

Современный взгляд на проблему распространенности аллергических заболеваний у детей

DOI: 10.24412/2500-1175-2021-2-4-10

К.П. Кузьмичева, Е.И. Малинина, О.А. Рычкова

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень, Россия

Проблема роста распространенности аллергических заболеваний остается крайне актуальной на протяжении последних десятилетий, вследствие того, что данные официальной статистики не отражают истинного положения дел в отношении частоты встречаемости разных аллергических заболеваний. Так, только от бронхиальной астмы (БА) страдает по всему миру более 339 миллионов человек, хотя истинные значения могут быть в несколько раз выше. В настоящее время оценить распространенность БА и других аллергических заболеваний, в частности атопического дерматита (АтД), аллергического ринита (АР), позволяют глобальные популяционные исследования, такие как ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) и GAN (Global Asthma Network). Трудности в эпидемиологическом надзоре, диагностике, лечении и профилактике данных нозологий испытывают большинство стран мира, а в особенности развивающиеся страны, где имеются проблемы с доступностью терапии. Благодаря функционированию программы GAN формируются терапевтические рекомендации в целях снижения глобального бремени аллергопатологии. Цель данной статьи — представить результаты эпидемиологических исследований по распространенности аллергических заболеваний, а также факторы, влияющие на данные показатели в детской популяции.

Ключевые слова: бронхиальная астма, атопический дерматит, аллергический ринит, распространенность.

Для цитирования: Кузьмичева КП, Малинина ЕИ, Рычкова ОА. Современный взгляд на проблему распространенности аллергических заболеваний у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2021; 2 (65): 4–10. <https://doi.org/10.24412/2500-1175-2021-2-4-10>.

The issue of the allergic diseases prevalence among children: a current review

DOI: 10.24412/2500-1175-2021-2-4-10

K.P. Kuzmicheva, E.I. Malinina, O.A. Richkova

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

The problem of upgrowth the allergic diseases prevalence remain extremely relevant over the recent decade, due to the fact that official statistics do not reflect the true state of affairs regarding the frequency of various allergic diseases. Thus, more than 339 million people suffer from bronchial asthma (BA) worldwide, although the true values may be several times higher. Currently, global population studies, such as the International Study of Asthma and Allergies in Childhood — ISAAC, and the Global Asthma Network — GAN, allow us to assess the prevalence of allergic diseases, in particular atopic dermatitis (AtD) and allergic rhinitis (AR). Difficulties in epidemiological surveillance, diagnosis, treatment and prevention of these nosologies are experienced by most countries of the world, and especially developing countries where there are problems with the availability of therapy. Owing to the GAN program, therapeutic recommendations are formed in order to reduce the global burden of allergopathology. The purpose of this article is to present the results of epidemiological studies on the prevalence of allergic diseases, as well as factors affecting these indicators in the child population.

Key words: bronchial asthma, atopic dermatitis, allergic rhinitis, prevalence.

For citation: Kuzmicheva KP, Malinina EI, Richkova OA. The issue of the allergic diseases prevalence among children: a current review. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2021; 2 (65): 4–10. <https://doi.org/10.24412/2500-1175-2021-2-4-10>.

Для корреспонденции:

Кузьмичева Ксения Павловна, аспирант кафедры детских болезней лечебного факультета с курсом иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России
ORCID ID: 0000-0003-2014-4709

Адрес: Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54
E-mail: ksyu-sidorova@list.ru

For correspondence:

Kseniya P. Kuzmicheva, postgraduate student at the Children' Diseases with course of immunology and allergology Department of the Faculty of General Medicine, Tyumen State Medical University
ORCID ID: 0000-0003-2014-4709

Address: Odesskaya Str., 54, 625023, Tyumen, Russia
E-mail: ksyu-sidorova@list.ru

ВВЕДЕНИЕ

Во второй половине XX века произошел бурный подъем аллергических заболеваний, в частности аллергического ринита (АР) и бронхиальной астмы (БА), особенно в детской популяции, что сформировало представление об аллергии как «эпидемии» или «пандемии» XX века [1]. Так, в Российской Федерации, только по данным официальной статистики, за период с 1998 по 2003 г. абсолютное число детей до 15 лет с аллергическими болезнями увеличилось более чем в 2,8 раза, а подростков (15–17 лет) — в 3,6 раза [2]. Тем самым выводятся аллергические заболевания на одно из первых мест по распространенности среди хронических заболеваний у детей и подростков. По данным ВОЗ, аллергопатология, именуемая как «неинфекционная эпидемия», наносит стойкий вред здоровью, влечет за собой социально-экономическое бремя для общества и государства [3]. Экономическое бремя болезни — это понятие, которое включает в себя расходы на медицинские услуги, медикаменты, визиты к врачу (прямые расходы), а также расходы для общества из-за потерь, связанных с производительностью труда (косвенные расходы).

