

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПАХОЛЬЧУК ОЛЬГА ПЕТРІВНА

УДК: 616.248-022.9:595.722]-
036.22-07-084-053.2

**БРОНХІАЛЬНА АСТМА У ДІТЕЙ СПРИЧИНЕНА
ЕНТОМОЛОГІЧНИМИ ЧИННИКАМИ (ТАРГАНAMI):
ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, ДІАГНОСТИКА, ПРОФІЛАКТИКА**

14.01.10 – педіатрія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Запоріжжя – 2010

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Запорізькому державному медичному університеті.

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор **Недельська Світлана Миколаївна**, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри факультетської педіатрії.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Овчаренко Леонід Сергійович**, Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України, завідувач кафедри педіатрії і неонатології;

доктор медичних наук, професор **Беш Леся Василівна**, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, професор кафедри педіатрії.

Захист відбудеться 15.12.2010 р. о 14_годині на засіданні спеціалізованої Вченої Ради Д 17.600.02 Запорізького державного медичного університету МОЗ України

(69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Запорізького державного медичного університету МОЗ України

(69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

Автореферат розісланий 11.11..010 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,

доктор медичних наук, професор

М.А.Волошин

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. У світовій медицині, в тому числі і в Україні, алергічні захворювання (АЗ) розглядають як одну з найпоширеніших патологій як серед дорослих, так і серед дітей (Антипкін Ю.Г. та співавт., 2010; Беш Л.В. та співавт., 2010). Бронхіальна астма (БА) є складною медико-соціальною проблемою і за частотою госпіталізацій займає перше місце серед хронічних захворювань у дітей (Беш Л.В., 1999, Ласиця О.І., 2001, Фещенко Ю.І., 2004). Розповсюдженість БА в Україні становить від 5 до 20%, а в екологічно несприятливих регіонах сягає 30% (Ласиця О.І., Охотнікова О.М., 2005; Резниченко Ю.Г., 2006; Беш Л.В., 2008). Виявлення та контроль причинних факторів БА є пріоритетним напрямком медицини (Овчаренко Л.С. та співавт., 2008; Gent J.F. та співавт., 2009). Зростання темпів розвитку цивілізації, які призводять не тільки до погіршення екології, а й до формування специфічної біоти в житлових приміщеннях, називають головними чинниками поширення АЗ (Недельська С.М., 2004). Вплив алергенів всередині приміщення є фактором ризику раннього виникнення алергії. Оскільки сучасні діти більшу частину часу проводять в закритих приміщеннях, на тлі загального зростання АЗ серед дітей спостерігається поширення гіперчутливості (ГЧ) до внутрішньожитлових алергенів, до яких відносяться й алергени тарганів (Arshad S.H. та співавт., 2001).

В роботах закордонних вчених відмічається, що поширеність ГЧ до алергенів тарганів коливається від 4,8% до 73% (Rosenstreich D.L. та співавт., 1997; Suliaman F.A., 1997). Вітчизняні дослідники (Зайков С.В., Гришило А.П., 2006) показали, що розповсюдженість в Україні цього явища серед дорослих з АЗ складає 38,98%. При цьому наголошується особливий вплив алергенів тарганів на розвиток та перебіг БА, алергічного риніту (Arruda L.K., Chapman M.D., 2001; Busse W.W., Mitchel H., 2007).

Поширеність тарганів в різних типах житлових та громадських будівель дозволяє говорити про тривалі та часті контакти з ними значної кількості населення (Лусс Л.В., Федоскова Т.Г., 2004). Повне видалення стійких алергенів тарганів неможливе, а відсутність тарганів в житлі не означає відсутності їх алергенів (Williams L.W. та співавт., 1999; Arruda L.K., Chapman M.D., 2001). В європейських країнах заселеність тарганами приміщень сягає 46-60%, в США – 70% (Ben M'rad S. та співавт., 2004; Gent J. F., 2009). Дослідження показали, що загальноприйняті методи діагностики виявляють лише 20% сенситизованих пацієнтів із переважно IgE-опосередкованими механізмами розвитку ГЧ (Jurakić Tončić R. та співавт., 2010). Окрім алергенної, екстракту з тіл тарганів притаманні цитотоксична, протеолітична дії. Цей факт на біохімічному рівні підтверджує результати клінічних

спостережень, згідно з якими контакт з тарганами - предиктор розвитку важкої БА (Antony A.V. та співавт., 2002; Ma B., 2007).

Таким чином, виникає необхідність вивчення поширеності підвищеної чутливості до тарганів серед дітей, які страждають на алергічні захворювання, її ролі у формуванні та перебігу респіраторних алергозів, уточнення способів діагностики гіперчутливості до алергенів тарганів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Кандидатська робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медичного університету МОЗ України і є фрагментом планової наукової теми: «Оптимізація способів діагностики та лікування алергічних захворювань у дітей та підлітків в умовах промислового регіону» (№ державної реєстрації 0106U008122). Автором вивчена поширеність підвищеної чутливості до алергенів рудого та чорного тарганів серед дітей, хворих на бронхіальну астму та супутній алергічний риніт, а також особливості формування та клінічного перебігу бронхіальної астми при наявності гіперчутливості до цих алергенів, способи діагностики, профілактики розвитку сенситизації до антигенів тарганів. Розроблено алгоритм діагностики гіперчутливості до алергенів тарганів у дітей із бронхіальною астмою.

Мета дослідження - удосконалити способи діагностики та профілактики бронхіальної астми у дітей з підвищеною чутливістю до алергенів рудого та чорного тарганів на підставі вивчення умов виникнення, поширеності, клінічних та лабораторних особливостей перебігу алергії до тарганів.

Завдання дослідження:

1. Визначити поширеність та фактори ризику формування підвищеної чутливості до алергенів рудого та чорного тарганів у дітей, хворих на бронхіальну астму, жителів м.Запоріжжя.
2. Провести порівняльний аналіз частоти підвищеної чутливості до алергенів рудого та чорного тарганів та інших алергопатогенів серед дітей, хворих на бронхіальну астму.
3. Удосконалити методи діагностики тарганної сенситизації з урахуванням інформативності шкірного алерготестування та дослідження рівнів імунологічних маркерів.
4. Дослідити клінічні та імунологічні особливості бронхіальної астми у дітей із гіперчутливістю до алергенів рудого та чорного тарганів.
5. Удосконалити методи профілактики розвитку гіперчутливості до алергенів рудого та чорного тарганів, загострень бронхіальної астми у дітей при наявності гіперчутливості до алергенів рудого та чорного тарганів у дітей, жителів м.Запоріжжя.

