

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ АЛЛЕРГИИ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

НОВИКОВА В.И.*, НОВИКОВ П.Д.*, ТИТОВА Н.Д.**

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

**ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Республика Беларусь

Резюме.

Проведен анализ роли аллергических реакций в патогенезе бронхиальной астмы у детей. Показана гетерогенность этих реакций, формирующих разные фенотипы астмы. На примере аллергии к грибковым аллергенам приведены данные о IgE-зависимых и IgE-независимых аллергических реакциях. На грибковые аллергены у больных атопической астмой легкой и средней степени тяжести выявлены 7 различных вариантов иммунозависимых аллергических реакций как с наличием IgE-антител в крови, так и при их отсутствии с участием антител других изотипов и/или сенсибилизации гранулоцитов и лимфоцитов. Сделан вывод, что атопическая астма у детей может реализовываться без IgE-зависимого механизма.

Ключевые слова: бронхиальная астма, аллергия, дети.

Abstract.

The analysis of the allergic reactions role in the pathogenesis of bronchial asthma in children has been performed. The heterogeneity of these reactions, forming different phenotypes of asthma has been shown. The data about IgE-dependent and IgE-independent allergic reactions on the pattern of allergy to fungal allergens have been presented. Seven different types of immunodependent allergic reactions to fungal allergens both with the presence of IgE-antibodies in blood and in their absence with the participation of other isotopes antibodies and/or granulocytes and lymphocytes sensibilization have been revealed in patients with atopic asthma of mild and moderate degree of severity. It has been concluded that atopic asthma in children can be realized without IgE-dependent mechanism.

Key words: bronchial asthma, allergy, children.

В докладах GINA и в последнем консенсусе по бронхиальной астме у детей [1] утверждается воспалительная природа БА, и этим обосновывается противовоспалительная терапия глюкокортикостероидами. При этом БА рассматривается как однородное заболевание без учета присущей ей гетерогенности механизмов, фенотипов и эндотипов. Основой воспаления при аллергической астме служит гиперреактивность дыхательных путей на аллергены и соответственно аллергическое воспаление, механизмы которого отличаются от неспецифического, предшествующая заболеванию, подавление которой любыми средствами предупреждает развитие БА. По определению Д.К. Новикова [2]: «БА – гетерогенное хроническое рецидивирующее заболевание дыхательных путей, клинически проявляющееся приступами удушья, основой

которых служит обратимая обструкция бронхов, развивающаяся из-за их повышенной аллергической и неаллергической гиперчувствительности и гиперреактивности на аллергены и неспецифические факторы, которые индуцируют бронхоспазм, гиперсекрецию и отек слизистой оболочки бронхов». В данном определении заболевания подчеркивается конкретный характер нарушений функции дыхательных путей: их обратимая обструкция, в наиболее выраженной форме являющаяся причиной основного клинического признака - удушья. Указывается на главную причину этой обструкции – гиперреактивность бронхиального дерева на аллергены или неспецифические провоцирующие факторы, реализующие ее соответственно специфическим аллергическим или неспецифическим псевдоаллергическим путями.

Разнообразие аллергиков и индукторов обуславливает гетерогенность механизмов астмы, в связи с чем у детей выделяют фенотипы БА: аллергическая астма, вирусиндуцированная, вызванная физической нагрузкой, неспецифическая [1].

Хроническое персистирующее воспаление наблюдается и при других легочных и нелегочных заболеваниях, но причины, механизм его различаются. Несмотря на универсальность основополагающих механизмов, воспаление в каждом конкретном случае уникально по своим проявлениям [3]. Это зависит от генотипических особенностей больного и вида индуктора воспаления или аллергена. Основой аллергической астмы служит аллергическое воспаление, отличающееся от других его вариантов тем, что включает специфические механизмы адаптивного иммунитета [4].

Аллергия и IgE-зависимые реакции при астме

Принято считать, что основной формой БА у детей является атопическая, обусловленная IgE-опосредованными механизмами. Так, на уровне популяции участие атопических механизмов доказано у 40% больных БА как детей, так и взрослых [4], по другим данным, у 90% детей имеет место атопическая форма БА [5].

