

## ОСОБЕННОСТИ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ У ВЗРОСЛЫХ С РЕМИССИЕЙ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Жорина Ю.В.<sup>1</sup>, Абрамовских О.С.<sup>1</sup>, Игнатова Г.Л.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», Челябинск, e-mail: juliamart24@mail.ru

Атопическая бронхиальная астма (БА) неоднородна по времени начала, ремиссии, прогрессированию и по характеру специфической сенсibilизации к аллергенам. Целью исследования стало определение влияния вида сенсibilизации на прогноз развития ремиссии атопической БА у взрослых. Проведен анализ 181 карты пациентов с БА и подтвержденной результатами кожных скарификационных проб сенсibilизацией к пыльцевым, бытовым, эпидермальным аллергенам. Медиана продолжительности наблюдения составила 12 [6;18,5] лет. Пациенты прошли анкетирование и АСТ-тест. Клиническую ремиссию БА определяли при отсутствии симптомов, без применения ингаляционных глюкокортикостероидов и короткодействующих  $\beta$ 2-агонистов в течение 1 года. Полисенсibilизация обнаружена у 66% больных. Не выявлено различий в частоте развития сенсibilизации к одному или нескольким видам аллергенов в зависимости от пола, тяжести течения БА, наследственной отягощенности. Полисенсibilизация ассоциируется с развитием круглогодичного ринита ОШ 7,34 [3,37–15,99],  $p=0,001$ . Доля пациентов с положительными кожными пробами к бытовым аллергенам составила 74%, к пыльцевым – 76%. Сенсibilизация к пыльце деревьев определена у 51%, к пыльце сложноцветных трав – у 45%, к аллергенам луговых трав – у 37% пациентов, жителей Челябинска. Показано, что аллергия к пыльце растений ухудшает прогноз течения астмы, уменьшая вероятность ремиссии ОШ 0,44 [0,21–0,93],  $p=0,042$ . Проведение аллерген-специфической терапии явилось фактором наступления ремиссии ОШ 5,04 [95% ДИ 1,69–15],  $p=0,005$ . Причинно-значимыми бытовыми аллергенами являются: домашняя пыль (66%), библиотечная пыль (41%), клещ домашней пыли (21%), перо подушки (12%). У 46% пациентов, которые содержали в доме животное, выявлена сенсibilизация к эпидермальным аллергенам. Получены данные о региональных особенностях сенсibilизации к респираторным аллергенам. Снижение уровня гиперчувствительности к респираторным аллергенам с помощью аллерген-специфической терапии у пациентов с атопической БА может привести к ремиссии заболевания.

Ключевые слова: бронхиальная астма у взрослых, атопия, сенсibilизации, ремиссия.

## SENSITIZATION FEATURES IN ADULTS WITH REMISSION OF ATOPIC BRONCHIAL ASTHMA

Zhorina Y.V.<sup>1</sup>, Abramovsky O.S.<sup>1</sup>, Ignatova G.L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «South-Urals State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chelyabinsk, e-mail: juliamart24@mail.ru

