

На правах рукописи

ПУГАЧЁВА
Оксана Васильевна

**КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БРОНХИАЛЬНОЙ
АСТМЫ У ДЕТЕЙ В СВЯЗИ С ВОЗРАСТНЫМИ ОСОБЕННОСТЯМИ
АТОПИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ**

14.00.09 – педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2002

Работа выполнена в Сибирском государственном медицинском университете

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Огородова Людмила Михайловна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Матковская Тамара Васильевна

кандидат медицинских наук

Басарева Наталья Ивановна

Ведущая организация Иркутский государственный медицинский университет
(г. Иркутск)

Защита состоится «_____» _____ 2002г. в _____ ч. на
заседании диссертационного совета Д 208.096.02 Сибирского
государственного медицинского университета по адресу: 634050, г. Томск,
Московский тракт, 2

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке
Сибирского государственного медицинского университета (634050, г. Томск,
пр. Ленина, 107)

Автореферат разослан «_____» _____ 2002г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

Тюкалова Л.И.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Важнейшей проблемой пульмонологии детского возраста является бронхиальная астма, которой принадлежит первенство по распространенности, тяжести, возможности инвалидизации и опасности для жизни (Чучалин А.Г., 1998; Геппе Н.А., 1999). На актуальность проблемы указывают также неуклонный рост заболеваемости астмой (Черняк А.В., 1997), сложность диагностики и мониторинга клинических симптомов заболевания у детей раннего возраста (Балаболкин И.И., 1998), недооценка проблем БА родителями ребенка и самим пациентом (Маколкин В.И. в соавт. 1996, Матвеева Л.А., 2002), сложности в использовании лекарственной терапии у маленьких детей, социальные аспекты БА. Распространенность БА среди детей в разных странах варьирует от 1,5 до 8-10 %. У половины детей симптомы развиваются к трехлетнему возрасту. Обструктивный синдром у детей раннего возраста не всегда свидетельствует о БА (Смоленов И.В., 2001). Так в последних исследованиях продемонстрировано, что часто детская астма может «исчезнуть», когда ребенок достигает взрослого возраста (Кондюрина Е.Г. в соавт., 2000), и, наоборот, у многих детей раннего возраста астма не диагностируется. Это связано с тем, что ранний возраст является препятствием для полноценного обследования, а значит своевременной диагностики заболевания, так как в этот период затруднены оценка функции внешнего дыхания и аллерготестирование. Момент постановки диагноза точно не определен и основан на динамической оценке и повторяемости симптомов, то есть растянут во времени. Трудности диагностики БА в этом возрасте приводят нередко к поздней диагностике и, как следствие, позднему началу терапии (Каганов С.Ю., 1998).

Сведения об исходах БА у детей, о возможности и частоте ее перехода в БА взрослых в настоящее время достаточно противоречивы. Неоднозначно оценивается влияние возраста к началу заболевания на исход БА. Наряду с этим, имеются данные, что эволюция БА различна в зависимости от возраста,

в котором она началась, и, возможно, от этиологического фактора (Holgate S.T., 1998). В настоящее время интенсивно обсуждается возможность длительного прогноза детской астмы (Маколкин В.И., 1996).

Большое внимание в последнее время уделяется цитокиновому воспалению, как основному механизму БА, в соответствии с современной концепцией болезни (Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», 1997; Резник И.Б., Ревякина В.А. с соавт., 2000). Вероятно, в основе возрастной гетерогенности клинических симптомов у детей - эволюция иммунного ответа и морфологических изменений в бронхах от острой эозинофильной инфильтрации у детей раннего возраста до ремоделирования у школьников. Структурная перестройка бронхиального дерева и, связанное с ним, уменьшение обратимости бронхообструкции, а также снижение чувствительности к антиастматической терапии опосредуются цитокиновым дисбалансом. Совокупность этих составляющих, возможно, и обуславливает эволюцию клинических проявлений при БА.

Таким образом, изменившаяся концепция БА несколько раскрывает базисные механизмы болезни. Но до настоящего времени полностью не изучен характер цитокинового взаимодействия, который, вероятно, может помочь в понимании возрастных особенностей клиники и прогноза БА у детей.

Цель исследования: установить возрастные особенности БА у детей путем оценки атопических и эозинофильных механизмов воспаления для повышения качества диагностики.

