выраженным оказался симптом заложенности носа по сравнению с зудом в области носа (выше средний балл по субъективной оценке). Максимальное значение среднего балла заложенности носа (1[1;2]) и такого симптома как



чихание (1 [0;2]) зарегистрировано на 130-й день года (09.05), ринореи (1[0;2]) – на 126-й день года (05.05) , зуда носа (1[0;1,5]) – на 129-й день года (08.05). Таким образом, пик симптомов запаздывал за пиком пыления на 1-5 дней (таб. 14, рис. 13).

Таблица 14

*Характеристика клинических симптомов сезонного ринита с учетом пыльцевой нагрузки*

Показатели, ед. измерения	Симптомы			
	Заложенность носа	Ринорея	Зуд носа	Чихание
Выраженность симптомов в день регистрации первых пыльцевых зерен ольхи (09.04), (М /Ме [25;75])	0,091 0 [0;0]	0,091 0 [0;0]	0,091 0 [0;0]	0,136 0 [0;0]
Дети, имевшие симптом в день регистрации первых пыльцевых зерен ольхи (N=44), чел.(%)	3 (6,8%)	4 (9%)	3 (6,8%)	6 (13,6%)
Максимальное значение симптома, (М / Ме [25;75])	1,364 1[1;2]	1,227 1 [0;2]	0,886 1 [0;1,5]	1,091 1 [0;2]
Дата максимального значения симптома, (день, месяц)	09.05	05.05	08.05	09.05
День максимального значения симптома (от начала года)	130	126	129	130
Дети, имевшие симптомы на этот день (N=44), чел. (%)	35 (80%)	29 (66%)	26 (59%)	27 (61,4%)
Выраженность симптомов в последний день ОПП березы (22.05), (М /Ме [25;75])	0,773 0 [0;1]	0,614 0 [0;1]	0,364 0 [0;0]	0,636 0 [0;1]
Выраженность симптомов в последний день наблюдения (31.05), (М /Ме [25;75])	0,390 0 [0;0]	0,293 0 [0;0]	0,268 0 [0;0]	0,333 0 [0;0]
Дети, имевшие симптомы в последний день наблюдения (N=41*), чел. (%)	9 (22%)	7 (17%)	7 (17%)	7 (17%)

\* у 3-х пациентов отсутствовали данные за последний день наблюдения

При оценке значимости различий (непараметрические данные, критерий Манна-Уитни) достоверных различий между выраженностью отдельных симптомов не выявлено.

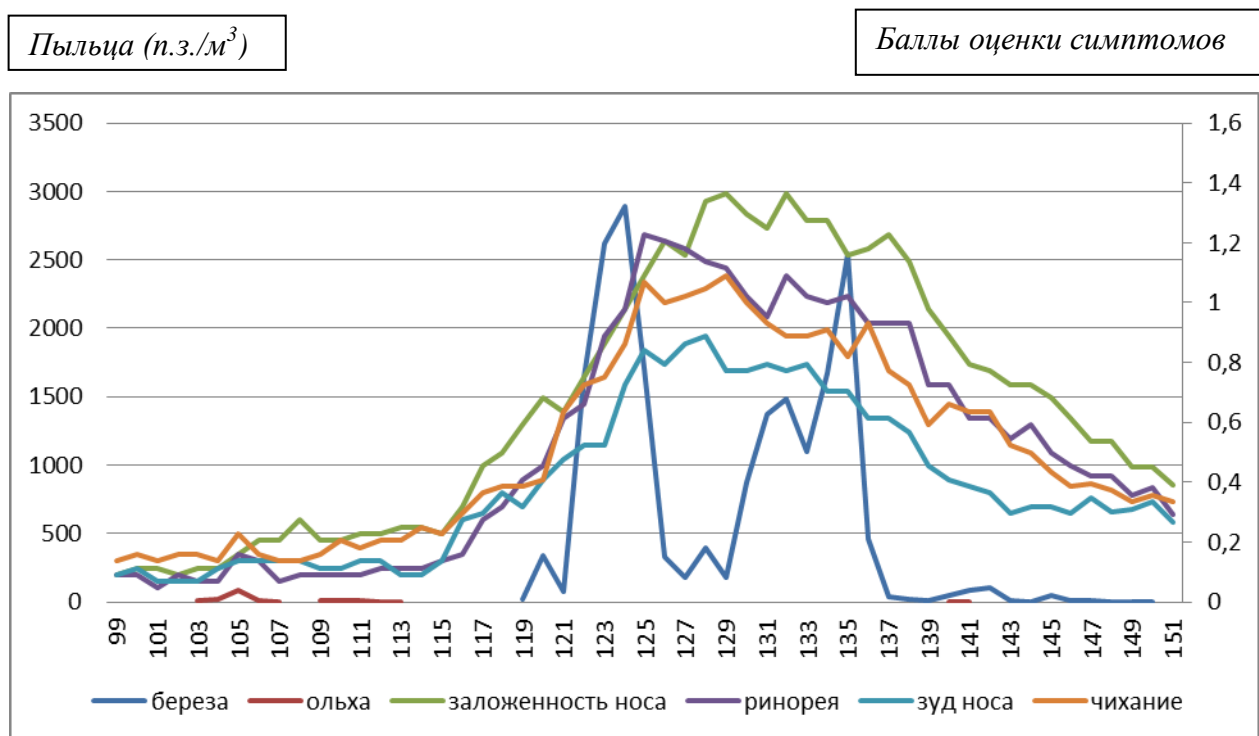


Рис.13. Динамика клинических симптомов сезонного аллергического ринита (в баллах) на фоне пыления березы, ольхи (п.з. /м<sup>3</sup>)

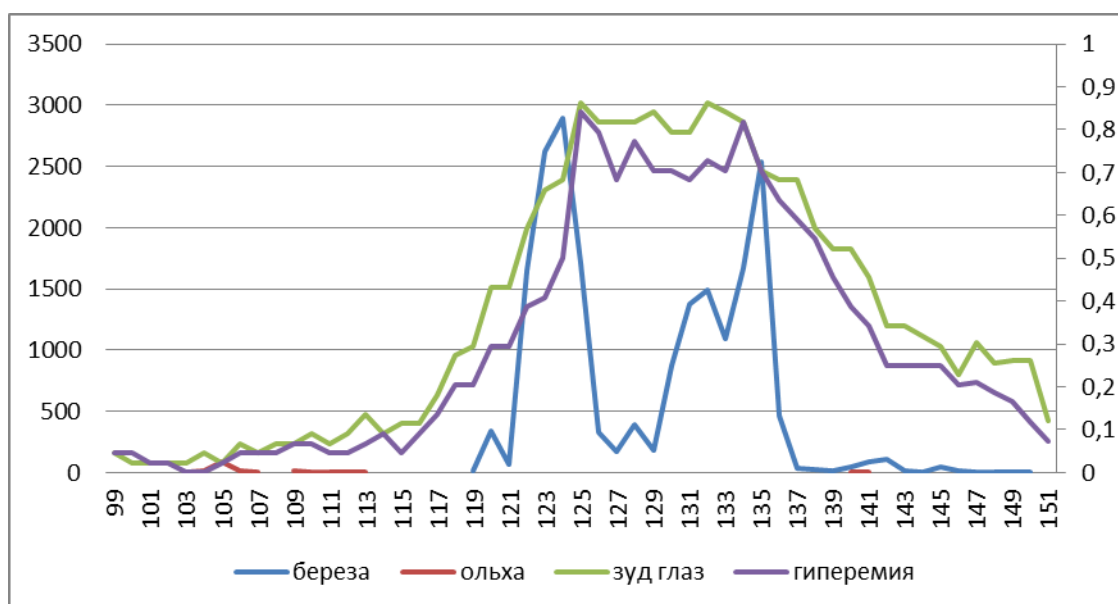
В первый день обнаружения пыльцевых зерен ольхи (2 п.з./м<sup>3</sup>) (09.04) зарегистрированы оба симптома сезонного конъюнктивита (гиперемия и зуд глаз). В целом, манифестация симптомов была отмечена на 1-8 дней раньше первого дня регистрации первых пыльцевых зерен ольхи.

Максимальная выраженность зуда глаз (1 [0;1,5]) и гиперемии (1 [0;1]) зарегистрирована на 126-й день (05.05), то есть пик симптомов запаздывал за пиком пыления на 1 день. В целом по субъективной оценке зуд беспокоил чуть больше, чем гиперемия. По среднему значению выраженности симптомов ринит беспокоит больше, чем конъюнктивит (таб. 15, рис. 14).

*Характеристика клинических симптомов сезонного конъюнктивита с  
учетом пыльцевой нагрузки*

Показатели, единицы измерения	Симптомы	
	Зуд глаз	Гиперемия
Выраженность симптомов в первый день регистрации пыльцевых зерен ольхи (09.04), (М / Ме [25;75])	0,045 0 [0;0]	0,045 0 [0;0]
Дети, имевшие симптом в первый день регистрации пыльцевых зерен (N=44), чел. (%)	2 (4,5%)	2 (4,5%)
Максимальное значение симптома, (М / Ме [25;75])	0,864 1 [0;1,5]	0,841 1 [0;1]
Дата максимального значения симптома, (день, месяц)	05.05	05.05
День максимального значения среднего балла симптома (от начала года)	126	135
Дети, имевшие симптомы на этот день (N=44), чел. (%)	23 (52,3%)	23 (52,3%)
Выраженность симптомов в последний день ОПП березы (22.05), (М / Ме [25;75])	0,341 1 [0;1,5]	0,25 0 [0;0]
Выраженность симптомов в последний день наблюдения (31.05), (М / Ме [25;75])	0,122 0 [0;0]	0,073 0 [0;0]
Дети, имевшие симптомы в последний день наблюдения (N=41*), чел. (%)	3 (7,3%)	3 (7,3%)

\* у 3-х пациентов отсутствовали данные за последний день наблюдения



*Рис.14 Динамика клинических симптомов сезонного аллергического конъюнктивита (в баллах) на фоне пыления березы, ольхи (п. з. /м<sup>3</sup>)*

#### 4.1.4. Статистическое обоснование применения шкалы RTSS

Для выбора методики дальнейшей статистической обработки проведена оценка симптомов шкалы RTSS с помощью корреляционного и факторного анализа. Установлена сильная прямая зависимость между всеми шестью переменными (симптомами), коэффициенты корреляции Спирмена составили значения в диапазоне 0,97-1,00 ( $p < 0,001$ ) (таб. 16).

Таблица 16

*Корреляционная матрица  
симптомов сезонного риноконъюнктивита (шкала RTSS)*

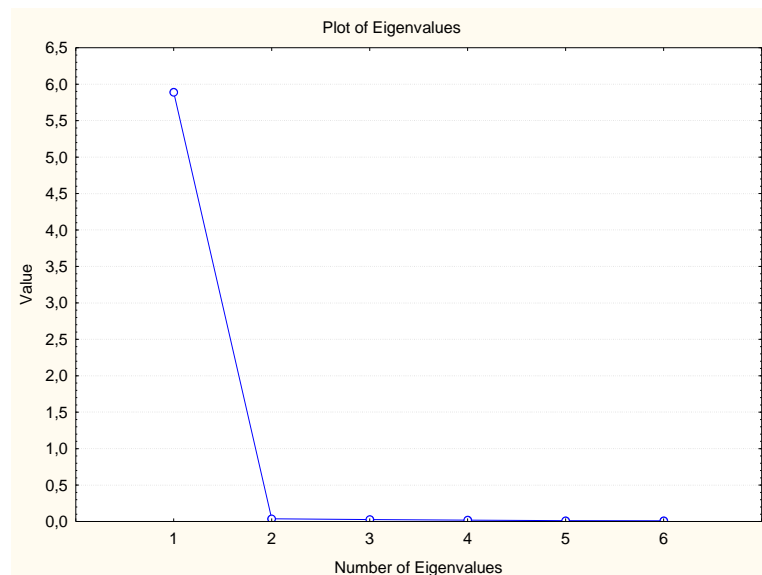
Симптомы	заложенность	ринорея	зуд носа	чихание	зуд глаз	гиперемия глаз
заложенность	1,00	0,98	0,97	0,97	0,98	0,97
ринорея	0,98	1,00	0,98	0,99	0,99	0,98
зуд носа	0,97	0,98	1,00	0,98	0,98	0,98
чихание	0,97	0,99	0,98	1,00	0,98	0,97
зуд глаз	0,98	0,99	0,98	0,98	1,00	0,98
гиперемия глаз	0,97	0,98	0,98	0,97	0,98	1,00

Факторный анализ исходных данных показал, что общая дисперсия всех факторов равна 6, при этом фактор 1 объяснял 98% общей дисперсии, фактор 2 – 0,6%, фактор 3 – 0,5%, фактор 4 – 0,33%, фактор 5 – 0,2%, фактор 6 – 0,17% (таб. 17, рис. 15)

Таблица 17

*Статистическая характеристика выделенных факторов*

№	Дисперсия факторов	% от общей дисперсии (от каждого фактора)	Накопленная (кумуляционная) дисперсия	% накопленной дисперсии
1	5,892408	98,20680	5,892408	98,2068
2	0,038321	0,63868	5,930729	98,8455
3	0,027486	0,45811	5,958215	99,3036
4	0,020006	0,33344	5,978221	99,6370
5	0,011725	0,19541	5,989946	99,8324
6	0,010054	0,16757	6,000000	100,0000



*Рис. 15. Вклад отдельных факторов (в процентах) в общее значение дисперсии*

Поскольку коэффициенты фактора 1 практически совпадают, то это обосновывает возможность в качестве основного показателя состояния пациента рассматривать сумму баллов всех 6 симптомов (таб. 18).

*Таблица 18*

*Статистические значения факторных коэффициентов*

Factor Score Coefficients (перпесс.анализ.sta) Rotation: Unrotated Extraction: Principal components						
	Factor - 1	Factor - 2	Factor - 3	Factor - 4	Factor - 5	Factor - 6
заложенность	-0,167434	-3,69138	2,02037	2,71257	-1,85958	1,12368
ринорея	-0,168738	0,76449	1,41398	-2,44996	3,72853	6,85017
зуд носа	-0,167901	2,32671	-2,32634	4,67424	-0,86829	1,77676
чихание	-0,168119	2,15537	2,99739	-1,64760	-4,56000	-3,31338
зуд глаз	-0,168927	-0,24053	-0,12230	0,19992	6,23792	-6,08432
гиперемия глаз	-0,167966	-1,32955	-3,98614	-3,46717	-2,73348	-0,34231

Таким образом, при проведении расчетов в статистическом анализе данных вместо баллов, оценивающих каждый из 6 симптомов, возможно использование только их общей суммы.

#### 4.1.5. Оценка взаимосвязей концентрации пыльцы с клиническими данными

При корреляционном анализе между выраженностью симптомов сезонного риноконъюнктивита и концентрацией изучаемых аллергенов установлена сильная прямая связь с пылью березы ( $r=0,85$ ,  $p<0,05$ ) и обратная связь умеренной силы с пылью ольхи ( $r= - 0,48$ ,  $p<0,05$ ). Вероятнее всего, отрицательная связь «ольха – симптомы» связана с тем, что период снижения концентрации пыльцевых зерен ольхи по времени накладывается на период стремительного нарастания концентрации пыльцевых зерен березы, при этом суммарная сезонная пыльцевая продуктивность пыльцы березы в 118 раз выше, чем ольхи (рис.16). Концентрация пыльцы лещины не была использована при анализе основной группы, в связи с ничтожно малым ее суммарным содержанием за сезон пыления 2015 года - всего 6 п.з./м<sup>3</sup>.