Atopic bronchial asthma is heterogeneous in time of onset, remission, progression and in the nature of specific sensitization to allergens. The aim of the study was to determine the effect of the type of sensitization on the prognosis of the development of atopic BA remission in adults. An analysis of 181 cards of patients with asthma and confirmed by the results of skin scarification tests with sensitization to pollen, household, epidermal allergens was carried out. The median follow-up was 12 [6; 18.5] years. Patients passed the questionnaire and AST test. Clinical remission of BA was determined in the absence of symptoms, without the use of inhaled glucocorticosteroids and short-acting  $\beta$ 2-agonists for 1 year. Polysensitization was detected in 66% of patients. There were no differences in the frequency of sensitization to one or more types of allergens, depending on gender, severity of asthma, hereditary burden. Polysensitization is associated with the development of year-round rhinitis of OR 7.34 [3.37-15.99],  $p = 0.001$ . The proportion of patients with positive skin tests for household allergens was 74%, for pollen samples - 75%. Sensitization to tree pollen was determined in 51%, to pollen of asteraceae grasses - in 45%, to allergens of meadow herbs in 37% of patients, residents of Chelyabinsk. An allergy to plant pollen has been shown to worsen the prognosis of asthma, reducing the likelihood of developing remission of OR 0.44 [0.21–0.93],  $p = 0.042$ . Conducting allergen-specific therapy was a factor in the onset of remission of OR 5.04 [95% CI 1.69–15],  $p = 0.005$ . The causative household allergens are: house dust (66%), library dust (41%), house dust mite (21%), feather pillow (12%). In 46% of patients who kept an animal in the house, sensitization to epidermal allergens was detected. Data were obtained on the regional characteristics of sensitization to respiratory allergens. Reducing the level of hypersensitivity to respiratory allergens using allergen-specific therapy in patients with atopic asthma can lead to remission of the disease.

Keywords: bronchial asthma in adults, atopy, sensitization, remission

Общепринято, что большое значение в этиологии бронхиальной астмы (БА) имеет группа ингаляционных аллергенов [1]. Известно, что не вся астма вызвана атопией, но развитие астмы в детстве в основном связано с аллергической сенсibilизацией [2]. Проявления астмы во взрослом возрасте могут быть рецидивом, а не истинным началом заболевания, так как многие пациенты не помнят детские симптомы. Возобновление или развитие впервые симптомов астмы у взрослых часто представляют собой сочетание аллергической сенсibilизации с гиперреактивностью дыхательных путей [3].

Пациенты с атопическим фенотипом БА различаются по времени начала заболевания, ремиссии и прогрессированию, а также по характеру специфической сенсibilизации к аллергенам. Однако эти различия недостаточно охарактеризованы. Несколько исследований последних лет показали, что могут быть разные виды сенсibilизации, некоторые из них являются более значимыми для прогноза течения БА, чем другие [4–6].

Атопическая БА и ринит являются проявлениями иммунного воспаления с доминированием Т2 типа ответа, приводящего к выработке IgE к специфическим аллергенам [7]. Развитие аллергической сенсibilизации увеличивает риск возникновения соответствующего клинического заболевания [8]. Однако не у всех пациентов с аллергической сенсibilизацией развиваются аллергические состояния, и наоборот, не у всех больных астмой возможно выявить гиперчувствительность к ингаляционным аллергенам [9]. Естественная история аллергического заболевания не следует простому курсу приобретения аллергической сенсibilизации [2].

В исследованиях, где определялась ассоциация вида сенсibilизации с БА, показано, что пациенты с гиперчувствительностью к клещам домашней пыли и кошачьим аллергенам имеют риск развития заболевания в 3–4 раза выше по сравнению с пациентами без такой сенсibilизации [10]. Известно, что сезонная аллергическая астма, вызванная пыльцой, является одним из наиболее распространенных фенотипов астмы [11].

Различия в сенсibilизации при респираторной аллергии могут быть связаны с региональными особенностями окружающей среды, климато-географическими факторами, биологическим видами растений, социально-бытовыми условиями проживания больных [12]. Определено, что смена аллергической сенсibilизации в течение жизни является прогностическим фактором для последовательного или одновременного заболевания атопическим дерматитом, ринитом или астмой [7].

Данные о связи аллергической сенсibilизации с ремиссией бронхиальной астмы ограничены. Однако показано, что профилактика или уменьшение аллергической сенсibilизации могут привести к ремиссии этого заболевания [2].

Цель исследования: определить влияние вида сенсibilизации на прогноз развития ремиссии атопической бронхиальной астмы у взрослых.

