

МАТЕРИАЛЫ

**III РОССИЙСКОЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
«АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ И ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ – ПРОБЛЕМА XXI ВЕКА.
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ-2011»**

1 – 2 декабря

*Санкт-Петербург
2011*

ВЛИЯНИЕ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ НА ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ И ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

*Косенкова Т.В., Маринич В.В., Васильева И.А., Кривоносова Г.М.
ГБОУ ВПО СПбГПМА Минздравсоцразвития РФ, Россия
Полесский государственный университет, Беларусь
Смоленская государственная медицинская академия, Россия*

В последние годы отмечается тенденция к неуклонному росту распространенности бронхиальной астмы (БА) во всем мире, в том числе и в России [1, 7, 9, 11, 12]. При этом дебют заболевания, как правило, приходится на период раннего детства [8, 10-12, 18, 19]. В настоящее время внимание исследователей приковано к механизмам раннего формирования БА, поиску предрасполагающих к заболеванию факторов [2-5, 7, 9], что могло бы обозначить пути его профилактики [11-13]. Различные неблагоприятные воздействия, в антенатальном и перинатальном периоде могут способствовать сенсibilизации организма ребенка, изменять функциональную активность нейро-иммуно-эндокринной системы, что, при наличии генетической предрасположенности к атопии, и даже в ее отсутствии, может оказывать влияние на развитие аллергического воспаления и гиперреактивности бронхов [4-6, 11, 12, 14-17]. В этой связи, исследование нейро-иммуно-эндокринных механизмов раннего формирования БА, доказательный анализ неблагоприятных факторов, воздействующих на ребенка в перинатальном периоде развития, весьма актуален, так как может способствовать профилактике и эффективному лечению этого заболевания у детей.

Целью настоящего исследования стало изучение влияния перинатального повреждения центральной нервной системы (ЦНС), вследствие воздействия неблагоприятных антенатальных и перинатальных факторов, на раннее формирование и течение БА у детей дошкольного возраста.

Материалы и методы. Из числа состоявших под наблюдением 220 детей в возрасте от 3 до 7 лет, страдающих атопической бронхиальной астмой легкой степени тяжести, было отобрано 120 детей с неблагоприятным перинатальным анамнезом. Мальчики составили 61%, девочки – 39%. После тщательного клинического и инструментального (эхо-, электро-,

реоэнцефалография, электрокардиография, кардиоинтервалография) обследования с участием специалистов (невролога, окулиста, иммунолога) с учетом степени выраженности последствий перинатального повреждения ЦНС эти дети были разделены на три группы. Данные инструментальных методов исследования детей I и II групп, свидетельствовавшие о различной глубине перинатального повреждения ЦНС, суммированы в таблице 1.

Первую группу пациентов (40 детей) характеризовали:

- отягощенный анте- и постнатальный анамнез;
- признаки внутричерепной гипертензии с повышением тонуса магистральных артерий и артериол (по данным РЭГ);
- гиперсимпатикотоническая вегетативная реактивность, мобилизация защитных механизмов с повышением активности симпато-адреналовой системы и системы гипофиз-кора надпочечников, максимальное напряжение вегетативных функций (по данным КИГ);
- умеренные общемозговые изменения (по данным ЭЭГ);
- усиление Эхо-пульсации, признаки внутричерепной гипертензии со смещением срединного М-Эхо сигнала, что является косвенными признаками гипертензионного синдрома (по данным Эхо-ЭГ).
- Для детей II группы (55 больных) были характерны:
 - отягощенный анте- и постнатальный анамнез;
 - дистония магистральных артерий и артериол (по данным РЭГ);
 - нормальная вегетативная реактивность, дисрегуляция с преобладанием парасимпатической нервной системы, ослабление подкорковых нервных центров; умеренное напряжение вегетативных функций (по данным КИГ);
 - регистрировались легкие общемозговые изменения регуляторного характера (по данным ЭЭГ).

Группу III (группу сравнения) составили 25 детей, у которых при наличии отягощенного анте- и постнатального анамнеза по данным клинко-инструментальных исследований не определялось каких-либо последствий перинатального повреждения ЦНС. Катамнез составил 12 месяцев.