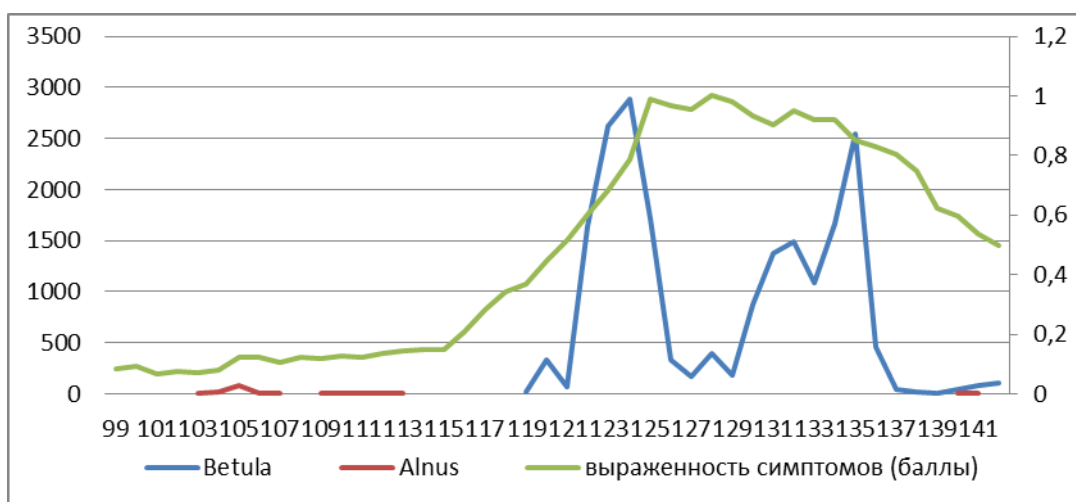


Рис.16. Динамика общего балла симптомов поллиноза и концентрации пыльцы ранних весенних деревьев (березы-*Betula*, ольхи-*Alnus*, ед. изм. – п. з./м<sup>3</sup>)

При оценке взаимосвязи концентрации пыльцы березы и количества пациентов, имеющих симптомы, выявлена сильная прямая связь ( $r=0,89$ ,  $p<0,05$ ) (рис.17). Между концентрацией пыльцы ольхи и количеством человек с симптомами установлена обратная связь ( $r= - 0,52$ ,  $p<0,05$ ).

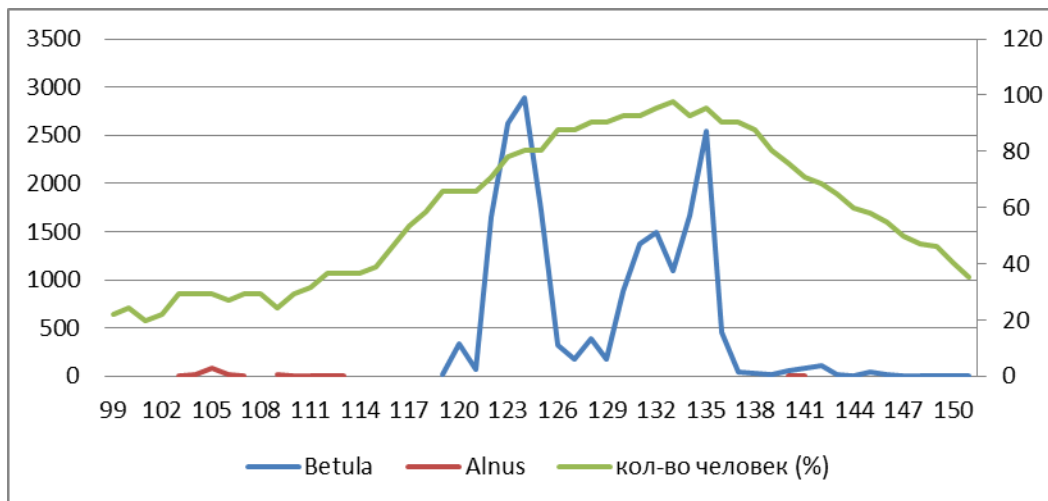


Рис.17. Динамика концентрации пыльцы ранних весенних деревьев (березы-*Betula*, ольхи-*Alnus*, ед. изм. – п. з./м<sup>3</sup>) и количества человек в обострении (%)

#### 4.1.6. Оценка взаимосвязей концентрации пыльцы с данными комплексного лечения

Концентрация пыльцы березы и уровень медикаментозной нагрузки имели прямую умеренную связь ( $r=0,49$ ,  $p<0,05$ ) (рис.18). Установлена обратная корреляция между пыльцой ольхи и уровнем медикаментозной нагрузки ( $r= - 0,14$ ,  $p<0,05$ ).

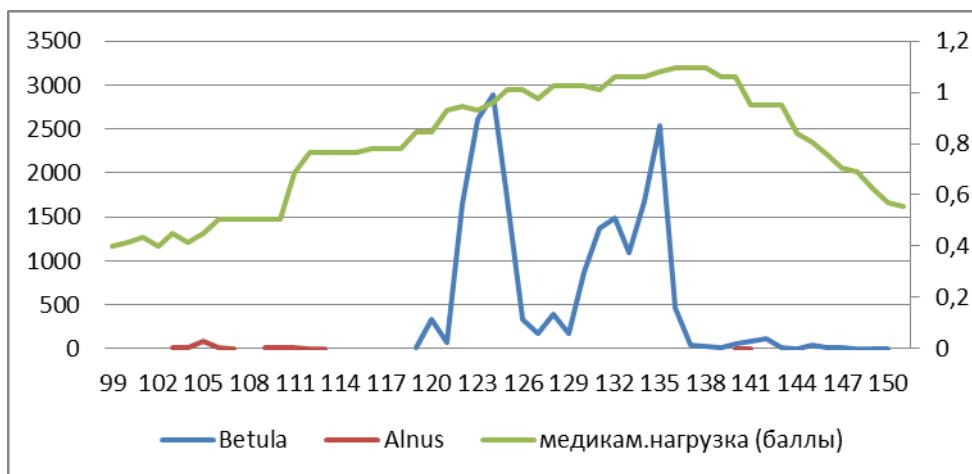


Рис.18. Динамика концентрации пыльцы ранних весенних деревьев (березы-*Betula*, ольхи-*Alnus*, ед. изм. – п. з./м<sup>3</sup>) и медикаментозной нагрузки (баллы)

Проведена оценка уровня медикаментозной нагрузки в группах, получавших и не получавших АСИТ. Уровень медикаментозной нагрузки

определялся по общей сумме баллов шкалы dMS за каждый день наблюдения всех пациентов. Установлено, что уровень медикаментозной нагрузки существенно ниже в группе пациентов, получавших предсезонно-сезонную АСИТ: 29 [20;32] и 38,5 [30,5;44] соответственно ( $p=0,005$ ) (рис. 19).

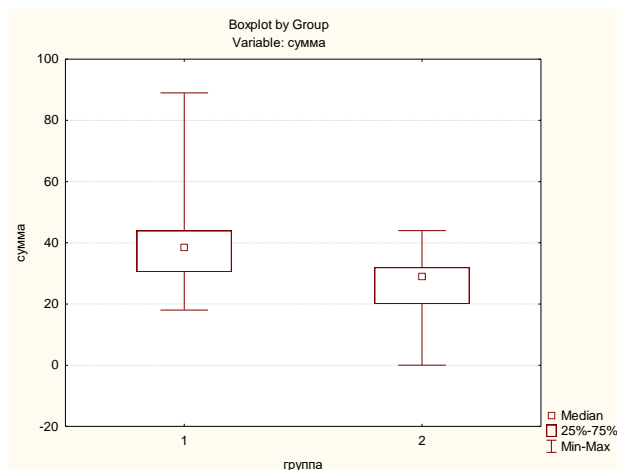


Рис. 19. Уровень медикаментозной нагрузки в группах, не получавших АСИТ (1), получавших АСИТ(2) в 2015 г

#### 4.1.7. Оценка прогностической значимости выявленных взаимосвязей в регрессионном анализе

Регрессионный анализ подтвердил полученные в корреляционном анализе зависимости и показал, что именно концентрация пыльцы березы является значимым прогностическим признаком для выраженности симптомов поллиноза, количества пациентов в обострении и уровня медикаментозной нагрузки. Значение силы влияния пыльцы березы (Beta) на выраженность симптомов составило 0,91 ( $p=0,000001$ ). Концентрация пыльцы березы является значимым прогностическим признаком для количества пациентов в обострении (Beta=0,89 при  $p=0,000001$ ) и для уровня медикаментозной нагрузки (Beta=0,86 при  $p=0,000001$ ). Для пыльцы ольхи Beta = -0,47 ( $p=0,00102$ ), что свидетельствовало об отсутствии прогностической значимости. Концентрация пыльцы ольхи является незначимым прогностическим признаком для количества пациентов с симптомами и



уровня медикаментозной нагрузки:  $Beta = -0,53$  ( $p=0,0004$ ) и  $Beta = -0,18$  ( $p=0,44$ ), соответственно.

Клинический пример 1. Пациент Д., мальчик, 14 лет. Диагноз: Поллиноз, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, сенсibilизация к пыльце березы и лещины.

Анамнез заболевания: с 8-и лет ежегодно в апреле и мае беспокоили типичные симптомы сезонного риноконъюнктивита. При аллергообследовании методом скарификационных кожных проб (2014 г) выявлена сенсibilизация к пыльце березы и лещины. С января по май 2015 г проведен первый курс сублингвальной АСИТ аллергеном пыльцы березы. С 29 апреля был назначен лоратадин 10 мг per os.

Резюме: Первые легкие симптомы аллергического ринита у пациента с сенсibilизацией к лещине и березе появились 27.04, когда лещина уже закончила пылить (с 13 по 17.04, общая пыльцевая продуктивность 6 п.з. за сезон), а пыление березы еще не началось (таб. 19).

## Фрагмент дневника наблюдения

Симптомы	Дни																														
	апрель															май															
	09	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	01	02	03	04	05	06	07	08	09
Заложенность	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	2	2	2	2	2
Ринорея	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	2	0	0	0	0	2	2	1	1	1
Зуд носа	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	2	2	2	2	1
Чихание	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	2	2	1	1
Зуд глаз	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0
Гиперемия глаз	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0
Сумма баллов	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	4	4	5	0	0	0	1	9	10	8	6	5

Концентрация пыльцы ранних весенних деревьев (п.з./м<sup>3</sup>)

Береза	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	17	336	71	1647	2617	2891	1713	328	175	392	179
Ольха	2	0	6	0	8	15	84	10	2	0	12	6	6	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2	0	0	0	0	0
Лещина	0	0	0	0	4	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Пациент был информирован о необходимости вносить в дневник наблюдений данные об изменении общего состояния, повышении температуры тела, появлении признаков недомогания (интоксикации) для своевременного выявления симптомов острых респираторных инфекций. Параллельно контроль состояния проводился исследователем 1 раз в десять дней (3 очных визита, 3 заочных). Следовательно, наличие респираторных инфекций представляется маловероятным.

Наиболее яркая клиническая симптоматика ринита и конъюнктивита отмечалась с 05.05, пик симптомов – 06.05, через два дня после пиковых концентраций пыльцы березы.

Таким образом, прогнозирование обострения у данного пациента по пыльце лещины не представлялось возможным. О березе следует отметить, что первые симптомы появились на несколько дней раньше начала пыления и достигли пика на 2 дня позже пика концентрации березы.

#### **4.2. Оценка воспроизводимости полученных данных в последующем сезоне пыления 2016 г**

С учетом межсезонной изменчивости пыльцевой продуктивности и для проверки данных, полученных в основной группе в сезоне пыления 2015 года, была сформирована группа контроля из числа пациентов, наблюдавшихся в сезоне пыления 2016. В связи с нетипичным совпадением начала пыления ольхи и березы в сезоне пыления 2016 г, стратификации группы контроля по признаку сенсibilизации к пыльце ольхи не проводилась.

##### *4.2.1. Характеристика пациентов группы контроля*

Всего скринировано 18 детей, в соответствии с критериями включения, не включения и исключения в статистическую обработку вошли данные 15 человек. Средний возраст пациентов составил 7,6 [6,75;11,75] лет, соотношение мальчиков и девочек - 2:1. Отягощенную наследственность по поллинозу имели 4 (26,6%) ребенка, по материнской линии – 1 (25%) пациент, по линии отца – 3 (75%) человека. По данным анамнеза, минимальный возраст

дебюта сезонного риноконъюнктивита составил 2 года, максимальный – 14 лет, средний в группе - 3,5 [2,5;4,5] года. Минимальный стаж заболевания был 2 года, максимальный – 7 лет, средний в группе - 3,5 [2,5;4,0] года.

Клинические симптомы поллиноза в виде сезонного ринита имели 14 (93%) детей, проявления сезонного конъюнктивита были у 100% пациентов. Преобладали пациенты с симптомами средней степени тяжести (рис. 20).



*Рис.20 Структура сезонного риноконъюнктивита по степени тяжести в группе контроля*

Бронхиальную астму в анамнезе имели 2 (13%) человека, симптомов обострения заболевания в сезон наблюдения не зарегистрировано.

В структуре сопутствующей патологии преобладали атопический дерматит (20%) и хронический гастродуоденит (13%) (таб. 19).

*Таблица 20*

*Сопутствующая патология пациентов группы контроля*

Сопутствующая патология	Количество человек, n=15	
	Абс.	%
Атопический дерматит	3	20
Хронический гастродуоденит	2	13
Дисфункция сфинктера Одди по панкреатическому типу	1	6,7
Хронический тонзиллит	1	6,7
Рецидивирующий Herpes Labialis	1	6,7
Неврозоподобный синдром	1	6,7
Ожирение экзогенно-конституциональное	1	6,7

Все дети были sensibilizированы к пыльце деревьев. У 8 (53%) пациентов в аллергообследовании методом скарификационных кожных проб с помощью индивидуальных аллергенов sensibilизация к пыльце березы выявлена у 6 (75%) детей, к пыльце ольхи и лещины – также у 6 (75%) детей соответственно. Изолированную sensibilизацию к пыльце березы имели 2 (25%) детей, к двум аллергенам (ольха, лещина) – 2 (25%) пациентов, к трем аллергенам (береза, ольха, лещина) – 4 (50%) ребенка. У 6 (41%) детей sensibilизация к ранним весенним деревьям установлена методом скарификационных кожных проб с помощью микста аллергенов «Весенняя смесь ранняя» («Севафарма», Чехия), 1 человеку (6,7%) – методом ИХЛА, панель «деревья общие» («Siemens», Германия). Сопутствующую sensibilизацию к злаковым и луговым травам имели 6 (40%) детей, к сорным травам – 4 (26,6%) пациента, в совокупности пыльцевую sensibilизацию к злаковым, луговым и сорным травам имели 7 (47%) участников исследования, к бытовым и эпидермальным аллергенам – по 2 ребенка (13%) соответственно, к пищевым аллергенам - 1 человек (6,7%) (рис. 21).