Задачи:

1. Представить клиническую эволюцию БА у детей путем сравнительной оценки течения болезни у детей раннего, дошкольного и школьного возраста.

2. Изучить особенности воспаления при БА у детей в разные возрастные периоды по следующим маркерам: содержание ИЛ-4, ИЛ-5, IgE в сыворотке крови, уровень бронхиальной гиперреактивности, количество эозинофилов в мазках-отпечатках со слизистой носа и в индуцированной мокроте.
3. Определить вклад иммунологического воспаления в возрастную эволюцию БА у детей путем изучения ассоциации параметров воспаления с клиническими признаками БА (тяжестью, продолжительностью болезни, возрастом начала заболевания) и выделить маркеры, характеризующие течение воспаления при БА у детей.
4. Проанализировать значение анамнестических, клинических и патогенетических факторов в механизмах развития БА у детей методом кластерного анализа.

Научная новизна. Уточнены возрастные особенности течения БА у детей в свете современной концепции болезни. Установлены факторы, реализующие обострение БА в разные возрастные периоды детства. Впервые представлена эволюция клинических характеристик БА во взаимосвязи с возрастными особенностями воспаления. Установлена стартовая роль ИЛ-5 в реализации эозинофильного воспаления. Показана возрастная зависимость в продукции цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-5. С помощью многомерной статистики проанализированы клинико-патогенетические факторы, осуществляющие наибольший вклад в возрастную эволюцию болезни. При этом наиболее значимым определен кластер атопии, включающий параметры IgE, ИЛ-5 и ИЛ-4. Установлено, что с увеличением продолжительности болезни содержание ИЛ-5 в сыворотке крови снижается, а ИЛ-4 – повышается.

В целом представлена концепция, раскрывающая вклад эволюции иммунологического воспаления в возрастные особенности БА у детей.

Практическая значимость работы. Получены новые данные относительно факторов риска развития БА, что может быть использовано при проведении вторичной профилактики заболевания.

Выделенные клинико-патогенетические факторы должны быть использованы для проведения вторичной профилактики и расширения возможностей прогноза БА.

Полученные знания относительно эволюции клинических симптомов БА в возрастном аспекте повышают точность диагностики болезни, что позволяет сократить сроки постановки диагноза и способствует проведению контроля за эффективностью назначенной терапии.

Внедрение результатов работы. Полученные результаты используются в работе аллергологического отделения областной детской больницы г. Томска и областного детского центра аллергологии и иммунологии при ОДБ г. Томска. Материалы проведенных исследований включены в программы обучения студентов 4-го, 5-го курсов педиатрического, лечебного и медико-биологического факультетов СГМУ.

Апробация. Основные результаты работы доложены и обсуждены на VII национальном конгрессе “Человек и лекарство” (Москва, 2000), на конференциях молодых ученых с международным участием (Томск, 2000 и 2001 гг.), на проблемной комиссии по педиатрии, на конференциях кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СГМУ (2000, 2001, 2002 гг.). По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 5 журнальных статей в центральной печати, 1 методическая рекомендация с грифом МЗ РФ, оформлено рационализаторское предложение № 904, на рассмотрении находится заявка на патентное изобретение, приоритет от 22.06.01 №200117575).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 12 научных работ в центральной и местной печати.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 118 страницах машинописного текста, иллюстрирована 28 таблицами, 11 рисунками, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, характеристики обследованных больных, результатов собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 50 отечественных и 124 иностранных источников и приложения.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Течение БА у детей имеет возрастные особенности, представленные совокупностью клинических и патогенетических характеристик болезни.
2. Развитие воспаления у детей, больных атопической БА, сопровождается неравнозначным участием маркеров атопии (ИЛ-4, IgE, кожные аллергопробы) и маркеров эозинофильного воспаления (ИЛ-5, эозинофилы мазков-отпечков носа и индуцированной мокроты) в различные возрастные периоды.

ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено обследование 80 детей в возрасте 1,7-16 лет, больных бронхиальной астмой, находившихся на лечении в аллергологическом отделении Областной детской больницы г.Томска в 1999-2001 гг. Среди обследованных преобладали мальчики – 54 чел. (68 %), девочек было –26 чел. (32 %), что характерно для атопической патологии в детском возрасте. Контрольную группу составили 33 практически здоровых ребенка того же возраста, проживающих в г.Томске, не страдающих БА, другими атопическими заболеваниями, гельминтозами. В работе использован общепринятый комплекс обследования больных БА, включающий метод анкетирования (изучение анамнеза), клиническое и аллергологическое обследование, функциональные и лабораторные методы исследования.

Диагноз “бронхиальная астма” устанавливался на основании критериев, приведенных в Национальной программе “Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика”, утвержденной МЗ РФ 19.11.97 г. Указанием № 6779.

Для оценки функции внешнего дыхания (ФВД) проводили анализ кривой поток-объем и показателей спирометрии. Исследование ФВД выполняли по стандартной методике на аппарате MASTER LAB PRO («Эрих Йегер», Германия). Степень реактивности дыхательных путей оценивали в метахолиновом тесте (PC20). Исследование реактивности дыхательных путей проводили посредством провокационного теста с метахолином при исходных значениях ОФВ1, превышающих 75 % от должных величин. Диапазон концентраций раствора составил 0,25-32,0 мг/мл. Тест проводили дозовым методом при помощи APS-системы с небулайзером DeVILBISS, результаты выражались как концентрация метахолина, вызывающая 20 % падение ОФВ1 (PC 20). Измерение пикового экспираторного потока (PEF) проводилось с помощью пикфлоуметра и оценивалось по общепринятым таблицам.

Для проведения скарификационных кожных и внутрикожных аллергопроб с бытовыми и эпидермальными аллергенами использовали наборы “Биомед” (г. Москва), прик-тесты с растительными аллергенами фирмы “Immuno Тек” (Испания).

Иммунологическое обследование включало оценку маркеров воспаления:

- концентрации ИЛ-4, ИЛ-5 (“Вектор-Бест”, г. Новосибирск; « Cytelisa», США) в сыворотке крови с помощью твердофазного иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов в соответствии с рекомендациями производителя;
- IgE («Veda-Lab», Франция) в сыворотке крови с помощью твердофазного иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов в соответствии с рекомендациями производителя;

- определение циркулирующих молекул адгезии (ICAM) (« Cytelisa», США) выполнено в сотрудничестве с японскими коллегами (Тадао Еномото, Медицинский центр Вакаяма, Департамент оториноларингологии) методом ИФА в соответствии с требованиями фирмы – производителя.

Количество эозинофилов исследовалось в мазках-отпечатках со слизистой носа по методике Л.А.Матвеевой (1993).

Индуцированная мокрота получена методом Pin в модификации И.О. Попова (Авдеев С.Н., 1998). Подсчет клеточных элементов в мазках проводился в камере Горяева, затем мазки окрашивались методом May-Grunwald-Giemsa, оценивался общий цитоз и проводился подсчет эозинофилов.

Статистическая обработка результатов производилась с помощью пакета прикладных программ “Statistika 5.0 for Windows”. Сравнение показателей осуществлялось по алгоритму однофакторного дисперсионного анализа по Краскелу-Уоллису, при помощи непараметрического теста Манна-Уитни, попарные сравнения по группам – по Шеффе. Оценка взаимодействий маркеров воспаления проводилась методом факторного анализа. Для анализа ассоциаций маркеров воспаления (IgE, ИЛ-4, ИЛ-5, эозинофилы в мазках – отпечатках со слизистой носа и индуцированной мокроты) с клиническими характеристиками заболевания был применен кластерный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для достижения цели настоящей работы обследованные больные были разделены на 3 возрастные группы: 1 группа (от 1 года до 3 лет) – 6 детей, 2 группа (от 3 лет 1 мес. до 7 лет) – 25 детей, 3 группа (от 7 лет 1 мес. до 16 лет) – 49 детей. Малочисленность первой возрастной группы объясняется редкой встречаемостью БА в группе детей до 3 лет, так как затруднена диагностика.

Средний возраст больных в 1 группе составил $2,05 \pm 0,28$ лет, во 2 группе – $5,03 \pm 0,25$ лет, в 3 группе – $10,76 \pm 0,32$ лет. У 36 детей (45%)

диагностирована БА средней степени тяжести, у 34 (43%) – легкой степени, у 10 (12%) – тяжелая. Длительность заболевания в среднем составила $4,33 \pm 0,34$ года. Более 5 лет до начала обследования болело 28 (32%) детей.