Ведущее значение в ее развитии занимает немедленный, реактинзависимый тип аллергических реакций, связанный с выработкой IgE-антител, что приводит к появлению реакций гиперчувствительности I типа. Однако отмечается, что наряду с IgE-антителами в аллергических реакциях I типа могут участвовать IgG4-антитела и при таком варианте иммунного ответа часто поражаются альвеолы легких [2].

Неатопическую форму астмы имеют 20-30% детей, и эта форма астмы, как правило, протекает более тяжело [6].

Согласно концепциям патогенеза БА [1, 5] в ее развитии участвуют специфические (иммунные, IgE-опосредованные) и неспецифические механизмы, которые кодируются генетически, что приводит к образованию различных конституциональных типов людей – атопического типа (имеющих гены, кодирующие в основном специфические механиз-

мы или специфические и неспецифические) и псевдоатопического (с преимущественным наличием неспецифических механизмов). Вариативность клинико-патогенетических вариантов атопических заболеваний объясняется тем, что гены, кодирующие признаки атопии, располагаются на разных хромосомах и передаются по наследству независимо друг от друга [5, 6].

В настоящее время известно, что за регуляцию синтеза IgE ответственны субпопуляции Тх-клеток, выделяющих специфические цитокины, влияющие на В-клетки продуценты антител. Получены убедительные данные, что при БА имеет место дисбаланс в системе Т-хелперов – преобладание Т-хелперов 2-го типа и относительное снижение активности Т-хелперов 1-го типа. Цитокины, в частности гамма-интерферон, индуцируют дифференцировку Th0 в направлении Th1 и ингибируют формирование Th2 клеток [6, 7].

Th2 продуцируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13, которые участвуют в развитии аллергического воспаления. ИЛ-4 и ИЛ-13 обладают способностью переключать В-клетки на синтез IgE. ИЛ-4 считается одним из центральных цитокинов аллергического ответа, так как играет главную роль в синтезе IgE. Между уровнем ИЛ-4 и IgE нашли положительную корреляционную взаимосвязь. Антагонистом ИЛ-4 является гамма-интерферон [7, 8].

ИЛ-10, ИЛ-13 вместе с ИЛ-4 ингибируют образование Th1 лимфоцитов. ИЛ-5 играет ведущую роль в регуляции функциональной активности эозинофилов, уровень его экспрессии коррелирует с маркерами активации как Т-лимфоцитов, так и эозинофилов [8].

Вариант иммунного ответа с преимущественным развитием Th1 или Th2 во многом зависит от генетических факторов, характера антигена, интенсивности взаимодействия антигена с Т-клеточным рецептором. Иммунный ответ на аллергены не ограничен образованием IgE, а также связан и с другими классами иммуноглобулинов [9].

Поскольку продукция IgE и эозинофильные реакции контролируются цитокинами, относящимися к Th2-типа, то ясно, что такой характер ответа должен предопределяться уже в раннем периоде жизни у детей, у которых в последующем развивается БА. Наследственные и средовые факторы, усиливающие INF-гамма –

ответ в течение первых лет жизни, могут предотвращать развитие ранней сенсибилизации и снизить вероятность развития БА [2, 5].

Несмотря на признание атопического механизма как ведущего в формировании БА у детей, у части детей не выявлено четких доказательств атопии [9, 10]. У них не обнаруживаются признаки атопии (нормальный общий IgE, отрицательные кожные пробы, неотягощенная наследственность, отсутствие поражения кожи в возрасте до года и др.), в то время как диагноз БА у них не вызывает сомнения.

Согласно определению Европейской академии алергологов и клинических иммунологов (ЕААСИ) понятие атопии следует рассматривать как наследственную предрасположенность к выработке IgE-антител на низкие дозы аллергенов и развитие таких типичных симптомов, как астма, риноконъюнктивит, атопический дерматит (экзема) [11].

Астма в детском возрасте не является однородным заболеванием. Проведенное длительное исследование, начатое в 80-е годы, свидетельствует о наличии различных фенотипов «wheezing» (свистящего дыхания), а, следовательно, и астмы [12].