*Рис. 21. Профиль сопутствующей sensibilизации пациентов 2016 года наблюдения*

Все пациенты получали плановую или симптоматическую медикаментозную терапию. Системные антигистаминные препараты II-го поколения (дезлоратадин, цетиризин, лоратадин, левоцетиризин) принимали

14 человек (93%). Топические антигистаминные препараты в виде глазных капель (азеластин, олопатадин) были назначены 3 пациентам (20%). Антилейкотриеновые препараты (монтелукаст) принимали 3 человека (20%). Интраназальные глюкокортикостероиды (мометазон, флутиказон) получало 8 детей (53%), стероидные глазные капли (дексаметазон) – 1 (6,7%) человек. Системные стероиды не назначались.

Предсезонно-сезонную АСИТ сублингвальными аллергенами получали 8 человек (53%), в том числе первый курс АСИТ - 2 человека (25 %), второй, третий и четвертый курсы – по 2 ребенка (по 25%). Не проводилась АСИТ у 7 человек (47%).

Таким образом, основная группа и группа контроля были сопоставимы по демографическим и клиническим характеристикам: среднему возрасту пациентов ( $p=0,265$ ), гендерной структуре, среднему возрасту дебюта поллиноза ( $p=0,274$ ), стажу заболевания ( $p=0,718$ ), структуре симптомов по степени тяжести и профилю сопутствующей сенсibilизации.

#### 4.2.2. Анализ пылевой нагрузки в сезоне пыления 2016 г.

Сезон пыления 2016 года также был типичным для Пермского края. Суммарная сезонная пылевая продуктивность березы была в 54 раз выше, чем ольхи и в 947 раз выше, чем лещины (рис. 22,23).

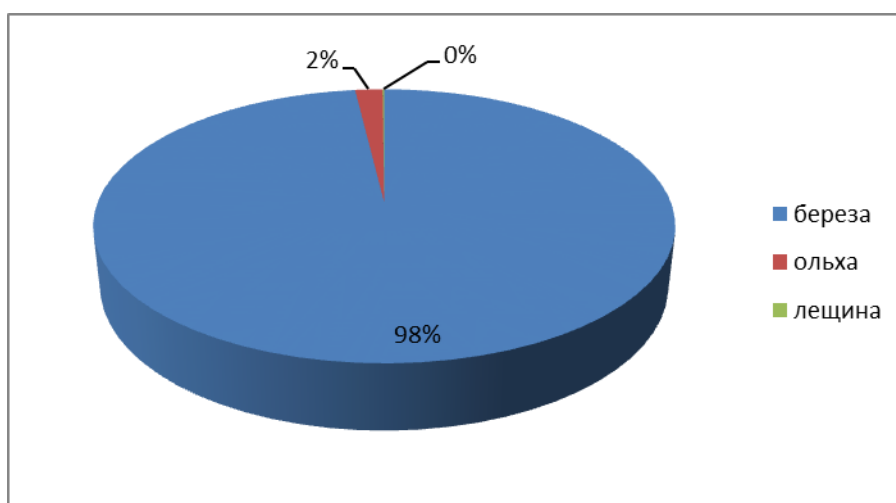


Рис. 22. Структура пылевой продуктивности весенних деревьев (березы, ольхи, лещины) за сезон пыления 2016 г



*Рис. 23. Динамика пыления березы, ольхи и лещины в 2016 году  
(По оси абсцисс – дни года, начиная с 1 января;  
по оси ординат – число пыльцевых зерен за сутки, п. з./м<sup>3</sup>)*

ОПП 98 ольхи продолжался с 9 по 27 апреля, ОПП 98 березы - с 12 апреля по 19 мая 2016 г, ОПП 98 лещины – с 10 по 15 апреля.

Как и в 2015 г, наиболее продолжительно регистрировались в атмосферном воздухе пыльцевые зерна березы (106 дней). Но в отличие от предыдущего сезона ОПП 98 березы оказался длиннее, чем ОПП 98 ольхи. ОПП 98 ольхи начался раньше, чем ОПП 98 березы на 13 дней. Максимальная концентрация пыльцевых зерен ольхи и лещины, как и в 2015 г, была зарегистрирована в середине апреля, березы - в первой половине мая (таб. 21).

## Характеристика пыления ранних весенних деревьев в 2016 г

Показатели	Береза	Ольха	Лещина
Период регистрации пыльцы:			
- первый день *	97	96	100
- последний день *	202	133	117
- продолжительность (дни)	106	38	18
Основной период пыления (ОПП 98)			
- начало *	113	100	101
- окончание *	150	128	106
- продолжительность (дни)	38	29	5
День максимальной концентрации пыльцевых зерен *	127	106	105
Дата максимальной концентрации (день, месяц)	06.05	15.04	14.04
Максимальная суточная концентрация, (п.з./м <sup>3</sup> )	6021	250	21
Суммарная пыльцевая продуктивность за сезон	38821	720	41

\* данные представлены в виде порядкового номера дня, считая от 1 января

Таким образом, пиковая концентрация пыльцы в сезонах 2015 и 2016 гг (2891 и 6021 п.з./м<sup>3</sup>) и суммарная пыльцевая продуктивность березы (19978 и 38821 п.з.) отличались в 2 раза. ОПП 98 совпал с периодом наблюдения пациентов.

#### 4.2.3. Оценка взаимосвязей концентрации пыльцы с клиническими данными

При корреляционном анализе выявлена сильная прямая связь между выраженностью симптомов сезонного риноконъюнктивита и концентрацией пыльцы березы ( $r=0,79$ ,  $p<0,05$ ) и обратная связь с пылью ольхи ( $r= - 0,5$ ,  $p<0,05$ ). В 2016 году суммарная пыльцевая продуктивность лещины за сезон составила 41 п.з./м<sup>3</sup>, что позволило включить эти данные в исследование. Концентрация пыльцы лещины имела умеренную прямую связь с симптомами риноконъюнктивита:  $r=0,34$  при  $p<0,05$  (рис. 24).



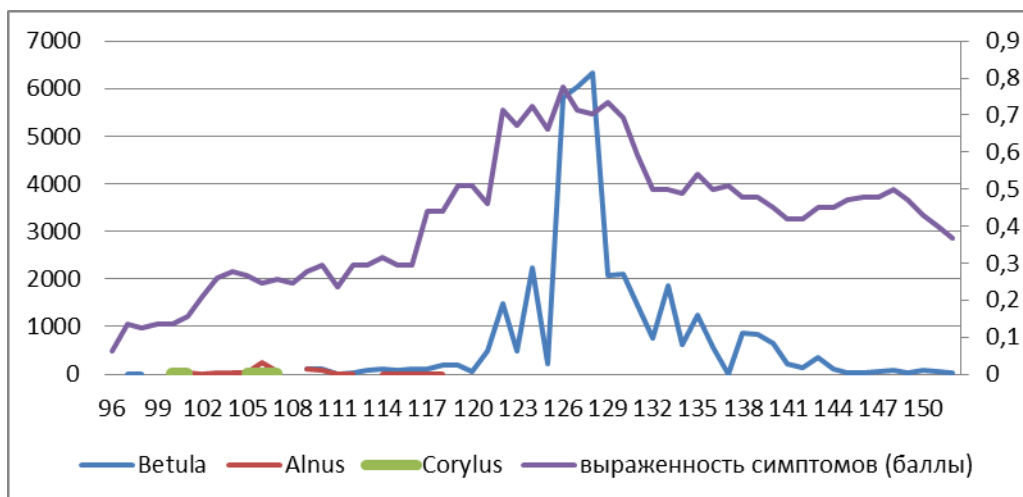


Рис.24. Динамика общего балла симптомов поллиноза и концентрации пыльцы ранних весенних деревьев (березы-Betula, ольхи-Alnus, лещины –Corylus, ед. изм. – п. з./м³) в 2016 г

Несмотря на то, что пыльцевая продуктивность сезона 2016 г. была выше в 2 раза, субъективная оценка симптомов (по общему баллу) не выше, чем в сезоне 2015 гг. (см. рис. 16).

Между концентрацией пыльцы березы и количеством пациентов, имеющих симптомы, выявлена сильная прямая связь ( $r=0,83$ ,  $p<0,05$ ). Между концентрацией пыльцы ольхи и количеством человек с симптомами установлена обратная связь ( $r= - 0,47$ ,  $p<0,05$ ). Концентрация пыльцы лещины имела умеренную обратную связь с количеством пациентов:  $r= - 0,26$  при  $p<0,05$  (рис. 25).

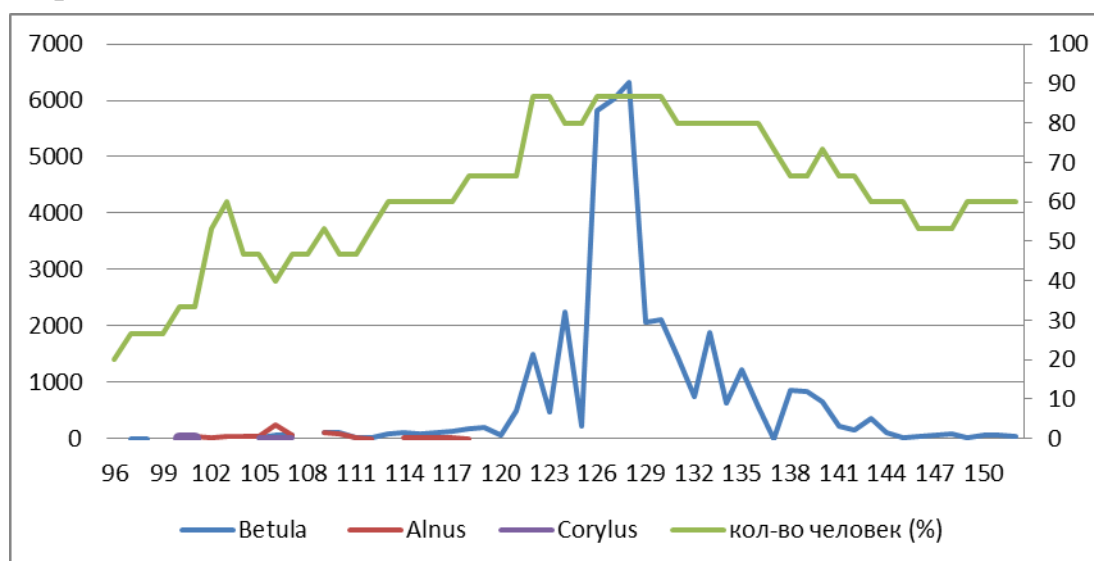


Рис.25. Динамика концентрации пыльцы ранних весенних деревьев (березы-Betula, ольхи-Alnus, лещины –Corylus, ед. изм. – п. з./м³) и количества человек в обострении (%) в 2016

#### 4.2.4. Оценка взаимосвязей концентрации пыльцы с данными комплексного лечения

Концентрация пыльцы березы и уровень медикаментозной нагрузки имели прямую умеренную связь ( $r=0,64$ ,  $p<0,05$ ), между пылью ольхи и уровнем медикаментозной нагрузки выявлена обратная корреляция ( $r= - 0,53$ ,  $p<0,05$ ). Концентрация пыльцы лещины имела умеренную обратную связь с уровнем медикаментозной нагрузки:  $r= - 0,53$  при  $p<0,05$  (рис. 26).

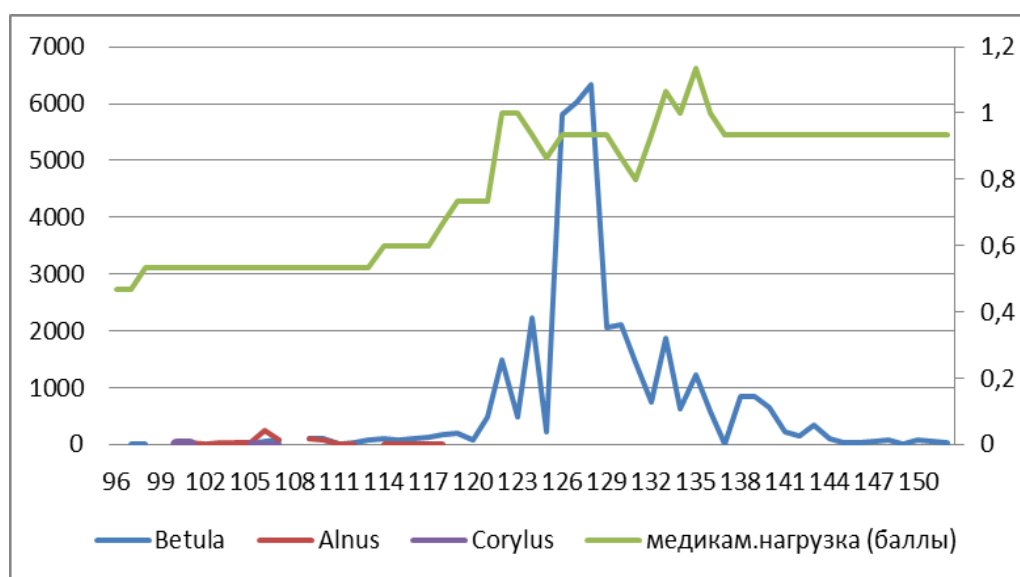
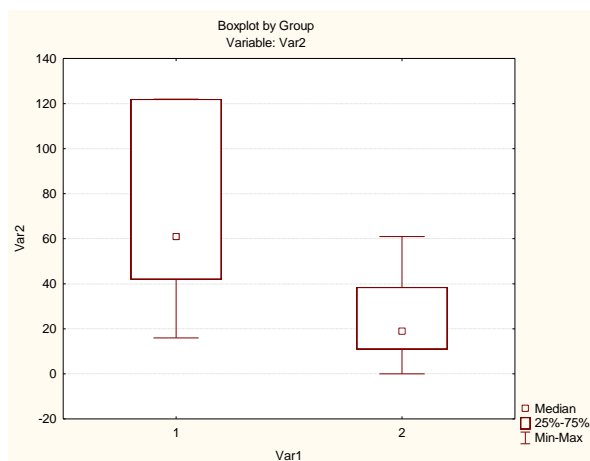


Рис.26. Динамика концентрации пыльцы ранних весенних деревьев (березы-Betula, ольхи-Alnus, лещины –Corylus, ед. изм. – п. з./м³) и медикаментозной нагрузки (баллы) в 2016 гг

Установлено, что уровень медикаментозной нагрузки существенно ниже в группе пациентов, получавших предсезонно-сезонную АСИТ: 19 [11;38,5] и 61[42;122] соответственно ( $p=0,02$ ) (рис. 27).



*Рис. 27. Уровень медикаментозной нагрузки в группах, не получавших АСИТ (1) и получавших АСИТ(2) в 2016 г*

#### *4.2.5. Оценка прогностической значимости выявленных взаимосвязей в регрессионном анализе*

Значение силы влияния пыльцы березы (Beta) на выраженность симптомов составило 0,82 ( $p=0,000001$ ). Концентрация пыльцы березы является значимым прогностическим признаком для количества пациентов в обострении (Beta=0,83 при  $p=0,000001$ ) и для уровня медикаментозной нагрузки (Beta=0,67 при  $p=0,000001$ ). Для пыльцы ольхи Beta = -0,47 ( $p=0,00102$ ), что свидетельствовало об отсутствии прогностической значимости. Концентрация пыльцы ольхи является незначимым прогностическим признаком для выраженности клинических симптомов (Beta= - 0,52, при  $p=0,00002$ ), количества пациентов с симптомами (Beta= - 0,47 при  $p=0,003$ ) и уровня медикаментозной нагрузки (Beta= - 0,55 при  $p=0,003$ ). Регрессионный анализ пыльцы лещины в группе контроля также не выявил её прогностического значения для выраженности симптомов (Beta=0,37, при  $p=0,00001$ ), для количества человек в обострении (Beta= - 0,26, при  $p=0,54$ ) и для уровня медикаментозной нагрузки (Beta= - 0,32, при  $p=0,54$ ).