В табл. 1 отражены результаты оценки факторов риска возникновения бронхиальной астмы, на которые указали в анамнезе матери больных детей. В акушерском анамнезе осложненное течение беременности имело место у всех матерей больных детей. В 1 группе детей, больных БА, у 3 матерей наблюдались гестозы, у 4 чел. - профессиональные вредности, у 2 чел. - стрессовые ситуации, у 1 чел. – гипертония, у 5 чел. - анемия, у 1 чел. – нефропатия, у 4 чел. - гипоксия плода и угроза прерывания беременности - у 1 чел.

Во 2 группе обследованных детей 11 матерей во время беременности перенесли гестозы, 13 чел. имели профессиональные вредности, 9 чел. – стрессовые ситуации, 6 чел. – гипертонию, 19 чел. – анемию, 8 чел. – нефропатию, 11 чел. – гипоксию плода и 5 чел. – угрозу прерывания беременности.

В 3 группе больных у матерей во время беременности отмечалась следующая патология: у 9 чел. – гестозы, у 15 чел. – профессиональные вредности, у 13 чел. – стрессовые ситуации, у 8 чел. – гипертония, у 36 чел. – анемия, у 11 чел. – нефропатия, у 16 чел. – гипоксия плода и у 14 чел. – угроза прерывания беременности (табл.1).

Таким образом, в акушерском анамнезе осложненное течение беременности имело место у всех матерей. Однако, чем младше возраст, в котором манифестировали клинические симптомы БА, тем выше частота встречаемости факторов риска. Установлено, что наиболее часто в периоде беременности регистрировалась железодефицитная анемия.

Как видно из табл. 2 в периоде новорожденности у обследованных больных отмечались: внутриутробная гипотрофия - 4 чел. (66%) из 1 группы,

13 чел. (52 %) из 2-й группы и 16 чел. (33%) из 3-й группы. Признаки недоношенности разной степени зарегистрированы у 2 чел. (33%) 1-й группы, у 11 чел. (44%) из 2-й группы и у 15 чел. (30%) из 3-й группы.

Таблица 1

Факторы риска развития заболевания у детей, больных БА, в разных возрастных группах

| Возрастные группы Факторы риска | 1г.-3г. | 3г.1мес.- 7 л. | 7л.1мес. – 16л. |
|------------------------------------|---------|----------------|-----------------|
| Гестозы | 3 (50%) | 11 (44%) | 9 (18%) |
| Профессиональные вредности | 4 (66%) | 13 (52%) | 15 (30%) |
| Стрессовые ситуации | 2 (33%) | 9 (36%) | 13 (27%) |
| Гипертония | 1 | 6 (24%) | 8 (16%) |
| Анемия | 5 (83%) | 19 (76%) | 36 (73%) |
| Нефропатия | 1 | 8 (32%) | 11 (22%) |
| Гипоксия плода | 4 (66%) | 11 (44%) | 16 (33%) |
| Угроза прерывания беременности | 1 | 5 (20%) | 14 (29%) |

У 28 чел. (35%), имеющих в анамнезе внутриутробную гипоксию или признаки недоношенности разной степени, отмечалось начало развития БА до 3 лет. По мнению ряда исследователей, в развитии бронхиальной астмы у детей важная роль принадлежит перинатальной патологии (Балаболкин И.И., 1998; Федосеев Г.Б., 1992).

На естественном вскармливании до одного года жизни находились 45 детей (56,25%), из них 3 чел. (50%) из 1-й группы, 19 чел. (76%) из 2-й и 23 чел. (47%) из 3-й. На смешанном вскармливании находилось 12 детей (15%), из них 1 чел. из 1-й группы, 6 чел. (24%) из 2-й группы и 5 чел. (10%) из 3-й группы. На искусственном питании - 23 ребенка (28,75%), из них 2 чел. (33%) из 1-й группы и 21 чел. (43%) из 3-й группы (табл.2).