### **Материал и методы исследования**

Проведен ретроспективный анализ 313 карт пациентов с атопической бронхиальной астмой и подтвержденной сенсibilизацией к неинфекционным аллергенам, наблюдавшихся в аллергологическом кабинете МБУЗ ГКП № 7 в период с 1992 г. по 2018 г. Медиана продолжительности наблюдения составила 12 [6;18,5] лет. Вид сенсibilизации определялся по результату кожных скарификационных проб со стандартными пыльцевыми аллергенами, содержащими 10 000 PNU (единиц белкового азота) в 1 мл, производства ФГУП «Аллерген» (РФ). Для определения эпидермальной и бытовой аллергии проводились скарификационные тесты с аллергенами (шерсть кошки, шерсть собаки, домашняя пыль, клещ *Dermatofagoides pteronissinus*, библиотечная пыль, перо подушки), выпускаемыми АО «Биомед» (РФ). Постановку и оценку скарификационных проб осуществляли в соответствии с «Инструкцией по применению аллергенов» (1999).

Второй этап заключался в телефонном анкетировании (изучались жалобы, объем терапии на момент опроса, продолжительность базисной терапии в течение года, наличие обострений в течение года, соблюдение элиминационных мероприятий) и проведении АСТ-теста (Asthma Control Test).

Связь удалось установить со 181 из 313 респондентов (58%). Были опрошены 94 мужчины и 87 женщин, медиана возраста 30,5 [27,5–41] лет и 44 [34–53] года соответственно. Клиническую ремиссию БА определяли при отсутствии симптомов, без применения ингаляционных глюкокортикостероидов и короткодействующих β<sub>2</sub>-агонистов в течение 1 года. Всем пациентам было предложено пройти углубленное обследование с возможной коррекцией терапии.

Данные обрабатывали с помощью компьютерной программы SPSS Statistica 17.0. Анализ вариационных рядов проводился методами описательной статистики. Качественные переменные описывали абсолютными и относительными частотами, для количественных переменных определяли медиану (Me) и интерквартильный интервал [IQR, 25%:75%]. Анализ вида распределения количественных данных проводился с использованием критерия Шапиро–Уилка. Для проверки статистических гипотез о различиях абсолютных и относительных частот качественных признаков в двух независимых выборках применялись таблицы сопряженности 2\*2 и критерий Хи-квадрат при уровне значимости  $p < 0,05$ . Для

сравнения двух выборочных средних в независимых группах использовали критерий Манна–Уитни при уровне значимости  $p < 0,05$ . Для анализа ассоциации осуществляли расчет показателя отношения шансов (ОШ) и 95%-ного доверительного интервала (ДИ).

### Результаты исследования и их обсуждение

Положительные кожные пробы с одним видом аллергена (моносенсибилизация) определены у 62 пациентов (34%) с атопической БА, из них на первом месте по частоте была гиперчувствительность к пыльцевым аллергенам. Полисенсибилизация обнаружена у 119 больных (66%). Число пациентов с положительными кожными пробами к бытовым и пыльцевым аллергенам было примерно одинаковым и составило 134 человека (74%) и 136 человек (75%) соответственно. У 53% пациентов было сочетание пыльцевой и бытовой аллергии, у 26% – к трем видам аллергенов, реже – сочетание бытовой и эпидермальной – у 18%, пыльцевой и эпидермальной – у 3%. Проведен анализ клиничко-анамнестических данных пациентов в зависимости от вида сенсибилизации (табл. 1).

Таблица 1

Клиничко-анамнестическая характеристика пациентов с атопической бронхиальной астмой