Таким образом, сезоны пыления 2015 и 2016 гг были типичными для Пермского края. В структуре пыльцы ранних весенних деревьев, как и в предыдущие годы, наблюдалось значительное преобладание пыльцы березы.

Статистический анализ полученных данных показал, что концентрация пыльцы березы имеет прямую сильную связь с выраженностью симптомов поллиноза, количеством пациентов в обострении, умеренную прямую связь - с уровнем медикаментозной нагрузки; концентрация пыльцы березы является значимым прогностическим признаком для симптомов поллиноза, количества пациентов с обострением и уровня медикаментозной нагрузки; уровень содержания пыльцевых зерен ольхи в атмосферном воздухе имеет значение для появления первых симптомов в начале сезона пыления, однако не может быть использован в прогностических целях; концентрация пыльцы лещины не имеет прогностической значимости. Мониторинг лекарственной нагрузки может быть использован для оценки эффективности АСИТ.

Пик выраженности симптомов сезонного риноконъюнктивита запаздывает за пиком концентрации пыльцы березы на 1-5 дней, что указывает на отсроченный характер клинического ответа.

Возникает вопрос о чувствительности аэропалинологического метода обнаружения пыльцы и его прогностической значимости для начала сезона обострения, так как формирование первых клинических симптомов обострения сезонного риноконъюнктивита начиналось еще до регистрации первых пыльцевых зерен ранних весенних деревьев.

## ГЛАВА V

# ПОСТРОЕНИЕ И АНАЛИЗ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ВЕРОЯТНОСТИ ПОЯВЛЕНИЯ СИМПТОМОВ СЕЗОННОГО РИНОКОНЪЮНКТИВИТА У ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЕЙ К ПЫЛЬЦЕ БЕРЕЗЫ

### 5.1. Характеристика этапа исследования

Для построения модели вероятности появления симптомов поллиноза использована аллергия к пыльце березы, как наиболее распространенный этиологический вариант заболевания на территории, где проводилось исследование.

Существенным фактором при выборе вида аллергии было время ее развития в начале очередного сезона палликации, что позволяло пренебречь сенсibilизацией к большинству других пыльцевых аллергенов, кроме ольхи.

Группа пациентов 2015 года наблюдения была стратифицирована на две по признаку наличия или отсутствия доказанной сенсibilизации к пыльце березы.

Для обеспечения максимальной однородности группы по характеру сенсibilизации и с учетом возможной сенсibilизации к ольхе или бытовой сенсibilизации к антигенам домашней пыли из статистической обработки были исключены пациенты, имевшие типичные симптомы до начала пыления березы.

Таким образом, для построения модели были использованы данные 24 пациентов с установленной сенсibilизацией к пыльце березы, не имевших типичных симптомов 26 апреля 2015 г (29 апреля зарегистрированы 17 п.з. березы/м<sup>3</sup>).

Средний возраст детей составил 9,9 ( $\pm 3,6$ ) лет, соотношение мальчиков и девочек - 1,6:1. Все пациенты получали плановую медикаментозную терапию. Из них 7 (29%) детям в периоде наблюдения было назначено дополнительное симптоматическое лечение. Системные антигистаминные

препараты II-го поколения (дезлоратадин, цетиризин, лоратадин, левоцетиризин) принимали 22 человека (92%). Топические антигистаминные препараты в виде глазных капель (азеластин, олопатадин) были назначены 3 пациентам (12,5%), в виде назального спрея (азеластин) - 1 ребенку (4%). Антилейкотриеновые препараты (монтелукаст) принимали 3 человека (12,5%). Интраназальные глюкокортикостероиды (мометазон, флутиказон) получало 5 детей (21%). Системные стероиды не назначались.

Предсезонно-сезонная аллерген специфическая иммунотерапия была проведена у 10 человек (42%). Из них сублингвальную АСИТ (аллерген пыльцы березы) получали 9 человек из 10 (90%), подкожную АСИТ (смесь аллергенов: береза, ольха, лещина, граб) – 1 ребенок (10%). Первый курс АСИТ получали 6 человек (60%), второй и третий курс – по 2 человека (по 20% в каждом случае). Не получали АСИТ 14 человек (58% общего количества группы).

У всех детей ранее были зарегистрированы симптомы сезонного риноконъюнктивита.

## 5.2. Построение модели

Для прогнозирования вероятности появления симптомов сезонного риноконъюнктивита у пациента предложена бинарная логит-модель [3]

$$P(y = 1|Bet, ML, ASIT, GEN, AGE) = \frac{\exp(b_0 + b_1 Bet + b_2 ML + b_3 ASIT + b_4 GEN + b_5 AGE)}{1 + \exp(b_0 + b_1 Bet + b_2 ML + b_3 ASIT + b_4 GEN + b_5 AGE)}, \quad (1)$$

где  $y$  – бинарная переменная, принимающая значение 0 или 1 в зависимости от отсутствия или наличия у пациента симптомов в текущие сутки;  $Bet$  – концентрация пыльцы березы за предыдущие сутки (ед. изм. – п.з./м<sup>3</sup>),  $ML$  (medication load) – бинарная переменная, принимающая значение 0 или 1 в зависимости от отсутствия или наличия у пациента медикаментозной нагрузки,  $ASIT$  – бинарная переменная, принимающая значение 0 или 1 в зависимости от отсутствия или проведения предсезонно-сезонной АСИТ,

$GEN$  – пол пациента (0 – девочка, 1 – мальчик),  $AGE$  – возраст пациента (в месяцах);  $b_0, b_1, b_2, b_3, b_4, b_5$  – неизвестные параметры модели.

Нахождение оценок максимального правдоподобия  $\hat{b}_0, \hat{b}_1, \hat{b}_2, \hat{b}_3, \hat{b}_4, \hat{b}_5$  неизвестных параметров  $b_0, b_1, b_2, b_3, b_4, b_5$  осуществлялось с помощью совмещенного метода Розенброка и квази-Ньютона. Построение логит-модели вида (1) проводилось как для полного набора из 5 переменных, так и для различных подмножеств этого набора переменных (например,  $Bet, ASIT, GEN$ ;  $Bet, ASIT, ML$ ;  $Bet, ML, AGE$ ;  $Bet, ML, AGE, GEN$  и т.д.). Кроме того, выполнялась замена переменной  $Bet$  на один из 3-х показателей:  $Bet2$  – средняя концентрация пыльцы в последние два дня,  $Bet3$  – средняя концентрация в последние три дня,  $Bet4$  – в последние четыре дня. Возможное использование этих показателей обусловлено неустойчивым поведением переменной  $Bet$ , а также предположением о том, что концентрация пыльцы березы, измеряемая в одной точке города, может не соответствовать концентрации пыльцы березы в местах проживания пациентов.

Для построения модели использовались результаты 858 наблюдений за 24 пациентами в период с 26 апреля по 31 мая 2015 года. Результат отдельного наблюдения представлял собой совокупность значений показателей  $y, ML, ASIT, GEN, AGE$  одного из 24-х пациентов в определенный день указанного периода и значение концентрации пыльцы березы в предыдущий день  $Bet$ .

При этом отсутствие симптомов имело место в 39,5% случаев от общего числа наблюдений, наличие симптомов – в 61,5% случаев. Неполные данные были у двух пациентов: у одного из них отсутствовали сведения за 31 мая, а у второго – с 27 мая по 31 мая.

Вклад отдельных независимых переменных  $Bet, ML, ASIT, GEN, AGE$  в результирующий показатель  $y$  модели (1) характеризовался величиной статистики  $\chi^2$  Вальда. Включение каждой из переменных в модель

осуществлялось лишь в том случае, когда достигнутый уровень статистической значимости теста Вальда для этой переменной был меньше 0,05. Оценка степени влияния независимой переменной  $X$  ( $Bet, ML, ASIT, GEN$  или  $AGE$ ) на наличие симптомов сезонного риноконъюнктивита у пациента осуществлялась с помощью отношения шансов (ОШ).

Значимость логит-модели проверялась с помощью статистики  $\chi^2$  критерия множителей Лагранжа. Модель признавалась значимой при реальном уровне значимости этого теста  $p < 0,05$ .

Для сравнения качества построенных логит-моделей использовались следующие критерии: показатель конкордации или процент правильной переклассификации (чем ближе его значение к 100%, тем выше качество модели); AIC – информационный критерий Акайке (чем меньше значение этого показателя, тем выше качество модели); AUC (Area Under Curve) – численный показатель площади под ROC-кривой (Receiver Operator Characteristic) (чем больше показатель AUC, тем лучшей прогностической силой обладает модель) [36]. Проверка адекватности построенной модели имеющимся данным производилась с помощью тестов Хосмера – Лемешова (Hosmer and Lemeshow Goodness of-Fit Test) и Андрюса (Andrews Test) [126]. Нулевая гипотеза об адекватности модели принималась при уровне значимости этих критериев  $p > 0,05$ .

Построение прогноза наличия симптомов сезонного риноконъюнктивита у пациента с помощью построенной логит-модели заключалось в расчете оценки вероятности наличия симптомов  $\hat{P}$  по формуле

$$\hat{P} = \frac{\exp(\hat{b}_0 + \hat{b}_1 Bet + \hat{b}_2 ML + \hat{b}_3 ASIT + \hat{b}_4 GEN + \hat{b}_5 AGE)}{1 + \exp(\hat{b}_0 + \hat{b}_1 Bet + \hat{b}_2 ML + \hat{b}_3 ASIT + \hat{b}_4 GEN + \hat{b}_5 AGE)}$$

при заданных значениях независимых переменных и сравнении найденного значения  $\hat{P}$  с пороговой величиной 0,5.



Проверка на независимость включенных в модель переменных *Bet, ML, ASIT, GEN, AGE* с помощью критерия Спирмена показала отсутствие статистически значимой корреляции между ними при заданном уровне значимости 0,05.

В результате обработки данных оказалось, что  $\hat{P}$  – оценка вероятности появления симптомов у пациентов наилучшим образом определяется следующим выражением:

$$\hat{P} = \hat{P}(y = 1 | Bet, ML, ASIT, GEN, AGE) = \frac{\exp\{\hat{u}\}}{1 + \exp\{\hat{u}\}} \quad (2)$$

где

$$\hat{u} = -4,54 + 0,00106Bet + 2,87ML - 1,34ASIT + 0,870GEN + 0,0199AGE. \quad (3)$$

Логит-модель (2)–(3) статистически значима и адекватна: значение статистики хи-квадрат множителей Лагранжа  $\chi^2 = 395$  при числе степеней свободы  $df = 5$ ,  $p < 0,001$ ; при разбиении исходных данных на 7 групп значение статистики критерия Хосмера– Лемешова оказалось равным 6,78,  $p = 0,237 > 0,05$ , а значение статистики критерия Андрюса – 11,06,  $p = 0,136 > 0,05$ . В классе всех рассмотренных моделей построенная модель оказалась оптимальной со следующими значениями критериев качества модели:  $AUC = 0,869$ ;  $AIC = 760,49$ . Остальные ее характеристики представлены в таб. 22. Все коэффициенты модели (1) статистически значимы, поскольку р-значение вальдовской статистики  $\chi^2$  для каждого из коэффициентов меньше 0,001. Отношение шансов показывало, что увеличение значений переменных *Bet, ML, GEN* или *AGE* приводило к увеличению вероятности наличия симптомов у пациента, а возрастание переменной *ASIT* – к уменьшению этой вероятности. При этом наличие аллерген специфической иммунотерапии в анамнезе пациента почти в 4 раза уменьшало отношение шансов возникновения симптомов. Отношение шансов

возникновения симптомов у мальчиков по сравнению с девочками в 2,39 раза больше. Рост медикаментозной нагрузки связан почти с 18-кратным увеличением шансов появления симптомов (первичны здесь все же симптомы, их наличие и обуславливает увеличение медикаментозной нагрузки для купирования патологических изменений).

Таблица 22

*Статистические характеристики логит-модели*

переменная	константа	Bet	ML	ASIT	GEN	AGE
$\hat{b}_j$	-4,54	0,00106	2,87	-1,34	0,870	0,0199
-95%ДИ для $b_j$	-5,39	0,00077	2,38	-1,74	0,487	0,0150
+95%ДИ для $b_j$	-3,70	0,00135	3,37	-0,93	1,252	0,0248
$\chi^2$ Вальда для $b_j$	111	52,6	128	41,4	19,9	63,9
p для $\chi^2$ Вальда	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ОШ	0,0107	1,001	17,7	0,263	2,39	1,020
-95%ДИ для ОШ	0,0046	1,001	10,8	0,175	1,63	1,015
+95%ДИ для ОШ	0,0248	1,001	29,2	0,395	3,50	1,025

Прогностические возможности построенной модели характеризуются следующими показателями: доля корректно определяющихся нулевых значений, означающих отсутствие симптомов, составляет 68,8% (специфичность, Sp); доля корректно определяющихся единиц, означающих наличие симптомов – 88,4% (чувствительность, Se), а в целом корректность прогнозов по результатам 858 наблюдений составила 80,9%. Результаты проведенного ROC-анализа подтвердили хорошие прогностические возможности данной модели. График ROC-кривой, за исключением точек (0;0) и (1;1), находится выше пунктирной прямой, а значение площади под этим графиком AUC = 0,869 близко к единице (рис. 28).

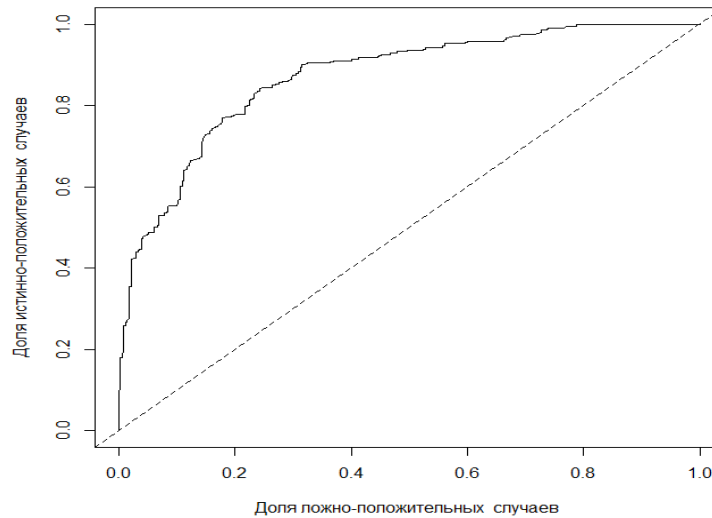


Рис. 28. ROC-кривая

Построенная логит-модель была применена для прогнозирования наличия симптомов сезонного риноконъюнктивита следующим образом: 1) характеристики пациента  $ML$ ,  $GEN$ ,  $ASIT$  и  $AGE$ , а также значение концентрации пыльцы за предыдущие сутки  $Bet$  подставлялись в (3), и по формуле (2) вычислялось значение оценки вероятности наличия симптомов  $\hat{P}$ ; 2) если  $\hat{P}$  принимало значение  $> 0,5$ , то у пациента следовало ожидать проявления симптомов сезонного риноконъюнктивита, в противном случае – не следовало ожидать проявления симптомов у пациента.