В работах некоторых авторов предлагается выделять два вида иммунного ответа по IgE-зависимому типу: атопический (выработка специфических IgE на низкие дозы сразу многих аллергенов), обычно развивающийся в раннем детстве, проявляющийся симптомами астмы, экземы, риноконъюнктивита и неатопический IgE-ответ, требующий сильных антигенных стимулов, т.е. чтобы «неатопик» стал сенсибилизированным «аллергиком», требуется более высокий и/или длительный контакт с аллергеном, чем для атопиков. Этот неатопический IgE-ответ приводит к образованию IgE-антител в том же количестве, как и при «классическом» атопическом IgE-ответе, а иногда даже выше. Такой неатопический IgE-ответ развивается, как правило, на небольшой круг аллергенов и встречается у детей в более старшем возрасте без семейной предрасположенности [13].

Вопрос о том, может ли развиваться атопия у детей без IgE-антител, остается открытым. Однако младенческая экзема – пример атопии, которая может быть и без IgE, которые у детей раннего возраста нередко отсутствуют.

Реакции поздней клеточной фазы атопии при бронхиальной астме являются продолжением развития ее патохимической фазы.

В последние годы классическая схема аллергических реакций дополнена представлением о поздней или отсроченной ее фазе, которая характеризуется неспецифическим и специфическим вовлечением в реакцию эозинофилов, нейтрофилов, макрофагов. При позднем ответе роль специфических аллергенов нередко отходит на второй план, в формировании гиперреактивности бронхов участвует весь комплекс взаимодействующих друг с другом клеток – в основном состоящий из нейтрофилов, эозинофилов, Т и В-клеток, моноцитов и макрофагов [2].

Поздняя воспалительная реакция вызвана индуцированным синтезом и секрецией активированными тучными клетками лейкотриенов, хемокинов и цитокинов. Эти медиаторы ответственны за рекрутирование Th2, эозинофилов, нейтрофилов и других лейкоцитов в очаг аллергического воспаления. Показано участие провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, TNF α , ИЛ-6, GM-CSF, хемокинов, продуцируемых мобилизованными в очаг моноцитами. Многие хемокины опосредуют не только хемотаксис клеток, но и секрецию гистамина и лейкотриенов базофилами. В очаге аллергического воспаления накапливаются цитокины Th2: ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-3. В воспалительном инфильтрате преобладают эозинофилы и Th2 [14].

При бронхиальной астме эозинофилы обнаруживаются в большом количестве как в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, так и в биопсийном и аутопсийном материалах. При обострении заболевания наблюдается активация эозинофилов и повышенная секреция ими медиаторов. В специфических эозинофильных гранулах находятся четыре различных катионных белка: основной белок – MBP (токсичен для гельминтов и опухолевых клеток, активирует тучные клетки, нейтрализует гепарин), эозинофильный катионный протеин – ECP, эозинофильный нейротоксин-EDN [4].

Эозинофилы могут специфично взаимодействовать с аллергеном. У больных с эозинофилией по сравнению со здоровыми донорами число Fc ϵ RII повышено на эозинофилах низкой и нормальной плотности. Связывание аллергена молекулой IgE, ассоциированной с

эозинофилом, приводит к высвобождению эозинофильной пероксидазы и продукции тромбоцит-активирующего фактора. Эозинофилы человека также способны связывать мономерный и секреторный IgA, что было подтверждено при использовании иммунофлюоресцентного анализа на эозинофилах крови здоровых и больных аллергией. Через этот IgA они тоже могут взаимодействовать с аллергеном [2].

Нейтрофильный лейкоцит является первой эффекторной клеткой, появляющейся в жидкости бронхоальвеолярного лаважа после введения аллергена, а другие эффекторные клетки воспаления появляются позже и характеризуют позднюю фазу ответа [14]. У больных со слабой выраженностью заболевания и непродолжительным сроком течения в слизистой оболочке содержится мало нейтрофилов, а с увеличением тяжести БА и длительности заболевания их количество повышается, что может быть связано как с поздней стадией патологического процесса, так и с наличием инфекции дыхательных путей. У атопиков на нейтрофилах имеются рецепторы (Mac-2/e и FcεRI) для IgE, а также высокоаффинные Fcγ для IgG, которые, связывая IgE- и IgG-антитела, обеспечивают специфическое взаимодействие нейтрофилов с аллергенами с последующей дегрануляцией [15, 16].