Клиничко-анамнестические данные	Пациенты с моносенсибилизацией <i>n</i> =62 (%)	Пациенты с полисенсибилизацией <i>n</i> =119 (%)	<i>p</i> -величина
Пол			
Мужской	32 (52)	62 (52)	1,0
Женский	30 (48)	57 (48)	
Возраст на момент исследования в годах Ме [Q1;Q3]	37,5 [29–52,2]	35 [29–48]	0,41
Возраст начала симптомов			0,057
До 18 лет	20 (32)	57 (48)	
После 18 лет	42 (68)	62 (52)	
Возраст начала симптомов в годах, Ме [Q1;Q3]	23 [15–31]	23 [11–31,5]	0,764
Продолжительность заболевания в годах Ме [Q1;Q3]	10 [6–20]	13[6–18]	0,763
Степень тяжести			0,229
Легкая	47 (76)	100 (84)	
средняя	15 (24)	19 (16)	
Наследственная отягощенность			0,347
нет	36 (58)	59 (49)	
/есть	/26 (42)	/60 (51)	

Сезонный аллергический ринит нет /есть	26 (42) /36 (58)	38 (32) /81(68)	0,183
Круглогодичный аллергический ринит нет /есть	28 (45) /34 (55)	12 (10) /107 (90)	0,001

Частота развития сенсibilизации к нескольким видам аллергенов примерно одинакова у пациентов мужского или женского пола, с легкой или средней степенью тяжести, с наличием или отсутствием наследственной отягощенности. Обращает внимание схожая продолжительность заболевания в группах с моно- и полисенсibilизацией. При группировке по возрасту начала симптомов в детстве и во взрослом возрасте обнаружено, что 68% пациентов с развитием заболевания после 18 лет имели сенсibilизацию к одному виду аллергенов, но различия не были статистически значимыми. При положительных кожных пробах к нескольким видам аллергенов очевидна ассоциация с развитием круглогодичного ринита ОШ 7,34 [95% ДИ 3,37–15,99],  $p=0,001$ .

Сенсibilизация к пыльце деревьев (березы, ольхи) определена у 51% пациентов. Положительные кожные пробы к аллергенам пыльцы сложноцветных трав (полыни, амброзии) были у 45% больных, к аллергенам луговых трав (ежи, овсяницы, костра, тимофеевки) – у 37% пациентов. Сочетание сенсibilизации к пыльце деревьев, луговых и сложноцветных трав имели 21% пациентов.

Выявлено, что наиболее распространенными бытовыми причинно-значимыми аллергенами являются: домашняя пыль (66%), библиотечная пыль (41%), клещ домашней пыли (21%), перо подушки (12%). Доля пациентов с эпидермальной аллергией составила 12% (наиболее часто к эпителию кошки, перхоти лошади, эпителию собаки). Однако из 80 обследованных, у которых дома содержались животные, 37 человек (46%) имели гиперчувствительность к аллергенам кошки или собаки.

В зависимости от клинического течения выборку разделили на следующие группы: больные с атопической БА в периоде клинической ремиссии заболевания 1 год и более ( $n=41$ ) и больные с атопической БА без клинической ремиссии заболевания ( $n=140$ ).

Таблица 2

Влияние вида сенсibilизации на прогноз развития ремиссии атопической БА

Вид сенсibilизации	Пациенты с ремиссией БА $n=41$ (22,7%)	Пациенты с БА без ремиссии $n=140$ (77,3%)	ОШ [95% ДИ]	p-величина
Моносенсibilизация	18 (44)	44 (31)	1,7 [0,83–3,48]	0,19

Полисенсibilизация	23 (56)	96 (69)	0,586 [0,287–1,19]	0,19
Пыльцевая	25 (61)	109 (78)	0,44 [0,21–0,93]	0,042
Бытовая	29 (70)	107 (76)	0,74 [0,34–1,6]	0,53
Эпидермальная	16 (39)	45 (32)	1,35 [0,65–2,77]	0,45

Пациенты с пыльцевой сенсibilизацией имеют меньшую вероятность развития ремиссии атопической бронхиальной астмы: ОШ 0,44 [0,21–0,93],  $p=0,042$ .

Анализ объема лечения, который получали пациенты с аллергией на пыльцу, показал, что проведение аллерген-специфической терапии явилось фактором наступления ремиссии: ОШ 5,04 [95% ДИ 1,69–15],  $p=0,005$ .