### 5.3. Определение пороговых значений концентрации пыльцы березы

С помощью полученного уравнения логит-модели (2)–(3) определены точечные оценки  $Bet_*$  – порогового уровня концентрации пыльцы березы за предыдущие сутки, при которых в последующие сутки симптомы будут у 25%, 50% и 75% пациентов.

Вычисления осуществлялись по формуле

$$Bet_* = \frac{y_* + 4,54 - 2,87ML + 1,34ASIT - 0,870GEN - 0,0199AGE}{0,00106}, \text{ где } y_* = \ln \frac{p_*}{1-p_*},$$

а  $p_*$  – одно из значений 25%, 50% или 75%.

Эти значения для пациента среднего возраста 9,9 ( $\pm 3,6$ ) лет без учета медикаментозной нагрузки приведены в таб. 23. По результатам расчета пороговых значений, предсезонно-сезонная АСИТ увеличивала пороговые значения концентрации пыльцы (или уменьшала чувствительность пациентов к пыльце). Чувствительность к пыльце у мальчиков была выше, чем у девочек (пороговые значения концентрации пыльцы у мальчиков ниже).

Таблица 23

*Пороговые значения концентрации пыльцы  
(количество пыльцевых зерен березы /м<sup>3</sup> за предыдущие сутки)*

Пол	АСИТ в комплексной терапии	Доля пациентов с симптомами		
		25%	50%	75%
мальчик	нет	192	1228	2264
девочка	нет	1013	2049	3085
мальчик	есть	1456	2492	3529
девочка	есть	2277	3313	4350

Таким образом, анализ внешних (концентрация пыльцы, медикаментозная нагрузка, АСИТ) и внутренних (возраст, пол) факторов позволил определить их вклад в формирование поллиноза и построить логит-модель вероятности появления клинических симптомов. Все включенные в модель переменные, а также логит-модель в целом оказались статистически значимыми на уровне значимости существенно меньше 0,05. Проведенный ROC-анализ подтвердил прогностическую значимость логит-модели.

Построенная логит-модель может быть использована для прогнозирования вероятности появления симптомов. Определены чувствительность и специфичность модели. Рассчитаны точечные значения концентрации пыльцы за предыдущие сутки, определяющие развитие симптомов у 25%, 50% и 75% детей в зависимости от возраста и пола.

Эксперименты с моделью позволили выявить/подтвердить ряд закономерностей развития симптомов при поллинозе. Установлено, что симптоматика может иметь отсроченный характер, нарастая на следующие сутки после воздействия пыльцы. Пороговые значения концентрации зависят от медикаментозной нагрузки, проведения АСИТ, от возраста и пола пациента. Аллерген специфическая иммунотерапия имеет более выраженный терапевтический эффект по сравнению с симптоматической медикаментозной терапией. Лица мужского пола более чувствительны к воздействию пыльцы.

#### 5.4 Клинический пример №2

Пациент Д., мальчик, 14 лет, Диагноз: Поллиноз, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, сенсibilизация к пыльце ранних весенних деревьев (береза, лещина).

Анамнез заболевания: сезонный риноконъюнктивит с 8 лет, сенсibilизация к пыльце березы и лещины. В 2015 году проведен первый курс сублингвальной АСИТ аллергеном пыльцы березы. С 29 апреля был назначен лоратадин 10 мг per os.

Клинические данные представлены в таблице мониторинга симптомов (таб. 19).

Определена вероятность наличия симптомов сезонного риноконъюнктивита 30.04. Подставляя характеристики пациента  $ML=1$  (так как лечение было назначено 29.04),  $GEN=1$  (мальчик),  $ASIT=1$  (курс АСИТ в анамнезе) и  $AGE=168$  (мес), значение концентрации пыльцы за предыдущие сутки  $Vet=17$  п.з./м<sup>3</sup> (29.04, так как ранее пыльцевые зерна березы не были зарегистрированы) в формулу (3), вычислим

$$\hat{u} = -4,54 + 0,00106 \cdot 17 + 2,87 \cdot 1 - 1,34 \cdot 1 + 0,870 \cdot 1 + 0,0199 \cdot 168 = 1,22.$$

Далее, по формуле (2) найдем значение оценки вероятности наличия симптомов

$$\hat{P} = \frac{\exp(1,22)}{1 + \exp(1,22)} = 0,772.$$

Поскольку  $\hat{P} > 0,5$ , то 30.04 у пациента следовало ожидать проявления симптомов сезонного риноконъюнктивита. По дневнику наблюдения за 30 апреля общие симптомы были выражены на 5 баллов из 18.

Таким образом, расчет вероятности клинических проявлений сезонного риноконъюнктивита у пациента совпал с клиническими данными.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Выбор направления исследования – респираторного аллергического заболевания – был основан на эпидемиологических данных, свидетельствующих о неуклонном увеличении распространенности аллергического ринита и аллергического риноконъюнктивита, особенно в развитых странах [83, 102, 120]. Высокая распространенность заболевания среди детей в пределах от 12 до 30% по эпидемиологическим данным типична и для России [5, 19].

Было обнаружено, что результаты анализа заболеваемости аллергическим ринитом среди детей и подростков Пермского края согласуются с данными по эпидемиологии поллинозов в России. Выявлено нарастание в динамике заболеваемости аллергическим ринитом, как у детей до 14 лет, так и у подростков 15-17 лет. В целом, по Российской Федерации и Приволжскому федеральному округу наблюдается схожая тенденция: уровень заболеваемости подростков в 1,5-1,7 раза выше, чем у детей до 14 лет. Полученная закономерность также подтверждает результаты эпидемиологических исследований, согласно которым у детей в старших возрастных группах увеличивается распространенность симптомов аллергического ринита [57].

Известно, что аллергический ринит – заболевание полиэтиологичное, развитие и течение которого зависит от генетической предрасположенности организма и воздействия факторов окружающей среды [23, 57]. Различают круглогодичную и сезонную формы аллергического ринита [165]. Среди причин сезонного аллергического ринита лидирует пыльца растений [11]. Пыльцевая аллергия в виду своей распространенности является актуальной и для нашего региона. Несмотря на то, что аллергический ринит не считается тяжелым заболеванием, его симптомы могут приводить к значительному снижению качества жизни пациентов, нарушать повседневную деятельность, сон [60, 67, 71, 124, 131, 162, 166]. При поллинозе характерно сочетание аллергического ринита с глазными симптомами [5, 11, 144]. Пыльцевая

бронхиальная астма, в том числе изолированная, встречается реже [123] . В нашем исследовании большая часть пациентов имели проявления аллергического риноконъюнктивита. Симптомы обострения сопутствующей бронхиальной астмы были зарегистрированы у 3 (5%) детей из 9 (15%) с установленным ранее диагнозом (обобщенные данные за 2015 и 2016 гг.).

Необходимо изучение особенностей развития и формирования симптомов поллиноза для оптимизации диагностики, лечения и профилактики заболевания, повышения качества жизни пациентов. В медицине в основном изучали иммунный ответ на пыльцу (сенсibilизацию): от изучения ответа на цельный аллерген (как и делается пока в условиях реальной клинической практики) до современных высокотехнологичных методов компонент-разделенной (молекулярной) алергодиагностики, основанной на определении специфических IgE к главным белкам причинно-значимых аллергенов в сыворотке крови. Однако в рутинной клинической практике возможности использования молекулярных методов диагностики пыльцевой аллергии пока ограничены. Не менее интересная и реально выполнимая задача – анализ формирования клинического симптома сезонного риноконъюнктивита.

Не вызывает сомнений многофакторный характер развития симптомов поллиноза. Несмотря на то, что количественная характеристика пыльцевой нагрузки представляется очень существенной, ответ пациента может зависеть от медикаментозной терапии, аллерген специфической иммунотерапии, погодных условий и т.д. Существует множество исследований, посвященных изучению вопросов сенсibilизации и клинического ответа, взаимосвязи концентрации пыльцы и симптомов поллиноза, экологических факторов среды, влияющих на реализацию заболевания, принимаются попытки определения пороговых уровней пыльцы. В то же время результаты данных исследований очень разрозненные, иногда противоречивые, нет четкого описания многофакторного процесса развития клинического симптома поллиноза. В настоящей работе мы попытались выделить и рассмотреть



наиболее существенные обстоятельства, на наш взгляд, определяющие формирование симптома сезонного риноконъюнктивита.

При анализе вклада отдельных факторов в формирование симптомов поллиноза, было установлено, что лица мужского пола более чувствительны к воздействию пыльцы. Клинические симптомы поллиноза у мальчиков появлялись при меньшей концентрации пыльцевых зерен березы, чем у девочек. Этот факт подтверждается эпидемиологическими данными. Известно, что в детском возрасте мальчики чаще страдают аллергическими заболеваниями (в частности бронхиальной астмой), чем девочки [18, 45]. Возможно, это связано с различиями в строении нижних дыхательных путей. По результатам исследования Kurukulaaratchy R.J. с соавт. (2011), мужской пол – фактор риска развития не только бронхиальной астмы, но и аллергического ринита. По мнению Горячкиной Л. А. (2017), некоторых европейских исследователей сезонным аллергическим конъюнктивитом чаще болевают мальчики, но в период полового созревания тенденция меняется и по мере взросления различия сглаживаются, в возрасте от 15 лет начинают преобладать лица женского пола [82]. В нашем исследовании в гендерной структуре всех 83 скринированных детей с сезонным риноконъюнктивитом преобладали мальчики в соотношении 2:1. В то же время в группе детей 13-17 лет преобладание мальчиков сохранялось. Стоит отметить, что по данным других исследователей поллинозы чаще регистрируются среди девочек [4, 11]. По нашему мнению, гендерные особенности распространенности респираторных аллергических болезней требуют изучения для разных возрастных групп пациентов и при больших объемах выборок.

Существует мнение, что чувствительность к пыльце березы может иметь популяционные различия. По данным Jantunen (2012), австрийцы менее толерантны к высоким уровням концентрации пыльцы березы, чем финны. В то же время, результаты немногочисленных исследований, выявивших разницу в заболеваемости аллергическим ринитом между разными этническими группами, не позволяют определенно высказаться в

пользу того, что принадлежность к той или иной расе или этнической группе может быть фактором риска развития аллергического ринита [37]. Этот вопрос требует дальнейшего изучения. Ценным в перспективе представляется обобщенный анализ данных из разных регионов.

Выбор периода наблюдения основан на результатах научных работ Малыгиной К.В. (2010), Минаевой Н.В., Новоселовой Л.В. (2015). В предшествующих исследованиях была установлена продолжительность сезона пыления в Пермском регионе, уточнены его особенности, проведен общий анализ пыльцевого спектра. Установлено, что наиболее распространенной являлась сенсibilизация к аллергенам пыльцы деревьев (березы, ольхи, лещины) [39]. Пыльцевые зерна березы занимали доминирующее положение в аэропалинологическом спектре г. Перми. Данные пыльцевого мониторинга соответствовали эпидемиологическим данным о наиболее высокой распространенности сенсibilизации к березе среди всех пыльцевых аллергенов у детей г. Перми [41].

Проведенное нами ретроспективное описательно-аналитическое исследование случаев раннего весеннего поллиноза и данных пыльцевого мониторинга за 2010-2014 гг. подтвердило полученные ранее выводы о доминировании пыльцы березы в аэропалинологическом спектре г. Перми и в структуре сенсibilизации детей г. Перми и Пермского края. Таким образом, для проспективного описательно-аналитического исследования клинических симптомов в группе пациентов с ранним весенним поллинозом был выбран ранний весенний поллиноз с сенсibilизацией к пыльце березы как основному аллергену. Стоит отметить, что пыльца березы является основным аллергеном на европейской части России, в странах Центральной и Северной Европы (Нидерланды, Швейцария, скандинавские страны) [98, 124, 129].

В группе деревьев, составляющих основу первого периода пыления, береза является наиболее важным (доминантным) растением не только по максимальной пыльцевой продуктивности, но и по наличию мажорного аллергена Bet v1, обуславливающего перекрестные аллергические реакции в группе родственных растений (ольха и лещина) [12, 82, 154].

Считается, что наиболее мощными провокаторами пыльцевой аллергии среди ранних весенних деревьев являются (в порядке убывания) береза, ольха и лещина [139]. По этой причине деревья (дуб, клен, ясень) с меньшим сенсibilизирующим потенциалом и с характерной для нашего региона низкой пыльцевой продуктивностью не учитывались в исследовании.

По результатам нашей работы выявлены выраженные межсезонные различия аэропаленологических данных. В связи с этим, при анализе взаимосвязи клинических симптомов и пыльцы, важно, чтобы сезон наблюдения был типичным, аэропаленологические параметры близки к средним, и не являлись крайними, как например, суммарная продуктивность березы в 2012 году (наименьшее значение за годы наблюдения) или в 2014 г (наибольшее значение).

В исследовании Jantunen с соавторами (2012 г) изучалась взаимосвязь между выраженностью симптомов и суммарной концентрацией пыльцы березы, ольхи. В нашем исследовании концентрация пыльцы ранних весенних деревьев не суммировалась, мы планировали оценить ее корреляцию отдельно для пыльцы березы, ольхи и лещины.

По результатам работы можно предположить, что концентрация пыльцы ольхи, несмотря на невысокую долю пыльцевых зерен за сезон может иметь значение для пациентов и способна существенно увеличивать продолжительность сезона. В нашем исследовании в первые дни пыления ольхи, еще до начала пыления березы, симптомы были зарегистрированы у 9 (21 %) детей. Очевидно, что уровень содержания пыльцевых зерен ольхи в атмосферном воздухе имел значение для появления первых симптомов у чувствительных к ней пациентов в начале сезона пыления. Появление клинической симптоматики у лиц без сенсibilизации к пыльце ольхи можно объяснить возможностью перекрестных реакций на мажорный аллерген ольхи и березы Bet v1. По нашему мнению, симптомы риноконъюнктивита не были связаны с ОРВИ (контроль на наличие признаков острой респираторной инфекции проводился регулярно) и с выраженной бытовой

сенсibilизацией. Кроме того, появление клинических симптомов поллиноза до начала регистрации пыльцевых зерен можно объяснить «синдромом ожидания пыльцы» [128].

Было обнаружено, что нарастание симптоматики имеет отсроченный характер. В нашей работе изменение выраженности симптомов наилучшим образом описывалось лагом (отсроченным характером ответа на концентрацию пыльцы березы) на один день. Ранее подобное отставание на 1–3 дня было описано для пыльцы злаковых трав [134]. Отсроченный характер развития симптомов можно объяснить особенностями патогенеза аллергического воспаления реактивного типа, а именно развитием поздней фазы аллергического ответа.