Данные инструментальных методов исследования
(ЭЭГ, РЭГ, Эхо-ЭГ) у детей I и II групп

	I группа	II группа
ЭЭГ	<p>Косвенные признаки синдрома внутренней гидроцефалии:</p> <p>Нерегулярный, заостренный альфа-ритм – 10-11/сек с правильным зональным распределением, умеренно выраженная бета-активность 18-22/сек, усиленная тета-активность 4-6/сек. При открывании глаз – неполное угасание альфа-волн. При фотостимуляции – появление острых волн. На фоне гипервентиляции – усиление альфа-ритма, появление отдельных острых волн, вспышек заостренных альфа-волн, некоторое усиление тета-активности.</p>	<p>Легкие общемозговые изменения регуляторного характера: Высокоамплитудный, несколько уреженный альфа-ритм 7/сек с правильным зональным распределением, выраженная бета-активность 18-22/сек. Реакция на открывание глаз, фотостимуляцию адекватная. На фоне гипервентиляции – билатерально – синхронные вспышки волн 5-6/сек низкой амплитуды (до 140 мкВ), угасающие на фоне обычного дыхания.</p>
РЭГ	<p>Повышение общего периферического сопротивления сосудов, косвенные признаки умеренной внутричерепной гипертензии:</p> <p>В области ОМ и FM-отведений слева и справа – пульсовое кровенаполнение сосудов умеренно снижено, тонус магистральных артерий повышен, тонус артериол повышен, венозный отток нарушен, тонус вен снижен. Функциональная проба отрицательная (без динамики), проба с гипервентиляцией положительная.</p>	<p>В области ОМ и FM отведений слева и справа пульсовое кровенаполнение сосудов умеренно снижено, эластичность не изменена, тонус магистральных артерий и вен сохранен, тонус артериол понижен, венозный отток не нарушен.</p>

	I группа	II группа
Эхо-ЭГ	Косвенные признаки гидроцефального синдрома: III желудочек расширен до 7,5 мм и более. Вершина М-эхо расширена или зазубрена.	III желудочек не расширен (до 6 мм).
Примечание: ОМ – окципитомастоидальное, FM – фронтомастоидальное отведения РЭГ.		

Иммунологические методы исследования включали анализ состояния клеточного звена иммунитета путем определения общего количества Т-лимфоцитов и их субпопуляционного состава (CD3, CD4, CD8), В-лимфоцитов (CD19, CD20, CD23) методом непрямой иммунофлюоресценции с помощью панели моноклональных антител (производства ТОО «Сорбент», Москва); определение сывороточной концентрации иммуноглобулинов классов А, М, G; оценку фагоцитарного звена иммунитета с исследованием фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови методом хемилюминисценции (ХЛ) на аппарате АО «Мир-Диалог» с программой CL3603 с определением спонтанной и стимулированной (опсонизированным зимозаном *in vitro*) ХЛ. Определяли коэффициент активации (К), представляющий собой отношение максимальной интенсивности активированного свечения клеток к интенсивности спонтанного свечения ($K = \text{ХЛ акт.} / \text{ХЛ спонт.}$)

Аллергологическое обследование включало определение уровня специфических IgE в крови и/или кожное тестирование с аллергенами.

Исследование гормонов включало определение сывороточной концентрации АКТГ и кортизола радиоиммунологическим методом с помощью стандартных наборов компании ORIS (International cis, France).

Статистическая обработка результатов исследований проведена с помощью пакета программ STATGRAPHICS PLUS с использованием непараметрических критериев Вилкоксона-Манна-Уитни и Колмагорова-Смирнова, корреляционного анализа с вычислением коэффициента Пирсона. Доверительные интервалы для средних величин вычислялись с заданным уровнем достоверности 0,95.

Результаты и обсуждение. Анализ генеалогического и медико-биологического анамнеза показал, что наследственная

отягощенность по аллергическим заболеваниям отмечена у 78% обследованных детей. Наследственная отягощенность по материнской линии встречалась в 1,6 раза чаще, чем по линии отца (48% и 30% соответственно). Наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям у пациентов II и III группы (87,2% и 80% соответственно) регистрировалась чаще, чем у обследованных I группы (у 65%) ($P_{1-2} < 0,01$).