Известно, что большинство пациентов с атопической БА сенсibilизированы к комбинации аллергенов [13]. В нашем исследовании доля пациентов с полисенсibilизацией составила 66%. Ранее было показано, что половина взрослых, больных атопической БА, проживающих в Московском регионе, имеют сочетанную сенсibilизацию к бытовым, пыльцевым и эпидермальным аллергенам [13].

В анализируемых группах пациентов с атопической БА не обнаружена статистически значимая связь между тяжестью течения и моно- или полисенсibilизацией, что согласуется с более ранними данными Н.М. Ненашевой, 2009 [14]. Аналогичные результаты получены и в зарубежном исследовании [15].

По данным отечественных авторов, спектр аллергенов, вызывающих БА, варьирует в зависимости от региона, но наиболее частым этиологическим фактором атопической БА является бытовая аллергия к клещам домашней пыли [13, 16]. При определении спектра сенсibilизации у больных атопической астмой в расположенной рядом с Челябинской Свердловской области с одинаковой частотой встречалась бытовая и пыльцевая сенсibilизация [17]. В нашем исследовании частота положительных кожных проб к пыльцевым и бытовым аллергенам была сопоставимой и составила 74% и 76% пациентов соответственно.

Аллергены домашних животных, прежде всего кошки и собаки, являются частой причиной сенсibilизации у пациентов с атопической БА [14]. В проведенном наблюдении среди всех пациентов с атопической БА частота эпидермальной сенсibilизации составила 12%. Однако у тех пациентов, которые содержали животное дома, частота положительных кожных проб с аллергеном кошки или собаки оказалась 46%.

В настоящем исследовании пациенты с сенсibilизацией к пыльце растений имели меньшую вероятность развития ремиссии. Это согласуется с данными зарубежных авторов при наблюдении исходов астмы, начавшейся в детском возрасте, и у взрослых. В их работах

показано, что сезонная аллергия – фактор риска продолжающейся астмы во взрослом возрасте [18].

В нашем исследовании установлено преобладание положительных результатов проб к пыльце деревьев, сорных трав, реже луговых трав. Данный спектр пыльцевой аллергии отличается от результатов, полученных в соседних с Челябинской областью регионах. Так, по данным кожных проб в этиологической структуре аллергии к пыльце у жителей Оренбургской области первостепенное значение принадлежит пыльце сорных трав (полыни, лебеды, амброзии), деревьев (клена, березы, ольхи); в меньшей степени выявляется сенсibilизация к пыльце луговых злаков [19]. В Республике Башкортостан среди причинно значимых аллергенов наиболее часто встречается пыльца злаковых трав, затем деревьев. Сенсibilизация к нескольким группам пыльцевых аллергенов выявлена в 31% случаев [20]. По нашим данным, сочетание сенсibilизации к пыльце деревьев, луговых и сложноцветных трав имели 21% пациентов. Для Свердловской и Курганской областей данные по спектру пыльцевой аллергии в доступных литературных источниках отсутствуют.

Таким образом, у 3/4 пациентов с atopической бронхиальной астмой определяется сенсibilизация к пыльце растений, которая является фактором неблагоприятного прогноза. При этом те пациенты, которым проводилась аллерген-специфическая терапия, имеют большую вероятность ремиссии.

### **Заключение**

Полученные данные демонстрируют региональные особенности распространения респираторных аллергенов и видов сенсibilизации. Показано, что аллергия к пыльце растений ухудшает прогноз течения астмы, уменьшая вероятность развития ремиссии. Результаты проведенного исследования имеют практическое значение при выборе тактики лечения пациентов с atopической БА. Так, снижение уровня гиперчувствительности к респираторным аллергенам с помощью аллерген-специфической терапии у пациентов с atopической БА может привести к ремиссии заболевания.