Результаты проведенного исследования позволяют предположить, что чувствительность аэропалинологического метода обнаружения пыльцы недостаточная для прогнозирования первых симптомов, так как формирование первых клинических симптомов обострения сезонного риноконъюнктивита у 20-25% сенсibilизированных пациентов началось еще до регистрации первых пыльцевых зерен ранних весенних деревьев. В стандартных аэропалинологических исследованиях в целях изучения общего регионального спектра пыльцевые ловушки устанавливаются на высоте 10-20 м над уровнем земли [48, 54]. В то же время, на высоте 1,5 м над уровнем земли концентрация пыльцы березы, ольхи может в 1,5–2 раза превышать концентрацию пыльцы этих растений на больших высотах [68]. Возможно, первые пыльцевые зерна деревьев появляются раньше на высоте человеческого роста. Таким образом, пыльцевой мониторинг подходит для отслеживания влияния концентрации пыльцы на формирование и развитие симптомов на популяционном уровне, но не обеспечивает индивидуальный прогноз для каждого пациента, особенно в начале сезона пыления. В связи с этим целесообразно создание альтернативного способа мониторинга, основанного на информации о клинических симптомах пациентов с пыльцевой аллергией.

В настоящее время в Европе существуют способы мониторинга симптомов поллиноза в виде тематических сайтов, мобильных приложений. Они не русифицированы и могут использоваться только на ограниченных территориях. В Российской Федерации также разработано первое мобильное приложение «Pollen Club», учитывающее информацию о концентрации пыльцы и симптомах поллиноза, рассчитанное на жителей г. Москвы и Рязани. Создание подобных приложений для других городов, областей позволит персонализировать оценку риска обострений, повысить качество жизни пациентов. В любом случае научное обоснование целесообразности разных методик оценки риска (наблюдение за пыльцой – наблюдение за симптомами пациентов с установленным диагнозом) повышает их ценность для практики.

В последней части исследования, посвященной построению математической модели вероятности наличия симптомов и анализу вклада отдельных факторов, изучалось влияние пыльцы самого распространенного регионального аллергена на возникновение симптомов. При этом из статистической обработки не исключали случаи сочетанной сенсibilизации к пыльце ольхи и/или лещины. По нашему мнению, это не могло существенно повлиять на конечный результат. Во-первых, известно, что пыльца березы, ольхи и лещины содержит общий мажорный аллерген Bet v1, ответственный за перекрестную реактивность [12]. Во вторых, в период наблюдения с 28 апреля по 31 мая пыльцевые зерна лещины зарегистрированы не были, пыльца ольхи регистрировалась в крайне малых количествах, не более чем 2 п. з. /м<sup>3</sup> в сутки.

В некоторых европейских исследованиях было установлено, что первые симптомы у отдельных пациентов могут появляться при концентрации более 30 пыльцевых зерен березы в кубическом метре воздуха в сутки, а при значении более 80 п. з./м<sup>3</sup> уже 90% страдающих поллинозом имеют клинические проявления [96, 129, 149]. По другим данным, достаточно всего 15 пыльцевых зерен березы для появления симптомов у высокочувствительных пациентов [118]. Нам не удалось воспроизвести этот

результат. В то же время, мы установили, что пороговые уровни могут варьировать в зависимости от индивидуальных характеристик пациента. Требуется дальнейшие исследования для ответа на вопрос о возможной зависимости пороговых концентраций пыльцы от географических условий (в пределах зоны распространения причинно-значимых растений).

По данным финских исследователей линейный рост выраженности назальных и глазных симптомов переходил в плато при достижении концентрации пыльцы березы 110 и 70 п.з./м<sup>3</sup> соответственно [129]. По результатам нашего исследования было обнаружено, что выраженность клинических симптомов риноконъюнктивита прекращала нарастать при гораздо более высоких уровнях концентрации пыльцы березы (более 2500 п.з./м<sup>3</sup> в 2015 г. и 6000 п.з./м<sup>3</sup> в 2016 г). Мы предполагаем, что противоречивые результаты могут быть связаны с различиями в методиках проведения исследований, наблюдении разных возрастных групп. Средний возраст пациентов в нашем исследовании составил 9,9 лет, в работе Jantunen – 34 года. По результатам нашей работы, с возрастом увеличивается вероятность появления симптомов поллиноза, что вероятно связано с повышением чувствительности к пыльце березы. Полученные результаты также согласуются с данными эпидемиологических исследований, об увеличении в педиатрической популяции распространенности заболевания в старших возрастных группах [37].

Кроме того, известно, что представители рода Береза отличаются высоким полиморфизмом, насчитывается более 100 видов с различными ареалами обитания [12]. На европейской части России распространена береза повислая (*Betula pendula*), в Финляндии наряду с березой повислой произрастает ее подвид – карельская береза (*pendula* var *Carelica*) [116]. Вполне вероятно, что их аллергенный состав может иметь отличия. Для более ясного представления о влиянии различных видов пыльцы березы на развитие клинических симптомов необходимы дальнейшие исследования.

## ВЫВОДЫ

1. Показатели общей заболеваемости аллергическим ринитом (поллинозом) у детей Пермского края сопоставимы с данными по РФ и ПФО и имеют тенденцию к росту, у подростков 15-17 лет они в 1,5-1,7 раз выше, чем у детей до 14 лет.

2. Данные аллергообследования о преобладании сенсibilизации к пыльце березы согласуются с результатами пыльцевого мониторинга о доминировании пыльцевых зерен березы в региональном спектре; характерна межсезонная изменчивость интенсивности и продолжительности периодов пыления.

3. При раннем весеннем поллинозе только концентрация пыльцы березы имеет прямую сильную связь с выраженностью симптомов заболевания, количеством пациентов в обострении и объемом медикаментозной нагрузки, и может быть использована для прогнозирования обострения. Пыльца ольхи имеет прогностическую значимость лишь для появления первых симптомов в сезоне. У 20%-25% пациентов симптомы на 1-8 дней опережают начало регистрации пыльцы при аэропалинологическом мониторинге.

4. Вероятность появления симптомов аллергического риноконъюнктивита на пыльцу березы описана с помощью логит-модели, построенной на основе концентрации пыльцы, данных о медикаментозной нагрузке и АСИТ, с учетом пола и возраста пациентов. Корректность прогнозов составила 80,9% (специфичность – 68,8%, чувствительность – 88,4%).

5. Установлено, что пороговые для развития симптомов значения концентрации пыльцы индивидуальны, зависят от пола, лица мужского пола более чувствительны к воздействию пыльцы.

6. С помощью метода математического моделирования показано, что АСИТ существенно повышает порог чувствительности к причинно-значимому аллергену.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Врачам педиатрам, аллергологам и самим пациентам необходимо учитывать, что для оценки риска развития симптомов поллиноза в начале сезона пыления ранних весенних деревьев метод пыльцевого мониторинга может иметь ограничения чувствительности, поскольку признаки обострения заболевания (его первые симптомы) у пациентов, чувствительных к аллергенной пыльце, появляются на 1-8 дней раньше дня регистрации первых пыльцевых зерен.
2. В качестве альтернативного метода оценки риска обострения заболевания возможно использование методики регистрации клинических симптомов у референсной группы известных пациентов, чувствительных к данным растениям, и представления этой информации в обобщенной обезличенной форме на доступных для пациентов информационных ресурсах.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Методика математического моделирования может быть применена для анализа закономерностей развития поллиноза к пыльце березы и других аллергенных растений у пациентов разных возрастных групп. Оценка динамики вклада медикаментозной нагрузки или АСИТ (изменение их коэффициентов или их отношения шансов в динамике) может быть перспективным для дополнительной количественной оценки эффективности терапии.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абелевич, М.М. Аллергические заболевания, обусловленные реакциями немедленной гиперчувствительностью: методы диагностики и лечения: учебно-методическое пособие / М. М. Абелевич, В. А. Ревякина. – Н. Новгород: Издательство Нижегородской гос. медицинской академии, 2013. – 172 с.
2. Адо, В.А. Поллинозы: Повышенная чувствительность к пыльце / В.А. Адо, Н.Г. Астафьева. – М.: Знание, 1991. – 544 с.
3. Айвазян, С.А. Методы эконометрики: учебник / С. А. Айвазян. – М.: Магистр: ИНФРА - М, 2010. – 512 с.
4. Аллергия у детей: от теории к практике / Под ред. Л.С. Намазовой - Барановой. – М.: Союз педиатров России, 2010-2011. – 668 с.
5. Аллергический риноконъюнктивит: клинические рекомендации / Под ред. А.С. Лопатина. – М.: Практическая медицина. – 2016. – 80 с.
6. Аллергология и иммунология: национальное руководство / Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. – М.: ГОЭТАР – Медиа, 2009. – 656 с.
7. Андреева, Е.Е. Особенности иммуногенетического статуса больных поллинозами / Е.Е. Андреева, Б.А. Шамгунова, Л.В. Заклякова, Е.А. Попов // Астраханский медицинский журнал. – 2010. – №2. – С.19–27.
8. Архипова, Е.И. Характеристика заболеваемости населения Великого Новгорода с учетом уровня загрязнения атмосферного воздуха / Е.И. Архипова, Т.И. Оконенко // Экология человека. – 2007. – №5. – С.11–14.
9. Астафьева, Н.Г. Место аллергенспецифической иммунотерапии в лечении атопии / Н.Г. Астафьева, И.В. Гамова, Е.Н. Удовиченко и др. // Consilium medicum. – 2013. – № 3. – С. 55–61.
10. Аэрозоль и климат / Под ред. акад. К.Я. Кондратьева. – Л.: Гидрометеиздат, 1991. – 540 с.
11. Балаболкин, И.И. Поллинозы у детей / И.И. Балаболкин, И.П. Корюкина, Л.Д. Ксензова. – М.: Медицинская книга, 2004. – 160 с.

12. Боков, Д.О. Аллергенный профиль полного экстракта пыльцы березы (*Betula Pendula* ROTH): изучение методологических подходов к идентификации и количественному определению мажорного белка Bet v1 методом ВЭЖХ/МС/МС/ Д.О. Боков, В.В. Смирнов // Химия растительного сырья. – 2014. – №2. – С. 213–218.
13. Боков, Д.О. Разработка подходов к стандартизации и методов контроля качества аллергенных экстрактов, применяемых при проведении аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) / Д.О. Боков // Медицинская весна: сборник материалов итоговой всероссийской студенческой научной конференции с международным участием (25-26 апреля 2013 г.). – М.: Издательство Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, 2013. – С. 214–216.
14. Вачугова, Л.К. Сенсибилизация к пыльцевым аллергенам как этиологический фактор развития аллергического ринита у детей дошкольного возраста / Л.К. Вачугова // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2013. – Т.3. – №3. – С.540–541.
15. Вахнина, О.А. Сезонный аллергический ринит в Республике Коми / О.А. Вахнина, Р.С. Фассахов // Российский аллергологический журнал. – 2013. – №2. – С.19–22.
16. Воропаева, О.Ф. Численное моделирование в медицине: Некоторые постановки задач и результаты расчётов / О.Ф. Воропаева, Ю. И. Шокин // Вычислительные технологии. – 2012. – Том 17. – №4. – С.29–55.
17. Вишнева, Е.А. Современные принципы терапии аллергического ринита у детей/ Е.А. Вишнева, Л.С. Намазова-Баранова, А.А. Алексеева и др. // Педиатрическая фармакология. – 2014. – №11 (1). –С. 6–14.
18. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011) / Под ред. А.С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2012. – 108 с.

19. Горячкина, Л.А. Аллергический конъюнктивит: современный взгляд на проблему / Л.А. Горячкина, Е.П. Терехова // Вестник семейной медицины. – 2013. – №4. – С. 26–33.
20. Горячкина, Л.А. Клиническая аллергология. Избранные лекции: Практические рекомендации / Л.А. Горячкина, Е.П. Терехова, О.В. Себекина. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2017. – 288 с.
21. Головкин, В.В. Экологические аспекты аэропалеонтологии: аналитический обзор / В.В. Головкин // СО РАН. Ин-т химической кинетики и горения; ГПНТБ. – Новосибирск, 2004. – 107 с. (Сер. Экология. Вып. 73).
22. Дзюба, О.Ф. Палиноиндикация качества окружающей среды / О.Ф. Дзюба // СПб: изд-во «Недра», 2006. – 198 с.
23. Емелина, Ю.Н. Влияние анте- и постнатальных факторов на формирование респираторной пыльцевой аллергии у детей / Ю.Н. Емелина, И.В. Вахлова, И.А. Тузанкина // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т. 9. – № 3. – С. 70–72.
24. Емелина, Ю.Н. Сравнительная оценка переносимости лечения и динамики проявлений риноконъюнктивита и бронхиальной астмы у детей, получивших один курс иммунотерапии аллергенными препаратами пыльцы деревьев / Ю.Н. Емелина, И.В. Вахлова // Российский иммунологический журнал. – 2014. – Т. 8. – № 3 (17). – С. 670–673.
25. Еникеев, Д.А. Латентная сенсibilизация и оценка роли аллергенспецифического иммуноглобулина Е у больных поллинозом / Д.А. Еникеев, А.З. Фаюршин, С.А. Еникеева и др. // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". – 2008. – № 2. – С. 75 – 80.
26. Ермакова, М.К. Пыльцевая аллергия у детей / М. К. Ермакова, Л. П. Матвеева, С.Н. Найденкина // Ижевск, 2009. – 132 с.
27. Заболеваемость детского населения: сайт ФГУ «ЦНИИОИЗ Минздрава России [электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://mednet.ru/>

[ru/statistika/zabolevaemost-naseleniya/zabolevaemostdetskogo-naseleniya.html](http://ru/statistika/zabolevaemost-naseleniya/zabolevaemostdetskogo-naseleniya.html)  
(дата обращения 03.11.2017).

28. Ильина, Н.И. Влияние климатических факторов на спектр и структуру аллергических заболеваний на примере Московского региона / Н.И. Ильина, Л.В. Лусс, О.М. Курбачева и др. // Российский аллергологический журнал. – 2014. – №2. – С. 25–31.
29. Ильина, Н.И. Эпидемиология аллергии – в чем причины? / Н.И. Ильина // Российский аллергологический журнал. – 2004. – №1. – С. 37–41.
30. Клиническая аллергология и иммунология: руководство для практикующих врачей / Под ред. Л.А. Горячкиной и К.П. Кашкина. - М.: Миклош, 2009. – 432 с.
31. Княжеская, Н.П. Поллиноз / Н. П. Княжеская, М.О. Потапова, И.В. Яковенко // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2005. – №1. – С. 2–4.
32. Козулина, И.Е. Аллергия сегодня. Анализ новых эпидемиологических данных / И.Е. Козулина, О.М. Курбачева, Н.И. Ильина // Российский аллергологический журнал. – 2014. – №3. – С. 3–10.
33. Коростовцев, Д.С. Атопические заболевания без системной сенсibilизации / Д.С. Коростовцев, Л.А. Галенко, О.В. Трусова и др. // Российский аллергологический журнал. – 2014. – №5. – С.14–20.
34. Кривомаз, Т. Эпигенетика – читая поверх строк ДНК / Т. Кривомаз // Фармацевт Практик. – 2015. – №10. – С.14–15.
35. Лебедева, Ю.И. Особенности формирования кардиоренальных взаимоотношений у больных гипертонической болезнью с фибрилляцией предсердий: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.05/ Лебедева Юлия Игоревна. – Пермь, 2017. – 24 с.
36. Левашева, С.В. Прогностическая модель формирования бронхиальной астмы у детей, страдающих атопическим дерматитом / С.В. Левашева, Э.И. Эткина, Л.Л. Гурьева и др. // Медицинский совет. – 2016. – №7. – С. 132–135.