Об'єкт дослідження: діти, хворі на бронхіальну астму, які мають підвищену чутливість до алергенів рудого та чорного тарганів.

Предмет дослідження: поширеність підвищеної чутливості до алергенів рудого та чорного тарганів у дітей із бронхіальною астмою, чинники ризику її виникнення, побутові умови, катамнестичні, клінічні та імунологічні показники, хітинази домашнього пилу.

Методи дослідження: загальноклінічні: для визначення стану пацієнтів та особливостей перебігу захворювання; алергологічні: шкірне тестування для виявлення гіперчутливості; інструментальні: спірографія для оцінювання параметрів ФЗД; лабораторні: імуноферментний метод – визначення рівня загального та специфічних IgE; імунохімічний метод – для визначення рівня еозинофільного катіонного протеїну (ЕКП), показників імунограми; електрохімічний метод – для визначення хітиназ; статистичні методи.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше встановлено поширеність, умови та фактори ризику виникнення підвищеної чутливості до алергенів рудого та чорного тарганів серед дітей, хворих на бронхіальну астму, та практично здорових дітей, жителів м. Запоріжжя. Встановлено характер впливу контактування з тарганами на формування гіперчутливості до ряду алергенів. Виявлені найінформативніші методи діагностики підвищеної чутливості до тарганів у дітей із бронхіальною астмою і уточнені найбільш інформативні анамнестичні, клінічні та лабораторні показники, які характеризують особливості перебігу бронхіальної астми у дітей з гіперчутливістю до тарганів. Вперше доведена роль хітиназ домашнього пилу як чинника ризику виникнення підвищеної чутливості до антигенів тарганів та алергенів інших груп та їх вплив на формування та перебіг бронхіальної астми і супутнього алергічного риніту у дітей. Оцінена ефективність загальноприйнятих заходів елімінації тарганів та їх алергенів у приміщенні. Вперше обґрунтовані способи ранньої діагностики, профілактики формування та персистуючого перебігу бронхіальної астми у дітей із гіперчутливістю до алергенів рудого та чорного тарганів.

Практичне значення отриманих результатів, впровадження їх у практику. Визначена поширеність гіперчутливості до тарганів у дітей з бронхіальною астмою та практично здорових дітей. Встановлені фактори ризику формування підвищеної чутливості до рудого та чорного тарганів у дітей м.Запоріжжя, визначена клінічна інформативність різноманітних методів її діагностики. Виявлені анамнестичні, клінічні та імунологічні особливості бронхіальної астми у дітей з підвищеною чутливістю до тарганів. Удосконалені програми діагностики підвищеної чутливості до алергенів рудого та чорного тарганів у дітей з БА, жителів м.Запоріжжя, за результатами клініко-анамнестичних даних, шкірного тестування з алергенами рудого та

чорного тарганів (вітчизняного виробництва) та визначення рівня загального IgE, ЕКП, специфічного IgE до алергену рудого таргана. Доведено ефективність методу виявлення хітиназу у домашньому поросі, як фактора ризику розвитку гіперчутливості до алергенів тарганів та персистуючого перебігу БА і супутнього риніту у дітей. Впроваджено методи оцінки ефективності заходів профілактики підвищеної чутливості до тарганів.

Результати дослідження впроваджені в практику та використовуються у роботі Київської міської дитячої клінічної лікарні №2, Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» м.Київ, Комунальної міської дитячої клінічної лікарні м.Львів, Львівського міського дитячого алергологічного центру, КМУ «Обласна дитяча клінічна лікарня» м.Чернівці, Полтавської обласної дитячої клінічної лікарні, Дитячої лікарні №1 м.Запоріжжя, та використовуються в навчальному процесі на кафедрах педіатричного профілю Запорізького державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є особистою працею автора. Здобувачем проаналізовано сучасний стан вивчення проблеми за даними літератури, проведено патентно-інформаційний пошук, що дозволило визначити напрямок дослідження, сформулювати мету, задачі та методичні підходи до їх розв'язання; проведено підбір та обстеження хворих на базі алергологічного відділення Комунальної установи «Запорізька дитяча багатопрофільна лікарня №5» м.Запоріжжя, самостійно опрацьована медична документація пацієнтів, виконані інструментальні дослідження, шкірне тестування, проведено забір крові та зразків пилу для виконання лабораторних досліджень. Імуноферментні, імунохімічні та електрохімічні дослідження проводилися на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Запорізького державного медичного університету, лабораторії клінічної імунології дитячої лікарні №1 м.Запоріжжя, лабораторії ТОВ «Біолайн», діагностичних лабораторіях ТОВ «Діасервіс», ООО «Брайт-Біо» за особистої участі здобувача. Самостійно проведені аналіз та узагальнення результатів дослідження, статистична обробка матеріалу, сформульовані висновки, практичні рекомендації. Автором написані всі розділи дисертаційної роботи та підготовані до друку наукові праці. Здобувачем не використовувались розробки та ідеї співавторів публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та результати роботи обговорені на VIII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії», присвяченій пам'яті члена-кореспондента НАН, АМН України, РАМН, проф. В.М.Сідельникова (Київ, 2006); 61-й Міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Актуальні проблеми сучасної медицини» (Київ, 2007); 1-му Національному Астма Конгресі «Від теорії до практики впровадження сучасних технологій

діагностики і лікування до контролю бронхіальної астми» (Київ, 2007); XIII Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2009); Всеукраїнській науково-практичній конференції, присвяченій 40-річчю кафедри факультетської педіатрії та алергологічної служби Запорізької області «Актуальні питання алергології у дітей та дорослих» (Запоріжжя, 2009); Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації 2009» (Запоріжжя, 2009); III-му Національному астма-конгресі (Київ, 2009); 70-й ювілейній Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації 2010» (Запоріжжя, 2010).

Апробація дисертації проведена на спільному засіданні кафедр факультетської педіатрії, пропедевтики дитячих хвороб, госпітальної педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, кафедри дитячих хвороб факультету післядипломної підготовки Запорізького державного медичного університету, кафедри педіатрії і неонатології Запорізької медичної академії післядипломної освіти 25 червня 2010 року.