### **Список литературы**

1. Частная аллергология / под ред. А.Д. Адо. М.: Медицина, 1976. 512 с.
2. Zhang H., Kaushal A., Soto-Ramírez N., Ziyab A.H., Ewart S., Holloway J.W., Karmaus W., Arshad H. Acquisition, Remission, and Persistence of Eczema, Asthma, and Rhinitis in Children. *Clin Exp Allergy*. 2018. vol. 48. no. 5. P. 568-576. DOI: 10.1111/cea.13096.

3. Fuchs O., Bahmer T., Rabe K.F., von Mutius E. Asthma transition from childhood into adulthood. *Lancet Respir Med.* 2017. vol.5. no.3. P. 224-234. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30187-4.
4. Holt P.G., Strickland D., Bosco A., Belgrave D., Hales B., Simpson A., Hollams E., Holt B., Kusel M., Ahlstedt S., Sly P.D., Custovic A. Distinguishing benign from pathologic TH2 immunity in atopic children. *J Allergy Clin Immunol.* 2016. vol.137. P. 379-387. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.08.044
5. Simpson A., Tan V.Y., Winn J., Svensen M., Bishop C.M., Heckerman D.E., Buchan I., Custovic A. Beyond atopy: multiple patterns of sensitization in relation to asthma in a birth cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010. vol.181. P.1200-1206. doi: 10.1164/rccm.200907-1101OC.
6. Lazic N., Roberts G., Custovic A., Belgrave D., Bishop C.M., Winn J., Curtin J.A., Hasan Arshad S., Simpson A. Multiple atopy phenotypes and their associations with asthma: similar findings from two birth cohorts. *Allergy.* 2013. vol.68. P. 764-770. DOI: 10.1111/all.12134.
7. Bousquet J., Anto J.M., Wickman M., Keil T., Valenta R., Haahtela T., Lodrup Carlsen K., van Hage M., Akdis C., Bachert C., Akdis M., Auffray C., Annesi-Maesano I., Bindslev-Jensen C., Cambon-Thomsen A., Carlsen K.H., Chatzi L., Forastiere F., Garcia-Aymerich J., Gehrig U., Guerra S., Heinrich J., Koppelman G.H., Kowalski M.L., Lambrecht B., Lupinek C., Maier D., Melén E., Momas I., Palkonen S., Pinart M., Postma D., Siroux V., Smit H.A., Sunyer J., Wright J., Zuberbier T., Arshad S.H., Nadif R., Thijs C., Andersson N., Asarnoj A., Ballardini N., Ballereau S., Bedbrook A., Benet M., Bergstrom A., Brunekreef B., Burte E., Calderon M., De Carlo G., Demoly P., Eller E., Fantini M.P., Hammad H., Hohman C., Just J., Kerkhof M., Kogevinas M., Kull I., Lau S., Lemonnier N., Mommers M., Nawijn M., Neubauer A., Oddie S., Pellet J., Pin I., Porta D., Saes Y., Skrindo I., Tischer C.G., Torrent M., von Hertzen L. Are allergic multimorbidities and IgE polysensitization associated with the persistence or re-occurrence of foetal type 2 signalling? The MeDALL hypothesis. *Allergy.* 2015. vol.70. no.9. P.1062-1078. DOI: 10.1111/all.12637.
8. Ziyab A.H., Raza A., Karmaus W., Tongue N., Zhang H., Matthews S., Arshad S.H., Roberts G. Trends in eczema in the first 18 years of life: results from the Isle of Wight 1989 birth cohort study. *Clin. Exp. Allergy.* 2010. vol.40. no.12. P. 1776-1784.
9. Anto J.M., Pinart M., Akdis M., Auffray C., Bachert C., Basagaña X., Carlsen K.H., Guerra S., von Hertzen L., Illi S., Kauffmann F., Keil T., Kiley J.P., Koppelman G.H., Lupinek C., Martinez F.D., Nawijn M.C., Postma D.S., Siroux V., Smit H.A., Sterk P.J., Sunyer J., Valenta R., Valverde S., Akdis C.A., Annesi-Maesano I., Ballester F., Benet M., Cambon-Thomsen A., Chatzi L., Coquet J., Demoly P., Gan W., Garcia-Aymerich J., Gimeno-Santos E., Guihenneuc-