Анализ состояния здоровья матерей обследованных детей показал, что наиболее неблагоприятно беременность протекала у матерей детей I группы, так как у 75% из них отмечалась угроза прерывания в первом триместре, у 65% – течение беременности было отягощено гестозами различной степени тяжести, а 70% перенесли острые респираторные заболевания (табл. 2). Течение родов у матерей обследованных детей I-III групп было патологическим у 45%, 36% и 16%, соответственно ($P_{1-3} < 0,01$), что могло способствовать интранатальному повреждению ЦНС ребенка и/или усугублять уже имевшиеся изменения.

Таблица 2

*Особенности течения беременности
у матерей детей различных групп*

Осложнения течения беременности	I группа (n=40)		II группа (n=55)		III группа (n=25)	
	n	%	n	%	n	%
Мед.аборты в анамнезе	3	7,5	3	5,5	2	8
Длительное бесплодие	2	5	-	-	1	4
Хронические воспалительные заболевания половой сферы	5	12,5	4	7,2	2	8
Эрозия шейки матки	5	12,5	6	11	3	12
Выкидыши в анамнезе	3	7,5	2	3,3	-	-
Угроза прерывания	30***	75	18**	33	5*	20
Гестозы	26***	65	7**	13	4*	16
Острые инфекционные заболевания в первом триместре	28***	70	12**	22	6*	24

* - $P_{1-3} < 0,01$; ** - $P_{1-2} < 0,01$ (по χ^2).

Анализ состояния новорожденных детей показал, что дети I группы наиболее часто испытывали воздействие неблагоприятных факторов во время беременности и родов. Сочетание перенесенной хронической внутриутробной гипоксии плода, асфиксии в родах, признаков нарушения мозгового кровообращения, требовавших лекарственной терапии в раннем неонатальном периоде, у них могло чаще способствовать регуляторным нарушениям дыхательного центра, формированию гиперреактивности бронхиального дерева, ранней сенсibilизации и формированию атопического фенотипа.

Так, симптомы атопического дерматита (АД) у обследованных детей I группы отмечались в 1,34 и 2,56 раза чаще, чем у пациентов II и III групп (92,5%, 69% и 36% соответственно, $P < 0,01, < 0,001$) и обычно манифестировали в первые три месяца жизни.

Повторные эпизоды синдрома бронхиальной обструкции (СБО), которые ретроспективно следует расценивать как манифестацию БА [8, 10, 11], у большинства обследованных детей (у 70%) появились уже на 1-2-ом году жизни. При этом у детей I группы они, как правило, отмечались существенно чаще, чем во II и III группах. У большинства пациентов I группы (у 75%) первый приступ БА был зарегистрирован уже в 1-ом полугодии жизни, у больных II группы – в возрасте до 2-х лет, а у пациентов III группы – в 3 года и старше.

Спектр сенсibilизации у обследованных детей был достаточно широк. Наиболее часто выявлялась пищевая (у 93%), а также бытовая, эпидермальная, пыльцевая сенсibilизация; однако у большинства больных (у 95%) определялась поливалентная сенсibilизация. Наиболее частыми триггерами обострений БА у детей, выступали ОРВИ (у 95%) и контакт с причинно значимым аллергеном (у 76%).

Исследование иммунного статуса показало, что у детей I группы отмечались наиболее выраженные изменения Т-, В-клеточного звеньев иммунитета и системы фагоцитоза. Наиболее высокие значения Т-лимфоцитов (CD3) отмечены у пациентов I группы. Средние уровни CD4 и CD8 субпопуляций Т-лимфоцитов у детей обследованных групп не различались, как и значения иммунорегуляторного индекса (ИРИ) - соотношения этих субпопуляций. В то же время, у пациентов I и II групп отмечена активация В-клеточного звена иммунитета, что выражалось

в достоверно более высоком количестве лимфоцитов с маркерами CD20. Число зрелых В-клеток с низкоаффинными рецепторами к Fc-фрагменту IgE (CD23) у детей всех обследованных групп не различалось ($P > 0,05$) (табл. 3).

Таблица 3

Анализ субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у детей обследованных групп

Показатель	I группа (n=40)	II группа (n=55)	III группа (n=25)
CD3 (%)	66,34±4,18	61,57±3,165	57,92±2,186**
CD4 (%)	37,66±3,42	36,95±2,76	36,46±2,54
CD8 (%)	28,92±1,96	27,78±2,14	28,94±1,67
ИРИ	1,30±0,14	1,33±0,13	1,26±0,12
CD20 (%)	19,56±1,06	19,8±1,12***	16,846±1,24**
CD23 (%)	3,56±0,14	3,87±0,21	4,02±0,16
** - $P_{1-3} < 0,05$; *** - $P_{2-3} < 0,05$.			