Высокий рост распространенности аллергических заболеваний не может быть объяснен только изменениями в генетических факторах, свой негативный вклад вносит и окружающая среда, согласно мировым эпидемиологическим данным. К факторам окружающей среды относят: улучшение гигиены, ликвидацию большинства глистно-паразитарных инвазий, изменения в системах отопления жилищ и вентиляции, а также рацион питания, образ жизни, снижение физической активности людей. Отсутствие полного понимания возможной роли эпигенетических изменений в развитии аллергических заболеваний и аллергических фенотипов, а также ее эпидемиология, бесспорно, требует дальнейшего изучения в рамках современных медицинских исследований в педиатрии [4].

ТЕОРИЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Наиболее популярной теорией возникновения аллергических заболеваний остается гигиеническая, которая впервые была предложена в 1989 году [5]. Предпосылками ее становления стали изменения в гигиене быта (длительная изоляция в помещении, повышение температуры в жилище,

почти повсеместное применение настенных и половых ковровых покрытий) и образе жизни жителей североευропейских городов [1]. В пользу данной теории свидетельствуют результаты наблюдения за британскими семьями, имеющими более одного ребенка, где показатели аллергических заболеваний у младших детей были ниже в сравнении с семьями с одним ребенком [5]. В подтверждение британские исследователи обнаружили, что аллергическая сенсibilизация у детей младшего возраста была менее выражена, если родители «чистили» пустышки, используемые в младенчестве, обсасывая их, по сравнению с другими методами, такими как полоскание соски в воде [6]. Канадские исследователи, изучая когорту детей раннего возраста, страдающих атопическим дерматитом (АтД) или эпизодами свистящего дыхания, пришли к выводу о скудности микробиоты слизистых у детей данной группы [7]. Выше описанные факты не могли объяснить рост аллергопатологии только генетической предрасположенностью. Поэтому по всему миру проводятся эпидемиологические исследования по вопросам взаимодействия генов и факторов окружающей среды — эта сложная модель взаимодействия оказалась весьма противоречивой [8].

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ДЕТСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Нужно отметить, что истинная распространенность аллергических заболеваний не только в России, но и в других странах значительно превышает показатели официальной статистики, что подтверждает масштабное эпидемиологическое исследование «Международное исследование астмы и аллергии у детей» (International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)), в основе которого лежала стандартизированная методология, рекомендованная и одобренная ВОЗ, согласно которой имеются существенные различия в частоте встречаемости аллергических заболеваний не только между странами, но и между регионами в одной стране [9]. Так, например, астмоподобные симптомы среди респондентов 6–7-летнего возраста варьируют от 2,4 до 37,6%, имея минимальные показатели в Индии, Индонезии и максимальные — в Австралии, Бразилии. В свою очередь, у школьников 13–14 лет колебания

распространенности астмоподобных симптомов составили от 0,8 до 32,6%, показывая низкие цифры в Китае и Индии, тогда как в Австралии, Бразилии, Новой Зеландии, Ирландии и Соединенном Королевстве Великобритании отмечались более высокие цифры. Высокий уровень распространенности симптомов астмы отмечается в англоговорящих странах, отражая общую тенденцию роста распространенности в более развитых, богатых странах Западной Европы, что, вероятно, связано с воздействием различных факторов риска, например диеты. Но в отдельных странах люди из более низких социально-экономических слоев чаще страдают астмой, как это ни парадоксально [10].

В Российской Федерации программа ISAAC по изучению распространенности аллергических заболеваний проводилась именно в два этапа только в нескольких городах: Москве (1993–2002), Новосибирске (1996–2002) и Томске (2000–2007), в которых также наблюдались общемировые тренды [11]. Но даже согласно данным официальной статистики, цифры неутешительные: так, по данным Департамента мониторинга анализа и стратегического развития здравоохранения МЗ РФ, в 2017 году в России было зарегистрировано 262 793 ребенка с БА или 1028,6 случая БА на 100000 детского населения до 14 лет [12].