Jouyaux C., Haahtela T., Heinrich J., Herr M., Hohmann C., Jacquemin B., Just J., Kerkhof M., Kogevinas M., Kowalski M.L., Lambrecht B.N., Lau S., Lødrup Carlsen K.C., Maier D., Momas I., Noel P., Oddie S., Palkonen S., Pin I., Porta D., Punturieri A., Rancièrè F., Smith R.A., Stanic B., Stein R.T., van de Veen W., van Oosterhout A.J., Varraso R., Wickman M., Wijmenga C., Wright J., Yaman G., Zuberbier T., Bousquet J. Understanding the complexity of IgE-related phenotypes from childhood to young adulthood: a Mechanisms of the Development of Allergy (MeDALL) seminar. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012. vol.129. no.4. P. 943-954.e4.

10. Sears M.R., Green J.M., Willan A.R., Wiecek E.M., Taylor D.R., Flannery E.M., Cowan J.O., Herbison G.P., Silva P.A., Poulton R. A longitudinal, population-based? Cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N. Engl. J. Med.* 2003. vol.349. P.1414-1422. DOI: 10.1056/NEJMoa022363.

11. Xie Z.-J., Guan K., Yin J. Advances in the clinical and mechanism research of pollen induced seasonal allergic asthma. *Am. J. Clin. Exp. Immunol.* 2019. vol. 8. no.1. P. 1-8.

12. Мачарадзе Д.Ш. Некоторые особенности распространенности респираторной аллергии на юге России // *Российский аллергологический журнал.* 2019. №1. С. 23-29.

13. Ненашева Н.М., Белевский А.С., Фассахов Р.С., Емельянов А.В. Фенотипы трудной для терапии бронхиальной астмы: возможности достижения контроля // *Российский аллергологический журнал.* 2016. №4. С. 43-54.

14. Ненашева Н.М., Буриев Б.Б. Особенности атопической бронхиальной астмы у взрослых // *Российский аллергологический журнал.* 2009. №4. С. 12-17.

15. Manise M., Bakayoko B., Schleich F., Corhay J., Louis R. IgE mediated sensitisation to aeroallergens in an asthmatic cohort: relationship with inflammatory phenotypes and disease severity. *Int. J. Clin. Pract.* 2016.70(7). P. 596-605. DOI: 10.1111/ijcp.12837.

16. Емельянов А.В., Горячкина Л.А., Астафьева Н.Г., Фассахов Р.С., Черняк Б.А., Абелевич М.М., Игнатова Г.Л., Куделя Л.М., Жестков А.В., Лещенко И.В., Собко Е.А., Алексеенко В.А., Бурлачук В.Т., Лобанов К.И., Фролова С.А., Галимова Е.С., Хассанова Р.Б., Королева М.Г. Аллергический ринит и бронхиальная астма в реальной клинической практике: результаты российского многоцентрового исследования // *Российский аллергологический журнал.* 2012. №1. С. 29-36.

17. Бельтюков Е.К., Братухин К.П. Эпидемиология аллергического ринита и бронхиальной астмы в Свердловской области // *Доктор.ру.* 2015. №7. С. 11-14.

18. Tai A., Tran H., Roberts M., Clarke N. Outcomes of childhood asthma to the age of 50 years. *J allergy clin immunol.* 2014. vol.133. no.6. P.1572-1578. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.12.1033.

19. Борисюк С.Б. Поллинозы в Оренбургской области : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 2003. 22 с.

20. Фаюршин А.З. Клинико-патофизиологические аспекты пыльцевой аллергии в республике Башкортостан в начале XXI века : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 2008. 21 с.