Аллергические IgE-независимые реакции при бронхиальной астме

Цитотоксические и иммунокомплексные реакции при бронхиальной астме

Эти реакции опосредованы IgG или IgM-антителами к антигенам клеточной поверхности и внеклеточного матрикса. Так как антитела взаимодействуют с антигенами на клетках своими Fab-фрагментами, то Fc-фрагменты остаются свободными и активируют систему комплемента. В процессе активации комплемента образуется цитотоксический мембраноатакующий комплекс, разрушающий клетку-мишень. Аллергенами могут быть лекарственные препараты, пищевые добавки, химические вещества, бактериальные, вирусные антигены [2].

Помимо комплементзависимых реакций, существуют цитотоксические реакции без участия комплемента. Лизис клетки, покрытой антителами, могут вызывать любые лей-

коциты, которые несут соответствующий Fc-рецептор, связывающийся с Fc-фрагментом антитела. Взаимодействие эффекторных клеток (нейтрофилов, макрофагов, эозинофилов, киллерных клеток) посредством своих Fc-рецепторов с фиксированными на клетках антителами, а затем с аллергенами приводит к продукции ими больших количеств цитокинов-медиаторов, выполняющих важную роль в процессе воспаления.

При вдыхании экзогенных антигенов иммунные комплексы могут образовываться в легких. Такие реакции могут наблюдаться после повторного вдыхания антигенов грибкового происхождения или миграции личинок паразитов. Антитела к таким антигенам относятся преимущественно к классу IgG, а не IgE. Когда антиген поступает в организм аэрогенным путем, в альвеолах образуются локальные иммунные комплексы, что приводит к развитию воспаления. У некоторых детей клинические и лабораторные данные (аллергическая пневмония, динамика содержания иммуноглобулинов, повышенные уровни циркулирующих иммунных комплексов) свидетельствуют об участии иммунокомплексных реакций [9, 11].

Роль антител различных изотипов при астме

Наряду с обычным немедленным IgE-зависимым механизмом основной приступа удушья при БА могут быть отсроченные (поздние) IgG-опосредованные аллергические реакции, развивающиеся через 4-12 ч после контакта с аллергеном [4].

Известно, что аллергические реакции немедленного типа могут быть связаны не только с IgE, но и с IgG4-ответом, т.к. обнаружены IgG4-антитела против многих аллергенов, хотя существует точка зрения, что их роль в развитии аллергических реакций незначительна [16].

Развитие БА обусловлено не только IgE, но и IgG-антителами [17]. Уровни IgG1, IgG2 антител к клещам выше у детей, имеющих положительные кожные тесты и IgE-антитела в сыворотке крови. Также была найдена высокая корреляция между IgE и IgG1, IgG2 антителами к аллергенам клещей [16].

Сделан вывод о том, что в начальный период бронхokonстрикции следующий за кон-

тактом с аллергеном вовлекаются не только тучные клетки или IgE-зависимые реакции, но и IgG-зависимые реакции.

Обнаружена значительная взаимосвязь между наличием антиген-специфичного IgA в бронхоальвеолярной жидкости и специфическими IgE- и IgA-антителами в сыворотке крови, а также отмечена возможность их независимого вовлечения в патогенез реакций поздней фазы [18].

IgA-антитела к аллергену домашней пыли были найдены нами [9] в сыворотке крови у 35,7% (39) детей из 109. У 15 из 39 (38,4%), детей с наличием IgA-антител к домашней пыли выявлялись и положительные кожные пробы к этому аллергену, причем у 12 детей были и IgE-антитела в сыворотке крови, к *D.pteronyssinus* антитела IgA выявлены у 27,5% (30) детей из 109. У 11 из 30 (36,6%) детей имелись IgA антитела и положительные кожные пробы IgG4-антитела в сыворотке крови к аллергену домашней пыли выявлялись у 39,4% больных детей с БА из 109, причем у 39,5% (17) из этих детей имелись и IgE антитела к домашней пыли ($r=+0,5607$, $p<0,05$). При положительных кожных пробах IgG4-антитела были найдены у 22 из 43 детей (51,1%) [9].