В продолжение изучения вопросов эпидемиологии аллергических заболеваний был создан проект на основе союза двух других организаций «Международного исследования распространенности аллергии и астмы у детей» (International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)) и «Международного союза по борьбе с туберкулезом и болезнями легких» (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD)), целью которого является снижение смертности от БА и уменьшения социально-экономического ущерба от аллергопатологии. По данным «Global Asthma Report 2018», около 1150 человек умирает от БА ежедневно во всем мире, для сравнения: малярия, как более опасное заболевание, убивает около 1175 человек в день [13]. За последние полвека отмечается два отчетливых пика смертности от БА в странах с более высоким уровнем дохода среди пациентов от 5 до 34 лет. Первый (середина и конец 1960-х годов), вероятно, связан с использованием изопреналиновых инга-

ляторов, которые оказывали токсическое действие на сердце во время острых приступов астмы. Второй (середина 1980-х годов) связан с широким применением фенотерола, обладающего кардиотоксичностью. Несмотря на снижение показателей смертности от БА во многих странах с высоким уровнем дохода, имеются данные о чрезмерном использовании бронхолитиков короткого и длительного действия, что ухудшает прогноз течения заболевания. На данный момент времени риск умереть от БА минимальный в развитых странах, тогда как в развивающихся странах Африканского континента, где отсутствует доступность медицинской помощи, показатели смертности остаются на высоких цифрах. С начала 2000-х отмечается 50%-е снижение смертности от БА в возрастной группе 5–34 лет. Тем не менее при правильном диагнозе и лечении можно предотвратить еще большее число летальных исходов [14]. БА занимает 15-е место в рейтинге причин инвалидизации пациентов, по данным GBD (Global Burden of Disease) 2013 года, вследствие отсутствия оптимальной терапии [15].

Самым частым хроническим заболеванием в детском возрасте, помимо БА, является АР. Его распространенность значительно варьируется в различных регионах мира, при этом в одних странах отмечается рост, а в других — снижение числа заболевших. Между тем эта патология значительно снижает качество жизни детей, требует высоких затрат на лечение, а также служит наиболее значимым фактором риска формирования бронхиальной астмы. По данным исследования ISAAC (2009 г.), средний показатель распространенности аллергического ринита у детей в возрасте 13–14 лет составляет 31,7%, максимальный показатель зафиксирован в Парагвае — 45,1%, минимальный — в Грузии и Латвии (4,5%) [16]. Средняя общая распространенность симптомов АР у подростков 13–14 лет составила 14,6%, а у детей 6–7 лет — 8,5%. Текущие симптомы риноконъюнктивита имеют глобальные различия в распространенности в странах с разным уровнем дохода, выявлено, что наиболее тяжелые симптомы АР встречаются в странах с низким уровнем дохода населения [17]. О высоком уровне распространенности АР (9%) также свидетельствует перекрестное исследование 33 378 семей, проведенное в 9 странах тихоокеанского региона «Аллергия в тихоокеанском регионе» (The Allergies in Asia-Pacific Study, AIAP) [18].