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 13 наукових праць, з яких 6 - у фахових виданнях ВАК України, 5 – без співавторів, одержано 3 деклараційні патенти України.

Структура та обсяг дисертації. Матеріали дисертації викладено на 191 сторінці друкованого тексту (основний обсяг становить 171 сторінка, список використаних джерел викладений на 21 сторінці), проілюстровано 36 таблицями, 12 рисунками. Робота складається із вступу, огляду літератури, клінічної характеристики хворих та опису методів дослідження, 3-х розділів власних спостережень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій. Бібліографія містить 182 джерела, серед яких 59 робіт кирилицею, 123 - латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. В ході когортного дослідження обстежено 157 дітей (99 хлопчиків, 58 дівчаток) віком від 3 до 18 років, жителів м.Запоріжжя. Дослідження проведено в умовах клінічної бази кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медичного університету - алергологічному відділенні КУ «Запорізька міська дитяча багатопрофільна лікарня №5». Першу, основну, групу склали 108 пацієнтів (середній вік $11,7 \pm 3,3$ р.) із підтвердженим діагнозом бронхіальної астми, у яких була виявлена ГЧ до алергенів тарганів. У групу порівняння (II) увійшло 27 дітей (середній вік – $11,6 \pm 4,6$ р.) з БА, у яких не виявили алергії до

тарганів. Діагноз БА встановлювали відповідно до міжнародного консенсусу (GINA 2009) та Наказу МОЗ України за № 128 від 19.03.2007 р. Контрольну групу склали 22 практично здорові дитини ($11,9 \pm 3,5$ р.). Діти в означених групах не відрізнялись за віком, статтю, ступенем тяжкості БА. Більшість пацієнтів мали персистуючу частковоконтрольовану БА.

Усім дітям проводили комплексне клінічне обстеження. Загальноклінічні методи дослідження включали детальний аналіз анамнестичних даних (інтерв'ю-анкетування), динамічне спостереження за перебігом хвороби, вивчення медичної документації, об'єктивне обстеження. Збиралися також дані про санітарно-гігієнічні умови проживання. Проведене специфічне шкірне тестування з побутовими, епідермальними, пилковими, харчовими та грибковими алергенами (МП «Імунолог», Україна) з використанням прик-тестів, внутрішньошкірних проб, патч-тестів. Постановка та оцінка результатів шкірних проб здійснювалася згідно з вимогами Наказу МОЗ України за № 127/18 від 02.04.2002 р.

Інструментальне дослідження містило оцінку функції зовнішнього дихання (ФЗД) шляхом комп'ютерної спірометрії за допомогою автоматизованого комплексу «ПУЛЬМОВЕНТ – 1.002» (ТОВ «Сенсорні системи», Україна).

Для визначення рівня загального і специфічних IgE використовували імуноферментний метод (ІФА). Дослідження проводилися за допомогою апаратів ІФА-фотометра (Sirio S, Італія) та SUNRISE (Tecan, Австрія). Для визначення рівнів специфічних антитіл використовували тест-систему KP27EWB S.A.R.L.A. (RADIM, Італія). Визначення рівня ЕКП проводили імунохімічним методом на автоматичному аналізаторі IMMULITE 2000 (DPC, США). Вивчення стану імунологічної реактивності проводили імунохімічним методом з використанням часток, вкритих моноклональними антитілами (ВМУ, Беларусь), вимірювання вмісту основних класів імуноглобулінів (IgG, IgM, IgAs) за G. Mancini та співавт. (1965), тесту спонтанного відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест). В якості маркера алергенів тарганів використовували визначення рівня хітиназу у домашньому пилу (ДП) методом хроматографії.

Всі основні клінічні та лабораторні показники заносилися в комп'ютерні бази даних. Статистичний аналіз результатів здійснювався за допомогою пакету статистичних програм «Statistica 6.0» (StatSoft, США). Нормальність розподілу параметрів визначали за тестом Шапіро-Уїлка. За нормального розподілу ознаки описову статистику подавали у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення - $M \pm SD$, за ненормального розподілу – медіани та міжквартильного розмаху – $Me (Q_{25}-Q_{75})$. Якісні показники надано у вигляді абсолютної та відносної кількості. Для оцінки

розходжень категоріальних варіабельностей використовували хі-квадрат тест, точний метод Фішера. Якщо параметр мав ненормальний розподіл, порівняння проводили за тестом Манна-Уїтні, Вальда-Волфовіца, Краскела-Уолліса та медіанним тестом. Для з'ясування характеру та сили зв'язку між досліджуваними параметрами використовували рангову кореляцію за Спірманом, для груп із категоріальними даними – коефіцієнт кореляції гамма. Для визначення діагностичної інформативності методів розраховували посттестову вірогідність позитивного результату, прогностичні цінності. Для оцінки взаємозв'язку між дією фактору та перебігом БА проведено розрахунок показника відносного ризику (RR) та відношення шансів (OR), їх довірчого інтервалу. Усі статистичні тести були двобічними, значущим вважали рівень $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Перший етап дослідження включав вивчення анамнезу, проведення інтерв'ю-анкетування з метою виявлення особливостей перебігу БА, клінічних ознак алергії до тарганів. Результати показали, що суб'єктивна оцінка алергії до тарганів не може бути використана окремо для діагностики цього виду сенситизації.

На другому етапі проводили шкірне алерготестування. Шкірну діагностику починали із проведення прик- та патч-тесту (прик-тест – для всіх груп алергенів, крім медикаментозних, патч-тест – для алергенів кліщів, рудого та чорного тарганів). При негативних або сумнівних результатах прик-тесту з алергенами тарганів та кліщів, проводили внутрішньошкірне тестування. Пізньою вважали реакцію, яка з'являлася в місці введення алергену через 24 год. після проведення прик-тестів та внутрішньошкірних проб.