Повышенная чувствительность замедленного типа в патогенезе бронхиальной астмы

Контакт сенсibilизированного Т-лимфоцита с антигеном приводит в итоге к синтезу Т-интерлейкинов и других цитокинов: ФНО β (лимфотоксина), хемотаксического фактора, γ -интерферона, фактора, угнетающего миграцию лейкоцитов. Эти цитокины привлекают и активируют макрофаги и гранулоциты, формируют клеточный инфильтрат, создают очаг воспаления. Выделение цитокинов может привести также к пролиферации и дифференцировке клеток-киллеров, которые разрушают клетки эпителия, модифицированные гаптенем. В месте воспаления развивается мононуклеарная инфильтрация, которая затем дополняется полиморфноядерной, формируется гранулема. Все события от взаимодействия Т-клеток с антигеном до образования клеточного инфильтрата протекают за 24-72 часа. Реакции замедленного типа наблюдаются в процессе формирования мононуклеарных инфильтратов, индуцированных в различных органах и тканях, особенно в случаях затяж-

ного и хронического течения процесса [2, 11].

Лимфоцитарная сенсibilизация в тесте специфической стимуляции экспрессии рецепторов к ИЛ-2 (CD25) аллергеном домашней пыли обнаружена нами у 22,9% (25) детей из 109. Данные сенсibilизации лимфоцитов совпали с положительными кожными пробами у 8 из 25 детей (32%). К *D.pteronyssinus* лимфоцитарная сенсibilизация была выявлена у 16% (17) детей из 109. 11 из этих 17 детей (64,7%) имели сенсibilизацию лимфоцитов и положительные кожные пробы, причем у 6 детей – при отсутствии IgE-антител [9].

Таким образом, в формировании обструктивной обструкции бронхов и персистенции аллергического воспаления Т-лимфоцитам принадлежит значительная роль.

Иммунофенотипы реакций на грибковые аллергены у детей

Анализ показателей иммунной реакции на грибковые аллергены показал ее неоднородность у детей с астмой [19]. Среди 83 детей, реагирующих положительно на аллергены грибов, более половины 59% (49) имели смешанный вариант ответа: у них определялись различные варианты сочетания IgE-антител и/или IgG₄, IgA антител и/или сенсibilизации гранулоцитов и лимфоцитов. В связи с полисенсibilизацией к грибковым аллергенам каждый из них мог индуцировать отличающийся вариант иммунной-аллергической реакции с участием как антител разных классов, так и сенсibilизированных гранулоцитов и лимфоцитов. Поэтому мы изучали характер иммунного ответа на грибковые аллергены у каждого из 83 детей. Иммунные реакции на грибковые аллергены оказались гетерогенными. Выделено два основных типа и несколько вариантов реакций с наличием и отсутствием IgE-антител к грибковым аллергенам (рис. 1).

Сочетание IgE и IgG₄-антител к грибковым аллергенам и сенсibilизации гранулоцитов (РВМ) было обнаружено у 34,5% (19) детей, а с сенсibilизацией лимфоцитов (без гранулоцитарной сенсibilизации) оно было у 12,6% (7) детей. Первый вариант сочетания положительных тестов наиболее отражал клинически значимую немедленную аллергию, а второй – замедленную.

Участие IgE-антител в развитии аллергических реакций к грибковым аллергенам наблюдалось всего у 45,8% (38) детей из 83 (рис. 1), а у 45 детей (54,2%) обнаружены IgE-независимые реакции. Следует отметить, что чисто IgE-зависимый механизм (т.е. без участия антител классов IgG₄ и IgA, сенсibilизированных гранулоцитов и лимфоцитов) имел место только у 12,1% (10) детей, сенсibilизированных к грибковым аллергенам.

Спектр IgE-независимых реакций у детей на грибковые аллергены представлял собой комбинации различных вариантов аллергического иммунного ответа. Нередко встречался вариант сочетания IgG₄- и IgA-антител и сенсibilизации гранулоцитов (у 16,9% детей) или лимфоцитов (у 14,7% детей). Гранулоцитарно-лимфоцитарный вариант встречался у 13,3% детей, а наличие антител без клеточной сенсibilизации – у 9,6% детей.