Не стоит забывать о таком хроническом воспалительном заболевании кожи с ранним дебютом и рецидивирующим течением, как атопический дерматит (АтД), который является самым ранним проявлением атопии в детском возрасте и медико-социальной проблемой во всем мире [19]. По данным ISAAC, средняя распространенность симптомов АтД у детей в возрасте 6–7 лет составила 7,9%, а в возрасте 13–14 лет — 7,3%, имея тенденцию к увеличению распространенности как в развитых странах, так и в странах с низким социально-экономическим уровнем жизни [20]. Показатели, полученные в единичных эпидемиологических исследованиях в отдельных регионах России, значительно превосходят данные официальной статистики, однако оценить реальную распространенность АтД в различных регионах оказывается затруднительным в связи с отсутствием масштабных эпидемиологических исследований. Все больше данных в научной литературе свидетельствуют о том, что АтД оказывает серьезное негативное влияние на качество жизни пациентов и их семей [21]. Анализ заболеваемости АтД в РФ, по официальным данным за период 2005–2009 гг., установил рост общей заболеваемости среди детей до 14 лет (в 2009 г. изменение показателя составило +9,66%), так же как и выявленный рост числа детей 0–14 лет с впервые установленным диагнозом АтД (динамика интенсивного показателя составила +16,01%). Согласно данным Федерального статистического наблюдения, в 2014 году в Российской Федерации распространенность АтД составила 1709,7 случаев на 100000 детского населения (в возрастной группе 0–14 лет) и 1148,3 случаев на 100000 подростков (в возрасте 15–17 лет). Почти у половины детей с АтД в последующем присоединяются респираторная аллергия [22]. Установлено, что у пациентов с АтД сенсibilизация к пище варьируется от 30% до 80%, но фактическая частота подтвержденной пищевой аллергии намного ниже [23, 24]. Основные эпидемиологические исследования, посвященные распространенности АтД, сконцентрированы на изучении старших возрастных групп, тогда как дети более раннего возраста имеют анатомо-физиологические особенности, предрасполагающие к кожным проявлениям атопии. Немногочисленные опубликованные исследования, проведенные в странах Западной Европы и Центральной Америке, свидетельствуют о выраженной вариабельности данного

показателя: 10,6% — в Испании, 28,2% — в Гондурасе, 11–15% — в США. Отягощенный наследственный анамнез по аллергическим заболеваниям увеличивал риск развития у младенцев АтД, тогда как пол, размер семьи, грудное вскармливание и социально-экономический статус семьи не оказывали достоверного влияния на заболеваемость АтД [25]. В подавляющем большинстве случаев атопический дерматит начинается в возрасте до пяти лет, имеет персистирующее течение и диагностируется примерно у 50% пациентов [26].

ОКРУЖАЮЩАЯ СРЕДА И БЫТ

Доказано, что БА — это полигенное заболевание, более 100 генов участвует в ее развитии, однако имеет место взаимодействие между генами и факторами окружающей среды, такими как табачный дым и металлы, которые, влияя на экспрессию метилтрансфераз ДНК, могут изменять иммунный ответ на аллергены [27]. В современном мире загрязнение воздуха помещений продуктами стирания (например, NO₂, макрочастицы) может быть результатом использования газовых приборов, печей, каминов [28]. Организм ребенка подвергается воздействию сотен тысяч антигенов, среди которых есть и разнообразные химические вещества, входящие в состав различных предметов обихода и продуктов питания. Например, фталаты — это химические вещества, которые делают пластик и винил более мягкими и эластичными. Эти химические вещества встречаются в широком спектре потребительских товаров, хотя их использование в производстве пустышек и зубных изделий было запрещено в Соединенных Штатах еще в 1999 г. [29].

Помимо проживания ребенка в городских условиях, большинство детей также с младенчества посещает и сельскую местность и знакомится с животными, находящимися там. С одной стороны, контакт с сельскохозяйственными животными, особенно в раннем возрасте, негативно сказывается на развитии аллергических заболеваний, данный факт подтверждается многочисленными международными исследованиями [30–32]. С другой стороны, дети, проживающие в сельской местности физически активны, с низким средним содержанием жира в организме и, как правило, мало времени проводят в помещении, кроме того, имеют высокий общий сывороточный IgE, что соответствует

высокой частоте паразитарных инфекций, которые оказывают протективный эффект [33, 34].

Не стоит забывать о вирусиндуцированной БА: вирусные и бактериальные респираторные инфекции являются хорошо известными причинами обострения астмы у детей и взрослых [35, 36]. Остается неясным, являются ли респираторные инфекции причиной астмы, маркером восприимчивости к астме или протективным фактором [37].

В многочисленных исследованиях подтвержден факт негативного влияния как пренатального использования ацетаминофена, так и постнатального на первом году жизни. Пренатальное использование ацетаминофена ассоциировалось с повышенным риском развития астмы в возрасте от 3 до 5 лет, но не в возрасте от 7 до 10 лет. Выявлена дозозависимая связь в использовании ацетаминофена в отношении развития симптомов БА (ОШ 1,61 [95% ДИ 1,46–1,77] и (или) 3,23 [95% ДИ 2,91–3,60] для среднего и высокого употребления и отсутствия применения соответственно) [38, 39].