Найчастіше у дітей, хворих на БА, зустрічалася сенситизація до побутових та пилоквих алергенів, 70% мали підвищену чутливість до 2 та більше груп алергенів. Гіперчутливість до алергенів рудого та чорного тарганів було виявлено у 108 (80%) пацієнтів із БА, які і склали першу основну групу дослідження. У більшості (60,7%) діагностовано поєднану сенситизацію до алергенів рудого та чорного тарганів, тільки 1/10 хворих на БА дітей мали сенситизацію до одного з цих видів. Поширеність ГЧ до алергенів тарганів у дітей із БА у структурі побутової алергії за частотою посідає 2 місце після кліщової та не поступається сенситизації до груп харчових, пилоквих та грибкових алергенів. Кількість пацієнтів, у яких підвищена чутливість до антигенів тарганів була виявлена за допомогою прик-тесту та внутрішньошкірного методу, була приблизно однаковою (36,9% та 36,2%). Загалом, загальноприйнятими методами ГЧ до алергенів тарганів було виявлено у 73,1% хворих (табл. 1).

Таблиця 1

Поширеність гіперчутливості до тарганів у дітей, виявлена різними методами

Метод діагностики ГЧ	Кількість позитивних результатів, отримана різними методами				
	Група контролю	Пацієнти із БА			
		З алергенами і РТ та ЧТ	З алергенами РТ	З алергенами ЧТ	З алергенами РТ та ЧТ
Прик-тест	-	8/130 (6,2%)	9/130 (6,9%)	31/130 (23,9%) [#]	48/130 (36,9%)
В/ш проба	1/22 (4,6%)	6/130 (4,6%)	12/130 (9,2%)	29/130 (22,3%)*, [#]	47/130 (36,2%)*
Пізня реакція на прик- або в/ш пробу	1/22 (4,6%)	-	1/130 (0,8%)	17/130 (13,1%) [#]	18/130 (13,9%)*
Патч-тест	1/22 (4,6%)	6/120 (5%)	2/120 (1,7%)	38/120 (31,7%)*, [#]	47/120 (39,2%)*
Специфічний IgE	-	40/123 (32,5%)	-	-	40/123 (32,5%)
Всього	1/22 (4,6%)	13/135 (9,6%)	13/135 (9,6%)	82/135 (60,7%)	108/135 (80%)

Примітка. Статистично значуща різниця ($p < 0,05$) порівняно: *- із групою контролю, #- із дітьми, які мають сенситизацію тільки до рудого або чорного таргана.

Доповнення прик-тесту з алергенами кліщів ДП роду *Dermatofagoides* внутрішньошкірним тестуванням дозволило додатково виявити лише 10-18% дітей із гіперчутливістю до цих антигенів. Прик-тест з алергенами тарганів у групі контролю у 100% був негативним і лише у 1 (4,6%) дитини діагностовано поєднану сенситизацію до рудого та чорного тарганів за результатами додаткових проб.

Поширеність пізньої реакції після прик- або внутрішньошкірної проби з алергенами тарганів серед пацієнтів, які страждають на БА, склала 13,9%. Позитивні патч-тести з алергенами тарганів мали 39,2% дітей з БА, з них у 10% позитивними були тільки ці проби. Гіперчутливість до алергенів чорного таргана мала більший відсоток швидких реакцій негайного, а до рудого таргана – пізнього типу. У значної частини пацієнтів позитивний патч-тест

дублював результати прик-проби. Схожа тенденція спостерігалась і для шкірних проб із кліщовими алергенами.

Специфічні IgE до алергену рудого таргана Vla g 1 були виявлені у 40 (32,5%) дітей з БА (1,83 (0,66-10,7) МО/мл). Використання тільки прик-тесту з алергенами рудого таргана дозволило виявити лише ½ сенситизованих пацієнтів, при доповненні його внутрішньошкірним та патч-тестом, вдається виявити 97,5% пацієнтів, які мають в крові специфічні IgE до цього таргана.

Виявлена діагностична чутливість та специфічність додаткових методів діагностики алергії до тарганів була майже така ж, як і у загальноприйнятих. Найвища прогностична цінність позитивного результату спостерігалася для прик-тестування (57,9%), що підкреслює діагностичну цінність цього методу у скринінгу алергії до тарганів. Прогностична цінність негативних результатів та діагностична ефективність були найвищі для внутрішньошкірного введення (91,7% та 73,8%, відповідно), що дозволяє використовувати даний спосіб як уточнюючий метод діагностики. Показник претестової вірогідності загальноприйнятих методів тестування з антигенами тарганів виявився нижчим, ніж для тих же способів діагностики з алергенами кліщів ДП, що свідчило про наявність хибнопозитивних результатів. При ігноруванні слабо позитивних реакцій прик-тестів різко підвищувалася специфічність та прогностична цінність позитивних результатів. Проте спостерігалось зменшення діагностичної чутливості методу, у зв'язку з чим повністю виключити ураження слабо позитивних результатів з діагностичного алгоритму не можна, оскільки діагностична ефективність прик-тесту з алергенами рудого таргана, навіть при виключенні слабо позитивних реакцій, нижча за діагностичну ефективність внутрішньошкірного тестування.

Пізня реакція прик- або внутрішньошкірної проби мала специфічність, вищу за інші методи (86,1%), однак малу чутливість. Патч-тест показав таку ж чутливість у виявленні IgE-залежних реакцій, як і прик-тест (55,6% та 55%), а специфічність – як і внутрішньошкірна проба (69,6% та 69,8%). Проте для патч-тесту був характерний найвищий показник претестової вірогідності (34,3% проти 32,5% та 22,2%), що свідчить про більшу кількість хибнонегативних результатів.

Оцінювання суб'єктивних відчуттів дитини (симптомів) при проведенні патч-тесту мало високу діагностичну специфічність (80,7%), але прогностичні цінності даного впровадження були нижчі за прогностичні цінності патч-тесту. Показники відношення правдоподібності позитивного результату та посттестової вірогідності, як загальноприйнятих, так і додаткових методів діагностики алергії до тарганів свідчили по участь не тільки IgE-залежних реакцій у розвитку цього виду ГЧ. Таким чином, високої ефективності можна

досягнути, використовуючи комбінацію загальноприйнятих з додатковими методами діагностики, виявлення специфічних IgE.

Аналіз сили та напряму кореляції загальноприйнятих методів діагностики між собою показав, що алергія до рудого та чорного тарганів має індивідуальні особливості механізмів розвитку, що потребує диференційованого діагностичного підходу. Статистично значущий зв'язок із високими рівнями специфічних IgE до алергену рудого таргана мали тільки результати прик- та внутрішньошкірних проб із ним ($r=+0,72$ та $r=+0,54$, відповідно).