37. Лопатин, А.С. Эпидемиология аллергического ринита в России и в мире/ А.С. Лопатин, Н.Д. Чучуева // Российский аллергологический журнал. – 2013. – №-2. – С.3–11.
38. Малашенко, О.А. Аэропалинологический мониторинг городских территорий (на примере г. Красноярска)/ О. А. Малашенко // Магистерская диссертация. – Красноярск, 2016. – С.52.
39. Малыгина К.В. Совершенствование методов диагностики и лечения поллинозов у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08, 14.03.09 / Малыгина Кристина Витальевна – Пермь, 2010. – 20 с.
40. Малыгина, К.В. Особенности анамнеза и клиническая характеристика поллинозов у детей/ К.В. Малыгина, Н.В. Минаева, И.П. Корюкина и др. // Пермский медицинский журнал. – 2010. – №5. – С.5–10.
41. Минаева, Н.В. Аэропалинологические особенности пыления березы в г. Перми и их медицинское значение [электронный ресурс] / Н.В. Минаева, Л.В. Новоселова, К.В. Плахина и др. // Здоровье семьи XXI век. – 2014. – №2. – С. 113–128. – Режим доступа: <http://www.fh-21.perm.ru> (дата обращения: 31.07.15).
42. Минаева, Н.В. Этиология поллинозов у детей г. Перми: медицинские и ботанические аспекты [электронный ресурс] / Н.В. Минаева, Л.В. Новоселова, К.В. Плахина и др. // Здоровье семьи XXI век: электронное периодическое издание. – 2012. – №1. – Режим доступа: <http://fh-21.perm.ru/download/2012-1-11.pdf> (дата обращения 26.03.2016).
43. Мокроносова, М.А. Компонентная диагностика – новая эра в клинической аллергологии/ М.А. Мокроносова, Е.С. Коровкина // Терапевтический архив. – 2013. – №10. – С. 4–8.
44. Мокроносова, М.А. Элиминационная терапия аллергического интермиттирующего ринита/ М.А. Мокроносова, Т.М. Желтикова, Г.Д. Тарасова // Российский аллергологический журнал. – 2014. – № 4. – С.74–78.

45. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (4-е изд., перераб. и доп). – М.: Оригинал-макет, 2012. – 184 с.
46. Ненашева, Г.И. Прикладные аспекты аэропалеонтологических исследований на примере Алтайского края/ Г.И. Ненашева, Н.В. Репин, Н.К. Репина// Известия Алтайского государственного университета. – 2011. – № 1–3. – С. 84–87.
47. Ненашева, Г.И. Аэропалеонтологический мониторинг аллергенных растений города Барнаула / Г.И. Ненашева // Ин-т водн. и экол. проблем СО РАН. – Новосибирск: СО РАН, 2013. – 132 с.
48. Ненашева, Н.М. Бронхиальная астма и сопутствующие заболевания: в фокусе аллергический ринит // Лечебное дело. – 2014. - №1. – С.18–26.
49. Новоселова, Л.В. Аэропалеонтологические исследования атмосферы г. Перми/ Л.В. Новоселова, М.В. Ременникова, Е.Н. Новожилова и др.// Ботанические исследования на Урале: материалы конференции. – Пермь, 2009. – С. 264–266.
50. Нокс, Р.Б. Биология пыльцы/ Р.Б. Нокс. – М.: Агропромиздат, 1985. – 83 с.
51. Оршанков, А.М. Иммунологические особенности поллиноза и латентной сенсibilизации: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.36/ Оршанков Алла Михайловна – М., 2009. – 74 с.
52. Павлова, К.С. Аллергический ринит/ К.С. Павлова // Медицинский совет. – 2013 г. – №1. – С. 89–96.
53. Передкова, Е.В. Поллиноз: проблема актуальна и сегодня / Е.В. Передкова// Пульмонология и оториноларингология. – 2012. – №3. – С. 18–25.
54. Посевина, Ю.М. Аэробиологические исследования атмосферного воздуха г. Рязани/ Ю.М. Посевина // Актуальные проблемы современной палеонтологии. Материалы XIV Всероссийской палеонтологической конференции, посвященной памяти В. П. Гричука (Москва, 5-8 июня 2017). – С. 273–275.

55. Петров, И.Б. Математическое моделирование в медицине и биологии на основе моделей механики сплошных сред/ И.Б. Петров // Труды МФТИ. - 2009. – Т. 1. – № 1. – С. 5–16.
56. Пыльцевой мониторинг [электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.pollen.ru/monitoring.aspx> (дата обращения 21.05.2015).
57. РАДАР. Аллергический ринит у детей: рекомендации и алгоритм при детском аллергическом рините. – М.: Оригинал-макет, 2015. – 80 с.
58. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ STATISTICA /О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2003. – 312с.
59. Самойликов, П.В. Перекрестно-реагирующие аллерген-специфические IgE у детей с вызванным пылью березы аллергическим ринитом / П.В. Самойликов, С.А. Мазурина, П.И. Гушин и др. // Российский аллергологический журнал. - 2017. – №2. – С. 66–70.
60. Свистушкин, В.М. Аллергический и вазомоторный ринит: универсальное решение / В.М. Свистушкин, Е.А. Шевчик, Т.Г. Федоскова // РМЖ. – 2016. – Т. 24. – № 4. – С. 257–261.
61. Северова, Е.Э. Весенний аэробιοлогический спектр Москвы и Подмоскοвьѧ: сопоставление качественного и количественного состава/ Е.Э. Северова, А.М. Барышникова, А.В. Боголюбова – Кузнецова и др. // Актуальные проблемы современной палинологии. Материалы XIV Всероссийской палинологической конференции, посвященной памяти В. П. Гричука (Москва, 5-8 июня 2017). – С. 317–319.
62. Семенова, И.В. Структура заболеваемости поллинозом в Витебской области/ И.В. Семенова, Л.Р. Выхристенко // Аллергология и иммунология. Вестник ВГМУ. – 2011. – Т.10. – №2. – С. 113–119.
63. Семенова, В.И. Проблема пыльцевой аллергии в Беларуси / В.И. Семенова, Л.Р. Выхристенко // Медицинские новости. - 2012. – №5. – 10 с.

64. Сергеев, А.В. Синдром оральной аллергии / А.В. Сергеев, М.А. Мокроносова // Медицинская иммунология. – 2011. – Т.13. – №1. – С. 17–28.
65. Сидорович, О. И. Современные подходы к лечению аллергического ринита / О.И. Сидорович, Л.В. Лусс // Астма и аллергия. – 2015. – №4. – С. 27–32.
66. Сновская, М.А. Особенности диагностического обследования пациентов с поливалентной сенсibilизацией перед проведением аллергенспецифической иммунотерапии и оценка ее результатов лабораторными методами/ М.А. Сновская, Л.С. Намазова-Баранова, Е.Л. Семикина и др.// Вестник РАМН. – 2014. – №7-8. – С. 85–92.
67. Соболев, А.В. Аллергический ринит. Выбор рационального лечения / А.В. Соболев, Я.И. Козлова, А.В. Пятакова и др. // Российский аллергологический журнал. – 2017. – №2. – С. 71–75.
68. Соколов, С.М. Методика аэробиологических исследований пыльцы растений и спор грибов для составления календарей пыления / С.М. Соколов, Т.Е. Науменко, Т.Д. Гриценко и др. – Минск: Республиканский научно-практический центр гигиены, 2005. – 27 с.
69. Фаюршин, А.З. Сравнительная оценка уровней иммуноглобулинов А, М, G, E в сыворотке крови и IgE в назальном секрете при поллинозе / А.З. Фаюршин, Д.А. Еникеев, О.А. Еникеев // Медицинский вестник Башкортостана. – 2008. – №1. – С. 27–29.
70. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с аллергическим ринитом [электронный ресурс] // М.: Союз педиатров России, 2014. – Режим доступа: [www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/kr\\_ar.pdf](http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/kr_ar.pdf) (дата обращения: 31.07.2015).
71. Федоскова, Т.Г. Аллергический ринит – сезонная беда, межсезонная проблема / Т.Г. Федоскова, В.М. Свистушкин, Е.А. Шевчик // Российский аллергологический журнал. – 2016. – № 2. – С. 36–43.



72. Царев, С.В. Внесезонное проявление сенсibilизации к пыльце растений/ С.В. Царев // Вестник оториноларингологии. – 2011. – №6. – С.107–108.
73. Черешнев, В.А. Внешние воздействия – стрессы – заболеваемость / В.А. Черешнев, А.Г. Гамбурцев, А.В. Сигачев и др. – М.: Наука, 2016. – 168 с.
74. Черешнев, В.А. Экспериментальные модели в патологии: учебник / В.А. Черешнев, Ю.И. Шилов, М.В. Черешнева и др. – Пермь: Перм. гос. ун-т, 2011. – 267 с.
75. Шамгунова, Б.А. Эпидемиология поллинозов: факты, основные тенденции/ Б.А. Шамгунова, Л.В. Замятова // Астраханский медицинский журнал. – 2010. – №2. – С. 10–18.
76. Шамгунова, Б. А. Свойства пыльцевых аллергенов и их клиническое значение/ Б.А. Шамгунова, Б.Н. Левитан, А.Р. Сартова и др.// Российский аллергологический журнал. – 2014. – №5. – С.21–27.
77. Ткаченко, В.И. Особенности течения и лечения сезонных аллергических реакций у пациентов с сопутствующей патологией дыхательных путей/ В.И. Ткаченко // УКР. МЕД. ЧАСОПИС. – 2013. – №3(95). – С. 67–72.
78. Трушенко, Н.В. Аллергический ринит: современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение/ Н.В. Трушенко // Астма и аллергия. – 2014. – №1. – С. 1–6.
79. Яни, Е.В. Современная диагностика и терапия поллинозов у детей / Е.В. Яни, Позднякова В.В., Якушина Л.Н и др. // Российская педиатрическая офтальмология. – 2014. – №4. – С. 22–23.
80. Ясницкий, Л.Н. Нейросетевая система экспресс-диагностики сердечно-сосудистых заболеваний/ Л.Н. Ясницкий, А.А. Думлер, А.Н. Полещук и др. // Пермский медицинский журнал. – 2011. – №4. – С. 77–86.
81. Adinoff, A. D. Where Art Thou Entopy? / A. D. Adinoff, K. S. Tsai, M. Steffen // J Allergy clin immunology. – 2015. – Vol.135. – Iss.2 – P. AB190.

82. Akdis, C. A. Global atlas of allergic rhinitis an chronic rhinosinusitis/  
C. A. Akdis, W. P. Hellings, I. Agache et al // Published by the European  
Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2015. – 423 p.
83. Akil, H. Dry eye syndrome and allergic conjunctivitis in the pediatric  
population / H. Akil, F. Celik, F. Ulas, I.S. Kara // Middle East Afr  
J Ophthalmol. – 2015. – №22. – P.467–471.
84. Asam, C. Tree pollen allergens-an update from a molecular perspective/  
C. Asam, H. Hofer, M. Wolf et al. //Allergy. – 2015. – №70. – P. 1201 – 11.
85. Bartra, J. Air pollution and allergens / J. Bartra, J. Mullol, A. del Cuvillo et al //  
J InvestigAllergol Clin Immunol. – 2007. – №17. – Suppl 2. –P.3–8.
86. Berkner, H. Enlarging the Toolbox for Allergen Epitope Definition with an  
Allergen Type Model Protein / H. Berkner, C. S. von Loetzen, M. Hartl et al. //  
PLoS ONE. –2014. - № 9. – Iss.10. – P.1–12.
87. Bjerg, A. Increase in pollen sensitization in Swedish adults and protective  
effect of keeping animals in childhood / A. Bjerg, L. Ekerljung, J. Eriksso //  
Clinical & Experimental Allergy. – 2016. – №46. – P.1328–1336.
88. Bousquet, J. MeDALL (mechanisms of the development of allergy): an  
integrated approach from phenotypes to systems medicine/ J. Bousquet, J. Anto,  
C. Auffray et al. // Allergy. – 2011. – №66(5). – P. 596–604.
89. Breiteneder, H. CO-2 - PR-10-like Allergens/ H. Breiteneder, J. Kleine-Tebbe  
// Pediatric Allergy and Immunology. EAACI Molecular Allergology User's  
Guide. – 2016. – №27 (suppl23). – P. 176–183.
90. Bremner, S.A. Infections presenting for clinical care in early life later risk of  
hay fever in two UK birth study/ S.A. Bremner, I.M. Carey, S. De Wilde et al. //  
Allergy. – 2008. – P.274–283.
91. Brozek, J. L. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines:  
2010 revision /J. L. Brozek, J. Bousquet, C. E. Baena-Cagnani et al. // J Allergy  
Clin Immunol. – 2010. – №126. – P. 466–476.

92. Burbach, G.J. GA(2)LEN skin test study II: clinical relevance of inhalant allergen sensitizations in Europe/ G.J. Burbach, L.M. Heinzerling, G. Edenharter et al. // *Allergy*. – 2009. – № 64(10). – P. 1507–1515.
93. Burney, P.G.J. The prevalence and distribution of food sensitization in European adults / P.G.J. Burney, J. Potts, I. Kummeling // *Allergy*. – 2014. – №69. – P.365–371.
94. Buters, J.T. Release of Bet V1 from birch pollen 5 European countries: results from the HIALINE study/ J.T. Buters, M. Thibaudon, M. Smith et al. // *Atmos Environ*. – 2012. – № 55. – P.496–505.
95. Buters, J.T. The allergens Bet V1 in fractions of ambient air deviates from birch pollen counts/ J.T. Buters, I. Weichenmeier, S. Ochs et al. // *Allergy*. – 2010. – № 65(7). – P.850–858.
96. Caillaud, D. Short-term effects of airborne ragweed pollen on clinical symptoms of hay fever in a panel of 30 patients/ D. Caillaud, M. Thibaudon, S. Martin // *J Investig Allergol Clin Immunol*. – 2014. – № 24(4). – P. 249–256.
97. Caillaud, D. Nonlinear short-term effects of airborne Poaceae levels on hay fever symptoms/ D. Caillaud, S. Martin, C. Segala et al. // *J Allergy Clin Immunol*. – 2012. – № 130(3). – P. 812–814.
98. Caillaud, D.M. Airborne pollen levels and drug consumption for seasonal allergic rhinoconjunctivitis: a 10-year study in France / D.M. Caillaud, S. Martin, C. Segala et al // *Allergy*. – 2015. – №70. – P.99–106.
99. Cakmak, S. Effect of airborne allergens on emergency visits by children for conjunctivitis and rhinitis/ S. Cakmak, R.E. Dales, R.T. Burnett et al. // *Lancet*. – 2002. – № 359 (9310). – P.947–948.
100. Canonica, G. W. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe / G. W. Canonica, J. Bousquet, J. Millol et al. // *Allergy*. – 2007. – Vol.62, suppl. 85. – P. 17–25.
101. Cecchi, L. From pollen count to pollen potency: the molecular era of aerobiology/ L. Cecchi // *Eur Respir J*. – 2013. – № 42. – P.898–900.