Следующим важным фактором, повышающим вероятность развития БА у детей в раннем детском возрасте, является плохой контроль материнской астмы во время беременности. Данный вывод основан на результатах проспективного популяционного когортного исследования, результаты которого опубликованы были в 2017 г. [40]. Оперативное родоразрешение — интранатальный фактор риска развития БА, вследствие отсутствия ранней иммунной модуляции, что является расширением гигиенической теории, согласно которой перинатальное воздействие микроорганизмов при прохождении через родовый канал влияет на раннюю иммунную модуляцию [41].

Несмотря на всю пользу грудного вскармливания, протективная функция в отношении аллергических заболеваний остается дискуссионной, особенно в отношении АР и экземы [42]. Исключительно грудное вскармливание в первые четыре месяца жизни может снизить риск аллергии на коровье молоко в раннем детстве [42].

Важная проблема современности — гиподинамия и малое время, которое уделяется прогулкам на улице среди детей любого возраста. Начиная с середины 1950-х годов и в последующие пятнадцать лет просмотр телевизионных программ заменил детям прогулки и подвижные игры на свежем воздухе, что способствовало как росту ожирения у детей, так и бронхиальной астмы, рассматривая ожирение одним из факторов риска бронхиальной астмы [43]. Доказано, что у подростков с астмой наблюдается более высокий уровень АтД, чем у детей без астмы [44].

Но несмотря на внедрение национальных программ диагностики и лечения основных аллергических заболеваний, показатель заболеваемости данными нозологиями среди детей от 0–14 лет неуклонно растет и остается на высоких цифрах, что требует дальнейшей актуализации и совершенствования знаний в этой области.

ВЫВОДЫ:

1. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о неуклонном росте распространенности аллергических заболеваний.
2. Важно понимать, что гигиеническая теория не полностью объясняет высокую распространенность аллергических заболеваний у детей.
3. Необходимо акцентировать фокус внимания на эпигенетических изменениях, а также на взаимодействии генов и факторов окружающей среды.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Platts-Mills T.A. How environment affects patients with allergic disease: indoor allergens and asthma // *Ann Allergy*. 1994; 72(4): p. 381. doi: 10.1016/j.jaci.2015.03.048
2. Кубанова А.А., Лесная И.Н., Мелехина Л.Е. и др. Анализ эпидемиологической ситуации и динамики заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, и дерматозами на территории Российской Федерации // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2010; 5: с. 4–21. [Kubanova A.A., Lesnaya I.N., Melekhina L.Ye. i dr. Analysis of the epidemiological situation and dynamics of STD and dermatosis morbidity in the territory of the Russian Federation // *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2010; 5: s. 4–21. (In Russ)]. doi:10.25208/vdv913
3. G.A. Network. *The Global Asthma Report Asthma affects*. 2018: p. 12–22.