Дослідження перехресної реактивності між пробами з побутовими алергенами виявило, що у дітей з БА та ГЧ до тарганів достовірно частіше виявляється сенситизація до алергенів дафнії ($r=+0,9$, $p<0,01$), кліщів ДП роду *Dermatofagiodes* ($\chi^2=8,12$, $p<0,01$).

За результатами інтерв'ю-анкетування, 60% дітей з БА та 13,6% практично здорових дітей контактували з тарганами. Більше 1/2 пацієнтів з БА та алергією до тарганів мали контакт з ними вдома та майже 1/5 - в навчальних приміщеннях. Найчастіше в приміщеннях м.Запоріжжя зустрічається рудий тарган – 33,8%, рідше - чорні таргани – 10,8%. Хітинази-маркери алергенів тарганів, виявлено в домашньому поросі у 63,6% пацієнтів із БА. Цей показник є вищим за рівень заселеності, визначений при інтерв'ю-анкетуванні (60%). Суб'єктивна позитивна оцінка інфестації – прогностичний фактор виявлення хітиназ. Найвища їх концентрація була характерна для осель, в яких є великі популяції тарганів.

Для формування ГЧ заселеність тарганами приміщень та присутність їх алергенів у домашньому поросі не обов'язкові, але вони є фактором ризику розвитку сенситизації до тарганів (ВШ=2,32 (95% ДІ: 0,49-10,5)). Чим довше дитина контактує з тарганами, тим вищий ризик виникнення алергії до них (ВШ=2,76 (95% ДІ: 1,33-5,72; $p<0,01$)). Сенситизація може сформуватися навіть при експозиції лише в навчальних приміщеннях (ВШ=4,37 (95% ДІ: 1,45-13,2; $p<0,01$)).

Дослідження впливу експозиції алергенів тарганів на формування та важкість алергічних захворювань у дітей виявило, що контакт із тарганами у 1,5 рази достовірно підвищує ризик розвитку ГЧ до них, але не впливає на формування сенситизації до інших алергенів. Заселеність тарганами приміщень є фактором ризику госпіталізації до відділення інтенсивної терапії з приводу загострень БА (ВШ=2,6 (95% ДІ: 0,5-13,4)). Наявність контакту з тарганами та хітиназ у ДП збільшує ризик персистенції, частоти та важкості загострень БА (ВШ=1,51 (95% ДІ: 0,51-4,45)) та супутнього АР (ВШ=2,92 (95% ДІ: 0,32-26,3)). Наявність хітиназ в пилу приміщень збільшує ризик виявлення специфічних антитіл (IgE) до рудого таргана та не впливає на

формування інших видів ГЧ (ВШ=2,30 (95% ДІ: 1,0-5,1, $p<0,05$). Виявлено, що рівень хітиназ має більшу прогностичну цінність у передбаченні формування та перебігу БА, ніж оцінена суб'єктивно наявність тарганів у приміщенні.

Серед житлових факторів вплив на частоту виникнення ГЧ до алергенів тарганів у дітей з БА мають такі: наявність тарганів та хітиназ, килимів у приміщенні, утримання хатніх тварин, проживання у приватному будинку. Часте прибирання, використання загальноприйнятих заходів з виведення тарганів з житла та зменшення кількості їх алергенів в домашньому пилу не знижує рівень хітиназ в поросі ($p<0,05$). Дотримання рекомендацій щодо зниження рівня алергенів тарганів у пилу статистично значимо не впливає на рівень інфестації, який був оцінений суб'єктивно. Отже, вони не можуть бути рекомендовані для профілактики алергії до тарганів, тому єдиним засобом профілактики залишається запобігання заселення тарганами приміщень, що є дуже проблематично.

Аналіз клініко-лабораторних особливостей БА у дітей показав, що при наявності алергії до тарганів перебіг БА характеризується схильністю до більш стійкої та тривалої персистенції алергічного запалення, а саме: відносно важкими нападами та менш контрольованим перебігом, початком загострення переважно вдень ($\chi^2=4,24$, $p<0,05$). Пацієнти з алергією до тарганів мали обструктивні зміни ФЗД в періоді ремісії: відносно менші показники середнього потоку, що видихається (СОШ 25-75%) та миттєвої об'ємної швидкості форсованого видиху (МОШ 50%). Також для цієї групи дітей були характерні достовірно вищі рівні еозинофілів, циркулюючих імунних комплексів та відносно вищі рівні лімфоцитів в крові в періоді ремісії. Особливості лейкоцитарної формули корелювали із результатами визначення маркерів алергічного запалення та шкірного тестування. Пацієнти з БА, сенситизовані до тарганів, мали високі рівні ЕКП в періоді загострення та ремісії, особливо при середньоважкому та важкому персистуючому перебігу БА. Найвищий рівень ЕКП в періоді ремісії виявлений у пацієнтів, які мали найбільшу кількість реакцій пізнього типу при шкірних пробах із алергенами рудого таргана - 32,5 (24,7-44) нг/мл. ($p<0,05$). Діти, у яких в сироватці крові були виявлені специфічні антитіла до алергену рудого таргана, в періоді загострення мали вищі рівні ЕКП, порівняно із пацієнтами, у яких не виявили специфічних IgE (36,1 (28,1-42,2) нг/мл проти 7,06 (5,45-10,2) нг/мл).

Аналіз даних імунограм показав, що у пацієнтів із БА, незалежно від виду сенситизації, зміни типові, проте в періоді загострення БА у дітей із ГЧ до алергенів тарганів спостерігається тенденція до переважання антитілозумовлених механізмів, відбувається активація В- та Т-лімфоцитів (CD19⁺ та CD3⁺), фагоцитів, збільшення вмісту загального IgE, запуск уповільнених клітиноопосередкованих механізмів. У період без виражених

клінічних симптомів спостерігається активація Т-лімфоцитів, переважно за рахунок активації CD8⁺, CD16⁺, CD25⁺ та фагоцитів, і тенденція до орієнтації імунної відповіді за клітиноопосередкованим типом, що супроводжується пригніченням протизапальних функцій клітин крові. Це сприяє персистенції алергічного запалення у періоді ремісії та збільшує ризик розвитку частих та важких нападів астми.