Всего у 76,2% детей с астмой имелись различные варианты микогенной сенсibilизации и только 23,8% (26) всех обследованных детей с БА не имели в сыворотке крови ни специфических иммуноглобулинов классов IgE, IgG₄, IgA, ни сенсibilизации лимфоцитов или гранулоцитов к аллергенам грибов.

Таким образом, нами установлена гетерогенность механизмов микогенной аллергии и выявлены следующие основные варианты иммунозависимых реакций на грибковые аллергены у детей.

Микогенная аллергия часто протекает преимущественно по немедленному типу с участием IgE-антител, и повышение их уровня наблюдается у большинства больных. Грибы относятся к инфекционным аллергенам, но

содержат в клеточных стенках меньше белков и липидов по сравнению с бактериями, а больше углеводных компонентов, поэтому титры IgG-антител невысокие, а в основном к ним накапливаются IgE-антитела и формируется устойчивая гиперчувствительность немедленного типа.

Наряду с участием Th2, грибы активируют новые эпителиоспецифические клоны Th1 типа – Th17, продуцирующие семейство ИЛ-17 и ряд других цитокинов, участвующих в иммунных реакциях [20]. Поэтому обычный ранний иммунный ответ при нарастающей стимуляции антигенами грибов (в случае прогрессирования процесса) неизбежно переходит в аллергический смешанного атопическо-гуморально-клеточного характера.

Заключение

Аллергические реакции при астме у детей гетерогенны, включают разные типы или фенотипы, нередко смешанные, что влияет на клинику заболевания. На грибковые аллергены у больных атопической астмой легкой и средней степени тяжести выявлены 7 различных вариантов иммунозависимых аллергических реакций как с наличием IgE-антител в крови, так и при их отсутствии с участием антител других изотипов и/или сенсibilизации гранулоцитов и лимфоцитов. У детей старшего возраста к аллергенам грибов чаще встречались антитела всех изотипов (IgE, IgG, IgA). Следовательно, на гетерогенность аллергических реакций у детей влияет возраст ребенка. Поэтому средства и методы лечения БА необходимо дифференцировать с учетом разно-

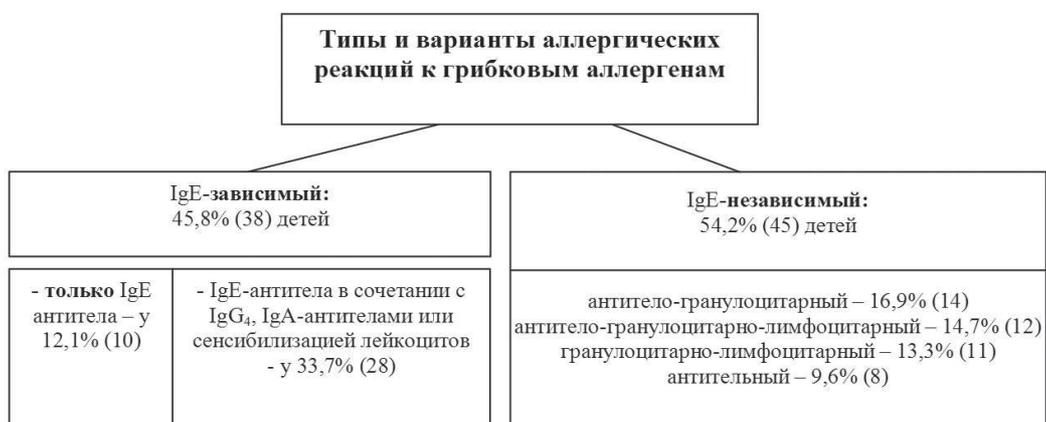


Рисунок 1 – Основные типы и варианты реакций к грибковым аллергенам у детей с бронхиальной астмой.

образия гуморально-клеточных механизмов аллергии.