У детей I группы отмечены самые низкие значения IgG и IgM. Уровень IgA был наиболее высоким у пациентов II группы. Уровень IgE был повышенным у всех обследованных детей, при этом, у пациентов I и II групп отмечались его максимальные значения (табл. 4).

Таблица 4

Средние уровни иммуноглобулинов в крови у детей обследованных групп

Показатель	I группа (n=40)	II группа (n=55)	III группа (n=25)
IgA (г/л)	0,70±0,043*	1,43±0,14*,***	0,69±0,056***
IgG (г/л)	8,49±1,04*,**	11,92±1,02*	11,79±0,96**
IgM (г/л)	0,72±0,067*	0,98±0,053*,***	0,76±0,044***
IgE (МЕ/мл)	652,4±37,1 **	676,1±32,9 ***	139,0±17,3 **, ***
* - $P_{1-2} < 0,05$; ** - $P_{1-3} < 0,05$; *** - $P_{2-3} < 0,05$.			

При изучении функциональной активности системы фагоцитоза было установлено, что пациенты I группы характеризовались максимальным количеством клеток, участвующих

в фагоцитозе при высоких значениях фагоцитарного числа, низких показателях спонтанной и стимулированной хемилюминесценции, поздним временем регистрации ее пика ($24,8 \pm 1,6$ с), что свидетельствует о снижении киллерной, переваривающей способности нейтрофилов периферической крови (табл. 5). Вполне вероятно, что нарушение мобилизации фагоцитарного звена иммунитета у детей данной группы, может быть фактором, predisposing к частым повторным респираторным инфекциям.

Таблица 5

*Функциональная активность системы фагоцитоза
у обследованных детей*

Показатель	I (n=40)	II (n=55)	III (n=25)
Фагоцитарный индекс (ФИ)	$87,25 \pm 3,72^{***}$	$68,43 \pm 3,17^{**}$	$63,28 \pm 4,04^*$
Фагоцитарное число (ФЧ)	$8,98 \pm 0,56^*$	$7,18 \pm 0,86$	$6,59 \pm 1,08^*$
Спонтанная ХЛ (c^{-1})	$906,4 \pm 64,6^*$	$1134,3 \pm 72,4$	$1296,9 \pm 89,4^*$
Стимулированная ХЛ (c^{-1})	$1952,2 \pm 121,6^*$	$2122,1 \pm 114,2$	$2526,3 \pm 179,4^*$
Коэфф.стимуляции (ХЛстим/ХЛспонт)	$1,52 \pm 0,21^*$	$1,80 \pm 0,24$	$1,96 \pm 0,32^*$
* - $P_{1-3} < 0,05$; ** - $P_{1-2} < 0,05$.			

Учитывая тесную взаимосвязь иммунной и эндокринной систем, их центральную роль в регуляции всех функций организма, было изучено содержание основных стресс-лимитирующих гормонов у детей обследованных групп. Анализ полученных данных позволил установить, что пациенты I группы характеризовались самыми высокими значениями АКТГ ($21,5 \pm 1,54$ пг/мл против $14,7 \pm 1,06$, $P < 0,05$; $17,4 \pm 1,04$, $P < 0,05$ во II и III группах соответственно) и кортизола ($687,8 \pm 62,6$ нмоль/л против $314,5 \pm 46,6$, $P < 0,05$; $250,8 \pm 15,0$, $P < 0,05$ во II и III группах соответственно), что отражает максимальное напряжение системы гипофиз – кора надпочечников на фоне нарушения компенсаторно-адаптационных реакций со стороны Т-, В-клеточных звеньев иммунитета и системы фагоцитоза.

Изучение особенностей течения БА у обследованных детей позволило установить, что у большинства пациентов I группы (у 90%), отмечалось персистирующее ее течение, а у детей II и III групп – интермиттирующее. Следовательно, глубина перинатального повреждения ЦНС может являться не только фактором, определяющим возраст манифестации клинических симптомов БА, но и характер течения заболевания (персистирующее или интермиттирующее).