Для дітей з БА, сенситизованих до алергенів тарганів, характерні вищі показники загального IgE як в періоді загострення, так і в періоді ремісії. Найбільші значення його рівнів спостерігались у дітей із ГЧ до алергенів чорного таргана (415 (244,2-481,6) МО/мл), найменші – із ізольованою сенситизацією до рудого таргана (156,8 (77,2-236,5) МО/мл) ($p < 0,05$). Таке ж співвідношення рівнів загального IgE зберігалось і в періоді ремісії. Це корелює з даними, представленими вище, відповідно до яких ГЧ до антигенів чорного таргана в більшій мірі, ніж до рудого, опосередкована IgE-залежними реакціями. Валідного зв'язку між рівнем ЕКП та загального IgE в жодній з груп виявлено не було. Отримані рівні специфічного IgE були зіставлені з рівнями загального (рис. 1).

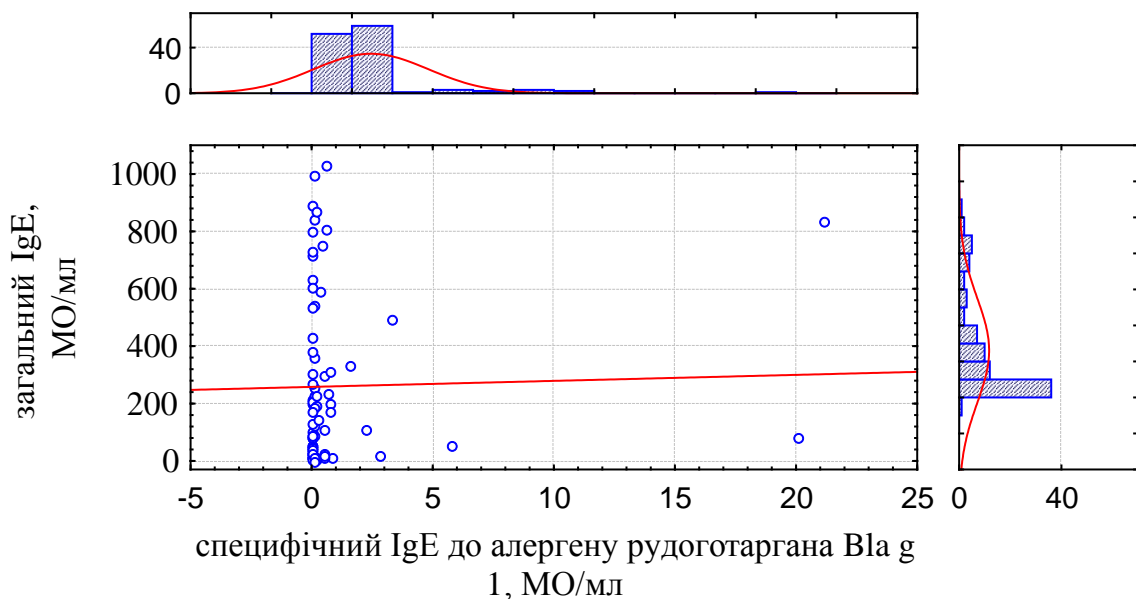


Рис. 1. Співвідношення рівнів загального IgE та IgE, специфічного до алергену рудого таргана, у дітей з БА в періоді ремісії.

Діти з високим вмістом специфічних антитіл мали високі рівні загального IgE. Ця тенденція зберігалась як у періоді загострення, так і ремісії. Аналіз співвідношення кількості IgE у крові пацієнтів із БА та наявності хітиназу у домашньому пилу дозволив виявити таку закономірність: чим більшою була концентрація хітиназу у ДП, тим більший рівень загального IgE в крові ($p < 0,05$).

Результати проведеного дослідження показали, що гіперчутливість до алергенів тарганів у дітей із БА широко розповсюджена, має різні механізми розвитку, а виявлені особливості її діагностики, імунологічних порушень та перебігу підкреслюють необхідність впровадження запропонованих методів діагностики, профілактики.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне обґрунтування та вирішення актуального завдання сучасної педіатрії стосовно удосконалення способів діагностики та профілактики бронхіальної астми у дітей з підвищеною чутливістю до алергенів рудого та чорного тарганів на підставі вивчення поширеності, умов виникнення, клінічних та лабораторних особливостей алергії до тарганів.

1. Гіперчутливість до алергенів тарганів виявлена у 80% дітей із бронхіальною астмою та 4,6% практично здорових дітей, жителів м.Запоріжжя. Контакт з тарганами більше ніж у 2 рази достовірно збільшує ризик розвитку сенситизації до їх алергенів. Наявність хітиназу у домашньому поросі збільшує ризик виявлення специфічних IgE до алергенів рудого таргана більше ніж у 2 рази і не впливає на рівень протикліщових специфічних антитіл.
2. В приміщеннях м.Запоріжжя найчастіше зустрічається рудий тарган (33,8%), у 10,8% - чорний, рідше - поєднання рудих тарганів з чорними (8,9%). Антигени тарганів мають перехресну реактивність з алергенами кліщів роду *Dermatophagoides* та дафній, хоча сила кореляційного зв'язку вказує на те, що кожен із них є самостійним екопатогеном.
3. У виявленні гіперчутливості до алергенів тарганів найбільшу діагностичну цінність має комбінація прик-тесту із внутрішньошкірною, патч-пробою з оцінюванням пізньої реакції прик- та внутрішньошкірного тесту, визначенням рівня специфічного IgE.
4. Бронхіальна астма у дітей з підвищеною чутливістю до тарганів має більш тяжкий персистуючий перебіг та у 87 % випадків поєднується із алергічним ринітом. Зміни в імунологічному статусі мають тенденцію до переважання антитілозумовлених механізмів в періоді загострення, збільшення кількості лімфоцитів за рахунок CD3⁺ та CD19⁺, загального IgE та орієнтації імунної відповіді за клітиноопосередкованим типом у періоді ремісії, збільшення вмісту CD8⁺, CD16⁺, CD25⁺ Т-лімфоцитів. При гіперчутливості до чорних тарганів рівень загального IgE підвищується до 415 (244,2-481,6) МО/мл, а при сенситизації до алергенів рудого таргана рівень ЕКП – до 32,5 (24,7-44) нг/мл.