4. Bégin P., Nadeau K.C. Epigenetic regulation of asthma and allergic disease // *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*. 2014; 1–12. doi: 10.1186/1710-1492-10-27
5. Strachan D.P. Hay fever, hygiene, and household size // *Br Med J*. 1989; 99: p. 1259–1260. doi: 10.1136/bmj.299.6710.1259
6. Hesselmar B., Sjöberg F., Saalman R. et al. Pacifier cleaning practices and risk of allergy development // *Pediatrics*. 2013; 131(6): p. 1829–1837. doi: 10.1542/peds.2012-3345
7. Arrieta M.C., Stiemsma L.T., Dimitriu P.A. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma // *Sci Transl Med*. 2015; 7(307): ra152. doi: 10.1126/scitranslmed.aab2271
8. Kobayashi Y., Bossley C., Gupta A. et al. Passive Smoking Impairs Histone // *Chest*. 2014; 2(February): p. 305–312. doi: 10.1378/chest.13-0835
9. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *The Lancet* (London, England). 1998; 351: p. 1225–1232. doi: doi.org/10.1016/S0140-6736(97)07302-9
10. Wang D., Xiao W., Ma D. et al. Cross-sectional epidemiological survey of asthma in Jinan, China // *Respirology*. 2013; 18: p. 313–322. doi: 10.1111/resp.12005
11. Камалтынова Е.М., Деев И.А., Белоногова Е.Г. Сравнительная эпидемиологическая характеристика бронхиальной астмы по данным программы «Международное исследование астмы и аллергии у детей» (*International Study of Asthma and Allergy in Childhood*) // *Бюллетень Сибирской Медицины*. 2009, 8(4): с. 92–97. [Kamaltynova E.M., Deev I.A., Belonogova E.G. Sravnitel'naya epidemiologicheskaya harakteristika bronhial'noj astmy po dannym programmy «Mezhdunarodnoe issledovanie astmy i allergii u detej» (*International Study of Asthma and Allergy in Childhood*) // *Byulleten' Sibirskoj Mediciny*. 2009, 8(4): с.92–97. (In Russ.)]. doi:10.20538/1682-0363-2009-4-92-97
12. Зайцева С.В., Зайцева О.В., Локишина Э.Э., Застрожина А.К., Муртазаева О.А. Тяжелая бронхиальная астма у детей // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2019; 58(3): с. 4–14. [Zajceva S.V., Zajceva O.V., Lokshina E.E., Zastrozhina A.K., Murtazaeva O.A. Tyazelaya bronhial'naya astma u detej // *Allergologiya i immunologiya v pediatrii*. 2019; 58(3): с. 4–14. (In Russ)]. doi: 10.24411/2500-1175-2019-00011
13. Bousquet J., Mantzouranis E., Crus A.A. et al. Workshop summary uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: Document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma // *Allergy Clin Immunol*. 2010; 126(5): p. 926–938. doi: 10.1016/j.jaci.2010.07.019
14. G.A. Network. *The Global Asthma Report Asthma may affect as many as*. 2014.
15. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Bu. *The Lancet*. 2015; 386(9995): p. 743–800. doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60692-4
16. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Кубанова А.А. и др. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии // *Вопросы современной педиатрии*. 2016; 15(3): с. 279–294. [Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A., Kubanova A.A. i dr. Atopicheskij dermatit u detej: sovremennye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i terapii // *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2016; 15(3): с. 279–294. (In Russ.)]. doi.org/10.15690/vsp.v15i3.1566
17. Katelaris C.H., Lee B.W., Potter P.C. et al. Prevalence and diversity rhinitis in regions of the world beyond Europe and North America // *Clin Exp Allergy*. 2012; 42(2): p. 186–207. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03891.x
18. Katelaris C., Lai K.W., Rhee C.S. et al. Nasal allergies in the Asia-Pacific population: results from the allergies in Asia-Pacific survey // *Am J Rhinol Allergy*. 2011; 25(5): p. 3–15. doi: 10.2500/ajra.2011.25.3674
19. Brain M. Filaggrin mutations strongly predispose to early-onset and extrinsic atopic dermatitis // *J Invest Dermatol*. 2007; 127(3): p. 724–726. doi: 10.1038/sj.jid.5700630
20. Mallol J., Crane J., Mutius E. et al. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis // *Allergol Immunopathologia*. 2013; 41(2): p. 73–85. doi: 10.1016/j.aller.2012.03.001
21. Альбанова В.И., Пампура А.Н. Атопический дерматит. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. С. 128. [Al'banova V.I., Pampura A.N. Atopicheskii dermatit. — Moskva: GEHOTAR-Media, 2016. S. 128. (In Russ)].
22. Somanunt S., Chinratanapisit S., Pacharn P. et al. The natural history of atopic dermatitis and its association with Atopic March // *Asian Pacific J Allergy Immunol*. 2017; 35(3): p. 137–143. doi: 10.12932/AP0825