Результаты проведенного анализа свидетельствуют, что более чем у половины из числа детей дошкольного возраста, больных БА, определяются различной степени выраженности последствия перинатального повреждения ЦНС. При этом у детей с более глубокими функциональными нарушениями ЦНС отмечается и более выраженный дисбаланс функциональной активности Т-, В-клеточных звеньев иммунитета, системы фагоцитоза, уровня основных стресс-лимитирующих гормонов, что способствует более ранней манифестации БА и ее персистирующему течению.

У пациентов с последствиями перинатального повреждения центральной нервной системы в 1,8 раза чаще случались обострения основного заболевания в отличие от детей группы сравнения. При этом у большинства пациентов I группы (36 детей – 90%), имевших более глубокие последствия перинатального повреждения нервной системы, отмечалось персистирующее течение БА (до назначения базисной терапии), что сопровождалось более частыми (в 2,4 раза по отношению к группе сравнения) обострениями основного заболевания.

Обследованные II группы, у которых последствия перинатального повреждения центральной нервной системы были менее выраженными, характеризовались интермиттирующим течением заболевания, как и пациенты группы сравнения. Однако, в отличие от группы сравнения, обострения БА у детей II группы регистрировались в 1,4 раза чаще, но реже (в 1,2 раза), чем у детей I группы.

Стартовая терапия для всех обследованных детей I группы была представлена следующим комплексом: гипоаллергенный режим; гипоаллергенная диета (элиминационная диета с исключением или ограничением причинно значимых аллергенов в зависимости от степени сенсibilизации); базисная противовоспалительная терапия препаратами кромогликата натрия

в суточной дозе 20-40 мг; лечебная физкультура, массаж грудной клетки, дыхательная гимнастика. Оценка эффективности (согласно Национальной программе по бронхиальной астме) проводилась в течение ближайших 6-8 недель и в катамнезе 12 мес.

У всех детей I группы через 6-8 недель после начала лечения не был достигнут контроль над бронхиальной астмой, что потребовало усиления терапии (step up) и назначения топических стероидов (флутиказона пропионат) в низких дозах (100 мкг в сутки). Однако у 22 детей из 40 пациентов (55%) этой группы назначения включали еще и препараты, направленные на улучшение обменных процессов в нервной ткани (объем и длительность терапии контролировались неврологом): мочегонные препараты (фуросемид или диакарб в возрастной дозировке) по прерывистой схеме; пикамилон (или кавинтон) в возрастной дозировке в течение месяца; затем нейромультивит в возрастной дозировке в течение месяца.

Анализ полученных данных показал, что у детей I группы, получавших базисную противовоспалительную терапию в сочетании с препаратами, улучшающими обменные процессы в центральной нервной системе, после проведенного лечения отмечалась положительная динамика данных инструментального обследования, исчезли (у 17 детей – у 42%) или уменьшились (у 5 детей – у 12,5%) жалобы неврологического характера. При этом длительность базисной противовоспалительной терапии для достижения контроля над заболеванием не превышала трех месяцев с учетом постепенной отмены препарата и переходом на кромогликат натрия.

У пациентов I группы, не получавших препараты, улучшающие обменные процессы в нервной ткани, длительность базисной противовоспалительной терапии для достижения стойкого контроля над заболеванием составила 5-6 месяцев.

Следовательно, усиление базисной противовоспалительной терапии препаратами, улучшающими обменные процессы в центральной нервной системе, способствует более быстрому достижению контроля над БА.

У детей II группы и группы сравнения стартовая терапия была представлена следующим комплексом: гипоаллергенный режим; гипоаллергенная диета (элиминационная диета с исключением или ограничением причинно значимых аллергенов в зависимости от степени сенсibilизации); базисная

противовоспалительная терапия (кромогликат натрия в суточной дозе 20-40 мг); лечебная физкультура, массаж грудной клетки, дыхательная гимнастика.

У пациентов II группы и группы сравнения базисная противовоспалительная терапия (кромонами) в течение трех месяцев приводила к достижению контроля над заболеванием, сохранявшегося в течение всего периода катамнестического наблюдения.