5. Визначення рівня хітиназ та його моніторинг дозволяють відстежити ефективність загальноприйнятих заходів профілактики розвитку гіперчутливості до тарганів та загострень бронхіальної астми у дітей.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При зборі алергологічного анамнезу обов'язково з'ясовувати наявність інфекстації тарганами приміщень на момент огляду чи в минулому.
2. При проведенні алергологічного обстеження усім дітям, незалежно від наявності контакту з тарганами, до стандартної панелі діагностичних алергенів доцільно включити алергени рудого та чорного тарганів.
3. Шкірну діагностику гіперчутливості до алергенів тарганів доцільно починати з проведення прик- та патч-тестів. При негативному результаті прик-тесту, в якості уточнюючого, проводити внутрішньошкірне тестування. Остаточні прик- та внутрішньошкірні проби слід оцінювати через 24 години.
4. Рекомендується використовувати визначення хітиназ у пилу як маркер заселеності тарганами приміщень та фактор ризику розвитку і тяжчого перебігу бронхіальної астми. Динаміку рівня хітиназ слід використовувати для моніторингу ефективності елімінаційних заходів у приміщенні, застосування способів запобігання заселення приміщень тарганами.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Пахольчук О. П. Маловивчені аспекти алергічних захворювань у дітей / О. П. Пахольчук // Патологія. - 2009. - Т. 6, № 1. – С. 69-71.
2. Сенсibiliзація до алергенів тарганів помешкань в структурі алергічних захворювань у дітей / С. М. Недельська, Т. Г. Бессікало, О. П. Пахольчук, В. І. Мазур, О. Д. Кузнєцова // Галицький лікарський вісн. - 2007. - Т. 14, № 3. - С. 50-53. *(Автором самостійно проводився підбір літератури, її узагальнення, проводився відбір, обстеження хворих, аналізувався отриманий матеріал).*
3. Недельська С. М. Роль алергенів тарганів у формуванні та перебігу алергічних захворювань у дітей / С. М. Недельська, О. П. Пахольчук // Запорозж. мед. журн. - 2008. – № 5.- С. 38-40. *(Автором самостійно проведено аналіз літературних даних, підбір первинного матеріалу, статистична обробка результатів дослідження та аналіз даних, формулювання висновків).*

4. Недельська С. М. Алергія на тарганів: міф чи реальність? / С. М. Недельська, О. П. Пахольчук, Т. Г. Бессікало // Запоріж. мед. журн. - 2009. - № 5. - С. 40-42 (*Автором самостійно проводився підбір літератури, її узагальнення, аналіз літературного матеріалу, формулювання висновків*).
5. Пахольчук О. П. Аллергия к тараканам, распространенность, особенности клиники, диагностики / О. П. Пахольчук // Астма та алергія. - 2007. - №1-2. - С. 148-149.
6. Пахольчук О. П. Изучение повышенной чувствительности к аллергенам тараканов у детей с хроническими аллергическими заболеваниями / О. П. Пахольчук // Укр. наук.- мед. молодіжний журн. - 2007. - №3. - С. 179.
7. Пахольчук О. П. Імунологічні аспекти перебігу бронхіальної астми у дітей з гіперчутливістю до алергенів тарганів / О. П. Пахольчук // матеріали XIII Міжнар. мед. конгресу студентів та молодих вчених 27-29 квітня 2009 р., м. Тернопіль. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2009. - С. 116.
8. Пахольчук О. П. Нові підходи до діагностики алергії до тарганів у дітей з бронхіальною астмою / О. П. Пахольчук // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. - Запоріжжя, 2010. – Т. 28: матеріали Всеукр. наук.- практи. конф. з міжнар. участю «Сучасні аспекти медицини і фармації - 2010». - С. 53-54.
9. Недельская С. Н. Изучение повышенной чувствительности к тараканам у больных с аллергическими заболеваниями / С. Н. Недельская, О. П. Пахольчук // Тези VIII Всеукр. наук.-практи. конф. «Актуальні питання педіатрії», присвяч. пам'яті проф. В.М.Сидельникова, м.Харків. – Харків, 2006.- С. 63-64. (*Автором самостійно проведено аналіз літературних даних, підбір первинного матеріалу, аналіз отриманих даних, формулювання висновків*).
10. Недельська С. М. Значення тривалості контакту з алергенами на розвиток та перебіг алергічних захворювань / С. М. Недельська, О. П. Пахольчук // Астма та алергія. - 2009. - № 1-2: матеріали 3 нац. астма – конгресу України - С. 133. (*Автором самостійно проводився підбір літератури, її узагальнення, проводився відбір, обстеження хворих, аналізувався отриманий матеріал*).
11. Пат. на корисну модель №35327 Україна, МПК⁷ A01M 1/00. Пристрій для відлову тарганів / Недельська С. М., Пахольчук О. П. ; заявник і патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. - №u200805101 ; заявл. 21.04.08 ; опубл. 10.09.08, Бюл. №17. (*Автором самостійно проведено аналіз наукової та патентної літератури, оформлення заявки на винахід, впровадження його у практику*).
12. Пат. на корисну модель №51742 Україна, МПК⁷ G01N 33/00. Спосіб діагностики алергії до тарганів / Недельська С. М., Пахольчук О. П.,

Бессікало Т. Г. ; заявник і патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. - №u201002161 ; заявл. 26.02.10 ; опубл. 26.07.10, Бюл. №14. (*Автором самостійно проведено аналіз наукової та патентної літератури, оформлення заявки на винахід, впровадження його у практику*).

13. Пат. на корисну модель №51743 Україна, МПК⁷: G01N30/00. Спосіб визначення наявності алергенів тарганів у приміщенні / Недельська С. М., Беленічев І. Ф., Пахольчук О. П., Павлов С. В. ; заявник і патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. - №u201002164, заявл. 26.02.10 ; опубл. 26.07.10, Бюл. №14. (*Автором самостійно проведено аналіз наукової та патентної літератури, оформлення заявки на винахід, впровадження його у практику*).

АНОТАЦІЯ

Пахольчук О.П. Бронхіальна астма у дітей, спричинена ентомологічними чинниками (тарганами): епідеміологія, діагностика, профілактика. - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія. – Запорізький державний медичний університет МОЗ України. – Запоріжжя, 2010.

Дисертація присвячена удосконаленню способів діагностики та профілактики бронхіальної астми у дітей з гіперчутливістю до алергенів тарганів на підставі вивчення умов виникнення, поширеності, клінічних та лабораторних особливостей перебігу алергії до тарганів.