Литература

1. International consensus on (ICON) pediatric asthma / N. G. Papadopoulos [et al.] // *Allergy*. – 2012 Aug. – Vol. 67, N 8. – P. 976-997.
2. Новиков, Д. К. Бронхиальная астма у взрослых и детей / Д. К. Новиков, В. И. Новикова, Э. А. Доценко. – М. ; Витебск, 1998. – 187 с.
3. Саркисов, Д. С. Очерки истории общей патологии / Д. С. Саркисов. – М. : Медицина, 1988. – 336 с.
4. Титова, Н. Д. Аллергия, атопия, IgE-антитела и концепция аллергенной сети / Н. Д. Титова // *Имунопатология, аллергология, инфектология*. – 2011. – № 4. – С. 39-47.
5. Балаболкин, И. И. Значение генетических факторов в развитии бронхиальной астмы у детей / И. И. Балаболкин, О. Н. Брянцева // *Имунопатология, аллергология, инфектология*. – 2003. – № 2. – С. 60-67.
6. Association of the ADAM 33 gene with asthma and bronchial hyper-responsiveness / P. Van Eerdewegh [et al.] // *Nature*. – 2002 Jul. – Vol. 418, N 6896. – P. 426-430.
7. Зайцева, О. В. Роль у-интерферона гамма в генезе бронхиальной астмы у детей / О. В. Зайцева, В. В. Малиновская // *Астма*. – 2001. – Т. 2, № 2. – С. 15-23.
8. Linkage analysis of IL4 and other chromosome 5q31.1 markers and total serum E concentrations / D. G. Marsh [et al.] // *Science*. – 1994 May. – Vol. 264, N 5162. – P. 1152-1156.
9. Новикова, Н. Д. Спектр антител к бытовым и эпидермальным аллергенам в слюне и сыворотке крови детей с бронхиальной астмой / Н. Д. Новикова, П. Д. Новиков // *Имунопатология, аллергология, инфектология*. – 2003. – № 4. – С. 46-51.
10. Randerath, W. Kosten-nutzen-analise der behandlung von asthma bronchiale / W. Randerath, K. H. Ruhle // *Allergologie*. – 1999. – Vol. 22. – P. 373-381.
11. Аллергические болезни / Д. К. Новиков [и др.] – ВГМУ : Витебск, 2012. – 202 с.
12. Wright, A. L. Analysis of epidemiological studies: facts and artifacts / A. L. Wright // *Paediatric Respiratory Reviews*. – 2002 Sep. – Vol. 3, N 3. – P. 198-204.
13. Атопический статус детей инвалидов по бронхиальной астме / Д. С. Коростовцев [и др.] // *Аллергология*. – 2003. – № 4. – С. 13-15.
14. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / под ред. А. Г. Чечулина. – М. : Атмосфера, 2007. – 104 с.
15. Expression of the High Affinity IgE Receptor by Neutrophils of Individuals with Allergic Asthma is Both Minimal and Insensitive to Regulation by Serum IgE / J. Mora [et al.] // *Clin. Immunol.* – 2009 Jul. – Vol. 132, N 1. – P. 132-140.
16. Human neutrophils express the high-affinity receptor for immunoglobulin E (Fc epsilon RI): role in asthma / A. S. Gounni [et al.] // *FASEB J.* – 2001 Apr. – Vol. 15, N 6. – P. 940-949.
17. Distribution of IgE and IgG antibody levels against house dust mites in schoolchildren and their relation with asthma / M. Shibasaki [et al.] // *J. Asthma*. – 1997. – Vol. 34, N 3. – P. 235-242.
18. Antigen-specific IgE and IgA antibodies in bronchial veolar lavage fluid are associated with stronger antigen-induced late phase reaction / R. S. Jr. Peebles [et al.] // *Clin. Exp. Allergy*. – 2001 Feb. – Vol. 31, N 2. – P. 239-248.
19. Титова, Н. Д. Комплексная диагностика различных вариантов микогенной аллергии при бронхиальной астме / Н. Д. Титова // *Имунопатология, аллергология, инфектология*. – 2011. – № 3. – С. 101-108.
20. Бережная, Н. М. Семейство интерлейкинов-17 / Н. М. Бережная, Р. И. Сепиашвили // *Аллергология и иммунология*. – 2010. – Т. 11, № 3. – С. 213-224.

Поступила 02.10.2014 г.

Принята в печать 07.10.2014 г.

Сведения об авторах:

Новикова В.И. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Новиков П.Д. – д.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Титова Н.Д. – д.м.н., доцент кафедры поликлинической педиатрии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК. E-mail: all-vgmu@mail.ru – Новиков Павел Дмитриевич.