102. Charpin, D. Epidemiology of pollen allergy / D. Charpin, D. Caillaud // *Rev Mal Respir.* – 2014. – №31. – P.365–374.
103. Connell, J.T. Quantitative intranasal pollen challenges. The priming effect in allergic rhinitis/ J.T. Connell // *J Allergy.* – 1969. - №43. – P. 33–44.
104. D’Amato, G. Allergenic pollen and pollen allergy in Europe / G. D’Amato, L. Cecchi, S. Bonini et al // *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology.* – 2007. – №62. – P.976–990.
105. D'Amato, G. Thunderstorm-related asthma: what happens and why/ G. D'Amato, C.Vitale, M.D'Amato et al. // *Clin Exp Allergy.* – 2016. – № 46(3). – P.390 – 396.
106. D’Amato, G. Climate change and air pollution – Effects on pollen allergy and other allergic respiratory diseases/ G. D’Amato, K.C. Bergmann, L. Cecchi et al. // *Allergo J Int.* – 2014. – №23. – P. 17–23.
107. D'Amato, G. Effects on asthma and respiratory allergy of climate change and air pollution/ G. D'Amato, C. Vitale, An. De Martino et al. // *Multidiscip Respir Med.* – 2015. – № 10 (39). – P. 1–8.
108. Dellavalle, C.T. Effects of ambient pollen concentrations on frequency and severity of asthma symptoms among asthmatic children/ C.T. Dellavalle, E.W. Triche, B.P. Leaderer et al. // *Epidemiology.* – 2012. – № 23 (1). – P.55–63.
109. Denisow, B. Climate change and the future of our world – implications for plant phenology, physiology, plant communities, and crop management / B. Denisow, D. P. Malinowski // *Acta Agrobot.* – 2016. – № 69(2). – P. 1–4.
110. Douladiris, N. A Molecular Diagnostic Algorithm to Guide Pollen Immunotherapy in Southern Europe: Towards Component-Resolved Management of Allergic Diseases/ N. Douladiris, S. Savvatanos, I. Roumpedaki et al. // *Int Arch Allergy Immunol.* – 2013. –162. – P.163–172.
111. De Weger, L.A. Difference in symptom severity between early and late grass pollen season in patients with seasonal allergic rhinitis/ L.A. De Weger, T. Beerthuisen, J.M. Gast-Strookman et al. // *Clin Transl Allergy.* – 2011. – № 1(1). – 18 p.

112. Durham, S. R. Magnitude of efficacy measurements in grass allergy immunotherapy trials is highly dependent on pollen exposure / S. R. Durham, H. S. Nelson, H. Nolte // *Allergy*. – 2014. – №69. – P. 617–623.
113. Ellis, A. K. Clinical validation of controlled exposure to birch pollen in the Environmental Exposure Unit (EEU)/ A. K. Ellis, M. Soliman, L. M. Steacy // *Allergy Asthma Clin Immunol*. – 2016. – № 12 (53). – P.1–8.
114. Erbas, B. The role of seasonal grass pollen on childhood asthma emergency department presentations/ B. Erbas, M. Akram, S.C. Dharmage et al. // *Clin Exp Allergy*. – 2012. - № (42). – P. 799–805.
115. EViews 6 User's Guide II [электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.twirpx.com/file/607768/> (дата обращения 28.06.17).
116. Finnish curly birch society [электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.curlybirch.com/home/> (дата обращения 18.03.2018).
117. Fiset, P. O. Local isotype switching to IgE in airway mucosa / P. O. Fiset, L. Cameron, Q. Hamid // *J. Allergy Clin. Immunol*. – 2005. – № 116. – P. 233–236.
118. Frenz, D. Interpreting atmospheric pollen counts for use in clinical allergy: allergic symptomology/ D. Frenz // *Annal of allergy, asthma & immunology*. – 2001. – Vol. 86. – P. 150 – 158.
119. Gangl, K. Multiple grass mixes as opposed to single grasses for allergen immunotherapy in allergic rhinitis/ K. Gangl, V. Niederberger, R. Valenta // *Clinical & Experimental Allergy*. – 2013. – №43. – P.1202–1216.
120. Garcia-Marcos, L. ISAAC Phase Three Study Group. Does migration affect asthma, rhinoconjunctivitis and eczema prevalence? Global findings from the international study of asthma and allergies in childhood / L. Garcia-Marcos, C. F. Robertson, H. Ross Anderson et al. // *Int J Epidemiol*. – 2014. – №43 (6). – P. 1846 – 54.
121. Gelardi, M. In children allergic to ragweed pollen, nasal inflammation is not influenced by monosensitization or polysensitization/ M. Gelardi, M. Bosoni,

- M. Morelli et al. // *Journal of Inflammation Research*. – 2016. – №9. – P. 21–25.
122. Gilles, S. Pollen-derived adenosine modulates dendritic cell function resulting in inhibition of Th1 responses / S. Gilles, A. Fekete, X. Zhang et al. // 8<sup>th</sup> EAACI-Ga2len immunology winter school. Eibsee, Germany. 11-14 February. – 2010.
123. Gonzalez-Estrada A. Olopatadine hydrochloride ophthalmic solution for the treatment of allergic conjunctivitis / A.Gonzalez-Estrada, K. Reddy, V. Dimov et al // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2017. – 25 p.
124. Grundström, M. The relationship between birch pollen, air pollution and weather types and their effect on antihistamine purchase in two Swedish cities / M. Grundström, A. Dahl, T. Ou et al // *Aerobiologia*. – 2017. – №33. – P.457–471.
125. Guhsl, E. E. Vig r 6, the cytokinin-specific binding protein from mungbean (*Vigna radiata*) sprouts, cross-reacts withBet v 1-related allergens and binds IgE from birch pollenallergic patients' sera / E. E. Guhsl, G. Hofstetter, W. Hemmer et al // *Mol. Nutr. Food Res*. – 2014. –№58. – P. 625–634.
126. Hosmer, D. W. *Applied Logistic Regression* / D. W. Hosmer, S. Lemeshow, R. X.Sturdivant // John Wiley & Sons, 2013. – 528 p.
127. Incorvaia, C. Local allergic rhinitis: evolution of concepts / C. Incorvaia, N. Fuiano, I. Martignago et al. // *Clin Transl Allergy*. – 2017. – Nov 2. – 7:38. – P.1–4.
128. Ito, K. The associations between daily spring pollen counts, over-the-counter allergy medication sales, and asthma syndrome emergency department visits in New York City, 2002-2012 / K. Ito, K. R. Weinberger, G. S. Robinson et al // *Environmental Health*. – 2015. – №14 (71). – P.1–12.
129. Jantunen, J. Allergy symptoms in relation to alder and birch pollen concentrations in Finland/ J. Jantunen, K. Saarinen, A. Rantio-Lehtimäki // *Aerobiologia*. – 2012. –№ 28. – P.169–176.

130. Kaiser, H.B. Fluticasone furoate nasal spray: a single treatment option for the symptoms of seasonal allergic rhinitis/ H.B. Kaiser, R.M. Naclerio, J. Given et al. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2007. – №6. – Vol.119. – P. 1430–1437.
131. Kenney, P. Preventive effect of nasal filters on allergic rhinitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study / P. Kenney, O. Hilberg, A. C. Laursen et al. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2015. – №6. – Vol. 136. – P. 1566–1572.
132. Kurukulaaratchy, R.J. The influence of gender and atopy on the natural history of rhinitis in the first 18 years of life/ R.J. Kurukulaaratchy, W. Karmaus, A. Raza et al. // *Clin Exp Allergy.* – 2011. - № 41. – P.851–859.
133. Kimber, I. Allergy, asthma and the environment: an introduction / I. Kimber // *Toxicology Letters.* – 1998. – № 102. – P. 301–306.
134. Kiotseridis, H. Grass pollen allergy in children and adolescents-symptoms, health related quality of life and the value of pollen prognosis/ H. Kiotseridis, M. Corrado, L. Bjermer et al. // *Clinical and Translational Allergy.* – 2013. – №3 (19). – P. 1–11.
135. Kulig, M. Development of seasonal allergic rhinitis during the first 7 years of life/ M. Kulig, U. Klettke, V. Wahn et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2000. – № 103 (1). – P. 54–59.
136. Lakhani, N. Clinical Manifestations of Allergic Rhinitis / N. Lakhani, N. Michelle, A. K. Ellis // *J Allergy'&'Therapy.* – 2012. – № S5(007). – P.1–5.
137. Liu, F. Non-specific lipid transfer proteins in plants: presenting new advances and an integrated functional analysis/ F. Liu, X. Zhang, C. Lu et al. // *Journal of experimental botany.* – 2015. – №66. – P. 5663–5681.
138. Marchisio, P. Hypertonic saline is more effective than normal saline in seasonal allergic rhinitis in children/ P. Marchisio, A. Varricchio, E. Baggi et al. // *Int J Immunopathol Pharmacol.* – 2012. – №25(3). – P.721–730.
139. Matricardi, P. M. Molecular allergology. User's Guide/ P. M. Matricardi, J. Kleine-Tebbe, H. J. Hoffmann et al. // Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. – 2016. – 381 p.

140. McKenna, O. E. How relevant is panallergen sensitisation in the development of allergies?/ O. E. McKenna, C. Asam, G. R. Araujo et al. // *Pediatric allergy and immunology*. – 2016. – Vol. 27. – Iss.6. – P. 560 – 568.
141. Moreno-Grau, S. Statistical evaluation of three years of pollen sampling in Cartagena, Spain/ S. Moreno-Grau , J. Bayo , B. Elvira-Rendueles et al. // *Grana*. – 1998. – № 37. – P. 41–47.
142. Mothes, N. Transition from a Botanical to a Molecular Classification in Tree Pollen Allergy: Implications for Diagnosis and Therapy/ N. Mothes, F. Horakn, R. Valenta // *Int Arch Allergy Immunol*. – 2004. – №135. – P. 357–373.
143. Pablos, I. Pollen Allergens for Molecular Diagnosis/ I. Pablos, S. Wildner, C. Asam et al. // *Curr Allergy Asthma Rep*. – 2016. – №16 (31). – 12 p.
144. Perkin, M.R. Inter-Relationship between Rhinitis and Conjunctivitis in Allergic Rhinoconjunctivitis and Associated Risk Factors in Rural UK Children / M.R. Perkin, T. Bader, A.R. Rudnicka // *PLoS ONE*. – 2015. – №10(11). – P.1–12.
145. Pfaar, O. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper/ O. Pfaar, P. Demoly, R. Gerth van Wijk et al. // *Allergy*. – 2014. – № 69. – P. 854–867.
146. Porteous, T. «Help for Hay fever», a goal – focused intervention for people with intermittent allergic rhinitis, delivered in Scottish community pharmacies: study protocol a pilot cluster randomized controlled trial/ T. Porteous, S. Wyke, S. Smith et al. // *Trials*. – 2013. –№ 14 (217). – 10 p.
147. Piotrowska, K. Variations in birch pollen (*Betula* spp.) seasons in Lublin and correlations with meteorological factors in the period 2001-2010. A preliminary study/ K. Piotrowska, B.M. Kaszewski // *Acta Agrobotanica*. – 2011. – Vol. 64. – P. 39–50.



148. Powe, D.G. «Entopy»: localized mucosal allergic disease in the absence of systemic responses for atopy/ D.G. Powe, C. Jagger, A. Kleinjan et al. // *Clin. Exp. Allergy*. – 2003. – № 33. – P.1374–1379.
149. Rapiejko, P. Threshold pollen concentration necessary to evoke allergic symptoms/P. Rapiejko, A. Lipiec, A. Wojdas et al. // *Int Rev Allergol Clin Immunol*. – 2004. – №10 (3). – P. 91–94.
150. Rantio-Lehtimäki, A. Aerobiology of Pollen and Pollen Antigens / A. Rantio-Lehtimäki // *Bioaerosols Handbook*. Boca Raton. – Florida: Lewis Publishers Inc.,1995. – P. 387–406.
151. Roberts, G. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology/ G. Roberts, M. Xatzipsalti, L.M. Borrego et al. // *Allergy*. – 2013. – № 68. – P. 1102–1116.
152. Riediker, M. Personal pollen exposure compared to stationary measurements/ M. Riediker, S. Keller, B. Wüthrich et al. // *J Invest Allergol Clin Immunol*. – 2000. – №10 (4). – P. 200–203.
153. Shamji M. H. Basophil expression of diamine oxidase: A novel biomarker of allergen immunotherapy response / M. H. Shamji, J. A. Layhadi, G. W. Scadding et al. // *J Allergy Clin Immunology*. – 2015. – №135 (4). – P. 913–921.
154. Smith, M. Geographic and temporal variations in pollen exposure across Europe/ M. Smith, S. Jage, U. Berger // *Allergy*. – 2014. – №69. – P. 913–923.
155. Sofiev, M. Allergic pollen a review at the production release, distribution and health impacts / M. Sofiev, K. Bergmann. – Springer Science + Business Media Dordrecht, 2013. – 217 p.
156. Tajiri, T. Prevalence and Clinical Relevance of Allergic Rhinitis in Patients with Classic Asthma and Cough Variant Asthma / T. Tajiri, A. Niimi, H. Matsumoto // *Respiration*. – 2014. – №87. – P.211–218.
157. Torkildsen, G. Efficacy and safety of olopatadine hydrochloride 0.77% in patients with allergic conjunctivitis using a conjunctival allergen-challenge

- model / G. Torkildsen, A. Narvekar, M. Bergmann // *Clinical Ophthalmology*. – 2015. – №9. – P.1703–1713.
158. The Comprehensive R Archive Network [электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://cran.r-project.org> (дата обращения 24.05.17).
159. Thibaudon, M. Méthodes d'étude des pollens atmosphériques et calendriers polliniques/ M. Thibaudon, D. Caillaud, J.-P. Besancenot // *Revue des Maladies Respiratoires*. – 2013. – № 30. – P.463–479.
160. Von Mitius, E. Asthma and allergies in Rural Areas of Europe / E.Von Mitius // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2007. – № 4. – P. 212–216.
161. Warm K. Increase in sensitization to common airborne allergens among adults – two population-based studies 15 years apart / K. Warm, A. Lindberg, B. Lundbäck // *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. – 2013. – №9 (20). – P. 1–8.
162. Weinberger, K. R. Levels and determinants of tree pollen in New York City / K. R. Weinberger, P. L. Kinney, G. S. Robinson // *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*. – 2016. – P.1–6.
163. Wimmer, M. Pollen-derived adenosine is a necessary cofactor for ragweed allergy/ M. Wimmer, F. Alessandrini, S. Gilles et al. // *Allergy*. – 2015. – Vol.70. – Iss.8. – P. 944–954.
164. Worm, M. Sustained efficacy and safety of a 300IR daily dose of a sublingual solution of birch pollen allergen extract in adults with allergic rhinoconjunctivitis: results of a double-blind, placebo-controlled study / M.Worm, S. Rak, F. de Blay et al. // *Clinical and Translational Allergy*. – 2014. – № 4 (7). – 11p.
165. Yamada, T. Present state of Japanese cedar pollinosis: The national affliction / T. Yamada, H. Saito, S. Fujieda // *J Allergy Clin Immunology*. – 2013. – Vol.133. - №3. – P. – 632–639.
166. Ziello, Ch. Changes to Airborne Pollen Counts across Europe / Ch. Ziello, T. H. Sparks, N. Estrella et al. // *PLoS ONE* | [www.plosone.org](http://www.plosone.org). – 2012. – №4. – P. 1–8.