Встановлено поширеність гіперчутливості до алергенів тарганів, її місце у спектрі сенситизації дітей з БА, жителів м.Запоріжжя; фактори ризику та імунологічні особливості її формування. Вивчено ефективність різних методів діагностики. Виявлені фактори ризику несприятливого перебігу БА у дітей з алергією до тарганів. Продемонстровано переваги визначення рівня хітиназу у пилу, як маркеру наявності тарганів та їх алергенів, ефективності елімінаційних заходів. Проаналізовано особливості перебігу БА у різні періоди при наявності гіперчутливості до тарганів.

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, гіперчутливість, таргани, хітинази.

АННОТАЦІЯ

Пахольчук О.П. Бронхиальная астма у детей, вызванная энтомологическими факторами (тараканами): эпидемиология, диагностика, профилактика. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – педиатрия. – Запорожский государственный медицинский университет МОЗ Украины. – Запорожье, 2010.

Диссертация посвящена усовершенствованию способов диагностики и профилактики бронхиальной астмы у детей с повышенной чувствительностью к аллергенам рыжего и черного тараканов на основании изучения условий возникновения, распространенности, клинических и лабораторных особенностей течения аллергии к тараканам.

Выявлена распространенность гиперчувствительности к аллергенам тараканов у детей с бронхиальной астмой, жителей г.Запорожья, различными методами кожного тестирования, по уровню специфических антител в крови, ее место в структуре бытовой сенсибилизации. Проанализированы особенности повышенной чувствительности к пищевым, бытовым, грибковым и пыльцевым аллергенам у детей с гиперчувствительностью к аллергенам тараканам. Предложены дополнительные методы диагностики гиперчувствительности к аллергенам тараканов. Определена информативность общепринятых и дополнительных методов кожного тестирования в диагностике данного вида сенсибилизации, в сравнении с тестированием с аллергенами клещей домашней пыли. Проанализирована диагностическая информативность комбинаций методов диагностики аллергии к антигенам тараканам. Выявлены особенности механизмов развития реакций гиперчувствительности к аллергенам рыжих и черных тараканов у детей, страдающих бронхиальной астмой, обоснован дифференцированный подход к ее диагностике.

Установлена распространенность заселенности тараканами, хитиназ в пыли помещений, в которых проживают дети, жители г.Запорожья. Выявлены места, в которых дети чаще всего контактируют с тараканами. Продемонстрированы преимущества использования определения хитиназ в домашней пыли, как маркера заселенности помещений тараканами, наличия их аллергенов. Определены факторы риска формирования повышенной чувствительности к аллергенам тараканов у детей с бронхиальной астмой, роль заселенности помещений тараканами, наличия их аллергенов. Определено влияние контакта с тараканами и их аллергенами на развитие повышенной чувствительности к антигенам других видов. Установлено влияние заселенности тараканами помещений и наличия хитиназ в пыли на формирование и тяжесть аллергических заболеваний у детей. Определено влияние условий проживания детей, страдающих бронхиальной астмой, на развитие сенсибилизации к тараканам. Проанализирована эффективность общепринятых мероприятий по снижению количества аллергенов тараканов в домашней пыли.

Проанализированы клинико-лабораторные особенности бронхиальной астмы у детей с аллергией к рыжему и черному тараканам. Выявлены особенности анамнестических данных у пациентов при наличии гиперчувствительности к аллергенам тараканов. Выделены клинические особенности течения бронхиальной астмы у детей при наличии сенсибилизации к тараканам. Установлены особенности лейкоцитарной формулы, уровня эозинофильного катионного белка у пациентов с бронхиальной астмой и аллергией к тараканам. Выявлено особенности уровня эозинофильного катионного белка у детей с гиперчувствительностью к аллергенам рыжих и черных тараканов. Указаны тенденции в изменении показателей иммунограмм в разные периоды течения бронхиальной астмы у детей, при наличии гиперчувствительности к антигенам тараканов, произведено их сравнение с другими лабораторными показателями, результатами кожного тестирования разными методами. Рассмотрены особенности уровня общего иммуноглобулина класса Е, его соотношение с уровнем специфических антител класса Е к аллергену рыжего таракана Bla g 1 у детей, страдающих бронхиальной астмой. Выявлены особенности уровня общего иммуноглобулина Е у детей с гиперчувствительностью к аллергенам тараканов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, гиперчувствительность, тараканы, хитиназы.

ANNOTATION

Pakholchuk O.P. Bronchial asthma in children caused by entomological factors (cockroaches): epidemiology, diagnostic, prophylaxis. – The Manuscript.

The thesis is presented for the Scientific Degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.10 – pediatrics. - Zaporizhzhya state medical university Ministry of Public Health of Ukraine. – Zaporizhzhya, 2010.

The thesis is dedicated to optimization of the bronchial asthma diagnostic and prophylaxis in children with hypersensitivity to cockroaches by study of the spread, risk factors, clinical and laboratory features of the cockroach allergy.

The prevalence of hypersensitivity to the cockroaches, it's risk factors and features in children with bronchial asthma, Zaporizhzhya citizens, were determined. The effectiveness of different diagnostics methods was estimated. It was improved effectiveness of the use of the chitinases level in dust, as marker of infestation and cockroach allergens presence and elimination. The features of the bronchial asthma persistence in children with cockroach allergy were detected.

Key words: bronchial asthma, children, hypersensitivity, cockroaches, chitinases.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЗ	-алергічні захворювання
БА	-бронхіальна астма
в/ш	-внутрішньошкірна проба
ВШ	-відношення шансів
ГЧ	-гіперчутливість
ДІ	-довірчий інтервал
ДП	-домашній пил
ЕКП	-еозинофільний катіонний протеїн
РТ	-рудий тарган
ФЗД	-функція зовнішнього дихання
ЧТ	-чорний тарган
IgE	-сироватковий імуноглобулін Е

Підписано до друку 08.11.2010. Гарнітура Times New Roman.
Папір друкарський. Формат 60x84 1/16. Умовн. друк. арк. 0,8.
Наклад – 100 прим. Зам. № 4663
Надруковано з оригінал-макету в типографії
Запорізького державного медичного університету
м.Запоріжжя, пр.Маяковського, 26.