23. Eller E., Kjaer H.F., Host A. et al. Food allergy and food sensitization in early childhood: results from the DARC cohort // *Allergy*. 2009; 64(7): p. 1023–1029. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.01952.x
24. Kvenshagen B., Jacobsen M. Atopic dermatitis in premature and term children // *Arch Dis Child*. 2009; 94: p. 202–225. doi: 10.1136/adc.2008.142869
25. Shaw T.E., Currie G.P., Koudelka C.W. et al. Eczema prevalence in the United States: data from the 2003 // *Natl Surv Child Heal J Invest Dermatol*. 2011; 131(1): p. 67–73. doi: 10.1038/jid.2010.251
26. Mortz C.G., Andersen K.E., Dellgren C. et al. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities // *Allergy*. 2015; 70(7): p. 836–845. doi: 10.1111/all.12619
27. Liu F., Killian J.K., Yang M. et al. Epigenomic alterations and gene expression profiles in respiratory epithelia exposed to cigarette smoke condensate. 2010; (May): p. 3650–3664. doi: 10.1038/onc.2010.129
28. Belanger K., Gent J.F., Triche E.W. et al. Association of Indoor Nitrogen Dioxide Exposure with Respiratory Symptoms in Children with Asthma // *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173: p. 297–303. doi: 10.1164/rccm.200408-1123OC
29. Gascon M., Casas M., Morales E. et al. Prenatal exposure to bisphenol A and phthalates and childhood respiratory tract infections and allergy // *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Feb; 135(2): p. 370–378. doi: 10.1016/j.jaci.2014.09.030
30. Hanrahan J.P., Tager I.B., Segal M.R. et al. The effect of maternal smoking during pregnancy on early infant lung function // *Am Rev Respir Dis*. 1992; 145(5): p. 1129–1135. doi: 10.1164/ajrccm/145.5.1129
31. Braun-Fahrländer C., Riedler J., Herz U. et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children // *N Engl J Med*. 2002; 347(12): p. 869–877. doi: 10.1056/NEJMoa020057
32. Fall T., Lundholm C., Örtqvist A.K. et al. Early exposure to dogs and farm animals and the risk of childhood asthma // *JAMA Pediatr*. 2015; 169(11): p. 169:e153219. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.3219
33. Yemaneberhan H., Bekele Z., Venn A. et al. Prevalence of wheeze and asthma and relation to atopy in urban and rural Ethiopia. *The Lancet*. 1997; 350(9071): p. 85–90. doi: 10.1016/S0140-6736(97)01151-3
34. Perzanowski M.S., Ng'ang'a L.W., Carter M.C. et al. Atopy, asthma, and antibodies to *Ascaris* among rural and urban children in Kenya // *J Pediatr*. 2002; 140(5): p. 582–588. doi: 10.1067/mpd.2002.122937
35. Duchén K., Casas R., Fagerås-Böttcher M. et al. Human milk polyunsaturated long-chain fatty acids and secretory immunoglobulin A antibodies and early childhood allergy // *Pediatr Allergy Immunol*. 2000; 11(1): p. 29–39. doi: 10.1034/j.1399-3038.2000.00052.x
36. Dennison B., Erb T., Jenkins P. Television Viewing and Television in Bedroom Associated With Overweight Risk Among Low-Income Preschool Children // *Pediatrics*. 2002; 109(6): p. 1028–1035. doi: 10.1542/peds.109.6.1028
37. Platts-Mills T., Sporik R., Chapman M. et al. The role of domestic allergens. 1999; 206: p. 173–185. doi: 10.1002/9780470515334.ch11
38. Beasley R., Clayton T., Crane J. et al. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6–7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme // *The Lancet*. 2008; 372(9643): p. 1039–1048. doi: 10.26444/aaem/86336
39. Beasley R.W., Clayton T.O., Crane J. et al. Acetaminophen Use and Risk of Asthma, Rhinoconjunctivitis, and Eczema in Adolescents International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011; 183(2): p. 171–178. doi: 10.1164/rccm.201005-0757OC
40. Wright R.J. Asthma and lower airway disease Maternal asthma severity and control during pregnancy and risk of offspring asthma // *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141(3): p. 886–892. doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.016
41. Sevelsted A., Stokholm J., Bisgaard H. Risk of Asthma from Cesarean Delivery Depends on Membrane Rupture // *J Pediatr*. 2016; 171: p. 38–42.e4. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.12.066
42. Kramer M.S., Matush L., Vamilovich I. et al. Effect of prolonged and exclusive breast feeding on risk of allergy and asthma: cluster randomised trial // *BMJ*. 2007; 335: p. 815. doi: 10.1136/bmj.39304.464016.AE
43. Egan K.B., Ettinger A.S., Bracken M.B. Childhood body mass index and subsequent physician-diagnosed asthma: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies // *BMC Pediatr*. 2013; 13: p. 121. doi: 10.1186/1471-2431-13-121
44. Naldi L., Parazzini F., Gallus S. et al. Prevalence of Atopic Dermatitis in Italian Schoolchildren: Factors Affecting its Variation // *Acta Derm Venereol*. 2009; 89: p. 122–125. doi: 10.2340/00015555-0591