Таким образом, проведенные исследования позволяют сделать следующие выводы:

- у детей с более глубокими последствиями перинатального повреждения центральной нервной системы отмечается дисбаланс функциональной активности Т-, В-клеточных звеньев иммунитета, системы фагоцитоза, уровня основных стресс-лимитирующих гормонов, что, вероятно, способствует более ранней манифестации симптомов бронхиальной астмы у предрасположенных лиц и персистирующему ее течению.
- глубина перинатального повреждения центральной нервной системы является не только фактором, обуславливающим возраст дебюта бронхиальной астмы, но и влияет на характер течения заболевания;
- включение в комплекс лечения больных бронхиальной астмой с более глубокими последствиями повреждения центральной нервной системы препаратов, улучшающих обменные процессы в нервной ткани, способствует сокращению сроков достижения контроля над заболеванием.

Литература

1. Андрианова Е.Н., Геппе Н.А., Рывкин А.И. / Бронхиальная астма у детей.- Иваново: ИГМА, 2002. – 267 с.
2. Балаболкин И.И., Смирнов И.Е., Юхтина Н.В. и др. Воспаление дыхательных путей как патогенетическая основа бронхиальной астмы у детей // Рос. педиатр. журн. – 2000. - № 5. – С. 17-20.
3. Вельтищев Ю.Е., Мизерницкий Ю.Л. Экологические аспекты педиатрической пульмонологической патологии // В сб.: Пульмонология детского возраста: проблемы и решения.- М., 2001. - Вып. 1. - С. 55-67.
4. Геппе Н.А., Пахомова О.А., Ключкина Н.С. К вопросу о становлении атопического фенотипа // Там же. – М., 2002. -

Вып. 2. – С. 96-98.

5. Геппе Н.А., Снегоцкая М.Н., Вандусван О., Кумар Н. Реактивность бронхов при бронхиальной астме у детей // В сб.: Матер. научно-практической конф.: Аллергические болезни у детей. - М., 1998. - С. 27.
6. Заболотских Т.В., Мизерницкий Ю.Л., Доровских В.А. и др. Состояние антистрессовой защиты у детей с бронхиальной астмой // В сб.: тез. 2-го Всерос. конгр. по дет. аллергологии. - М., 2003. - № 65.
7. Каганов С.Ю. Педиатрические проблемы астмологии / В кн.: Бронхиальная астма. Под ред А.Г.Чучалина. Т. 2, М.: «Агар», 1997. - С. 160-181.
8. Мизерницкий Ю.Л., Царегородцев А.Д. Что скрывается за диагнозом «рецидивирующий бронхит» у детей? // Росс. вест. перинатол. и педиатрии. - 2003. - № 6. - С. 31-33.
9. Мизерницкий Ю.Л., Царегородцев А.Д., Корсунский А.А. Состояние пульмонологической помощи детям и ближайшие задачи Детского научно-практического пульмонологического центра Минздрава РФ // В сб.: Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. - М., 2003. - Вып. 3. - С. 18-24.
10. Мизерницкий Ю.Л. Бронхиальная астма у детей раннего возраста // В кн.: Бронхиальная астма у детей / Под ред. С.Ю. Каганова. — М.: Медицина, 1999. - С. 199-211.
11. Мизерницкий Ю.Л., Косенкова Т.В., Маринич В.В. и др. Влияние перинатального повреждения центральной нервной системы на формирование и течение бронхиальной астмы у детей. // Аллергология, 2004. - №3. - С.27-31.
12. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». М.: Русский врач, 2006. - 100 с.
13. Csonca P., Kaila M. Wheezing in early life and asthma in school age: predictors of symptom persistence // Abst. 10 Congr. ERS. - 2000. - P. 486.
14. Dold S. Genetic risk for asthma // Arch. Dis. Child. - 1992. - Vol. 67. - P. 1018-1022.
15. Faroogi I.S., Hopkin J. Early childhood infection on atopic disorder // Thorax. - 1998. - Vol. 53. - P. 927-932.
16. Holt P.D. Regulation of antigen presenting cell function in lung and airway tissues // Eur. Resp. J. Exp. - 1993. - Vol. 6. - P. 120-129.

17. Holt P. Genetic risk for atopy is associated with delayed postnatal maturation of T cell competence // Clin. Exp. Allergy. – 1992. – Vol. 22. - P. 1093-1095.
18. Jones C.A., Holloway J.A., Warner J.O. Does atopic disease start in foetal life // Allergy. – 2000. – Vol. 55, № 1. - P. 50.
19. Sterne J. Respiratory illness in infancy as a risk factor for asthma and atopy: cohort study // Eur. Res. J. – 2000. – Vol. 16. – P. 555.