Таблица 2

Характеристика периода раннего возраста у детей, больных БА

| Возрастные группы Факторы риска | 1г.-3г. | 3г.1мес.- 7 л. | 7л.1мес. – 16л. |
|--|---------|----------------|-----------------|
| Внутриутробная гипотрофия | 4 (46%) | 13 (52%) | 16 (33%) |
| Признаки недоношенности разной степени | 2 (33%) | 11 (44%) | 15 (30%) |
| Естественное вскармливание | 3 (50%) | 16 (64%) | 23 (47%) |
| Искусственное вскармливание | 2 (33%) | 3 (12%) | 21 (43%) |
| Смешанное вскармливание | 1 | 6 (24%) | 5 (10%) |
| Атопический дерматит | 5 (83%) | 11 (44%) | 20 (41%) |

Атопический дерматит до одного года имели 36 (45%) больных (1 группа - 5 чел. (83%), 2 группа – 11 чел. (44%), 3 группа – 20 чел. (41%)),

причем у 10 человек 2-й и 3-й группы, в основном у мальчиков, кожные симптомы аллергии сохранялись и в старшем возрасте. Всегда у детей при сочетании БА и атопического дерматита первым клиническим проявлением атопии был кожный процесс, и в среднем, через 2,5 года возникали приступы удушья или кашель, как эквивалент типичного приступа БА.

Следовательно, у обследованных детей были зарегистрированы разнообразные факторы риска периода раннего возраста. Наиболее частым проявлением аллергии, предшествовавшим появлению БА был атопический дерматит, то есть проявления атопии предшествовали возникновению приступов удушья, что можно расценить как возрастную эволюцию системного атопического процесса. Выявлено, что развитие атопического дерматита у детей до 3 лет является высоким риском раннего развития БА.

В раннем детском возрасте (1-3 лет) клиническими симптомами БА были приступы кашля у 3 чел. (50%), 2 чел. (40 %) имели эпизоды персистирующего свистящего дыхания, 4 чел. (66%) - только типичные приступы экспираторного удушья. В последней группе клинические симптомы БА, развившиеся на фоне вирусной инфекции, зарегистрированы у 6 чел., что составило 100% (табл.3).

Во 2-й группе больных типичные приступы экспираторного удушья имели 24 чел. (96%), наряду с этим у 20 чел. (80%) наблюдался приступообразный кашель, эпизоды персистирующего свистящего дыхания отмечались у 23 чел. (92%), обострение БА на фоне респираторной инфекции диагностировалось у 6 чел. (24%). Наиболее частыми триггерами у детей, находящихся во 2-й группе, были нестабильная метеоситуация - 7 чел. (28%), физическая нагрузка - 12 чел. (48%), эмоциональный стресс - 16 чел. (64%).

В 3-й группе больных обострение БА в виде типичных приступов экспираторного удушья протекало у 47 чел. (95%), вместе с тем эпизоды персистирующего свистящего дыхания отмечались у 43 чел. (88%) и приступообразный кашель - у 22 чел. (45%). В этой группе больных обострение БА на фоне респираторной инфекции диагностировалось в 7

случаях (14%), при нестабильной метеоситуации - 18 (36%), при физической нагрузке - 16 (32%), при эмоциональном стрессе - 8 (16%) и при активном курении – 7 (14%). Только в этой группе при обострении БА зарегистрировано осложнение в виде подкожной эмфиземы у 1 чел. (табл.3).

В раннем возрасте выявлено 5 чел. с сенсibilизацией к пищевым аллергенам, 2 чел. - к бытовым и эпидермальным аллергенам. В возрасте от 3 до 7 лет зарегистрирована сенсibilизация к бытовым и эпидермальным аллергенам у 24 чел., а к пищевым - у 7 чел. В возрастной группе от 7 до 16 лет зарегистрировано 48 чел. с бытовой и эпидермальной сенсibilизацией и 2 чел. – с пищевой (Рис.1, 2). То есть, выявленные возрастные особенности сенсibilизации заключаются в значительном вкладе пищевой аллергии в развитие БА у детей в раннем возрасте (83%) и расширение спектра причинно-значимых аллергенов после 3 лет, когда более актуальной становится бытовая и эпидермальная сенсibilизация (97%).

Итак, клиническая характеристика БА имеет ряд возрастных особенностей. В ранней возрастной группе встречаются эквиваленты типичных приступов удушья в виде приступообразного кашля и эпизодов персистирующего свистящего дыхания. Триггером обострения БА в большинстве случаев является респираторная инфекция. Отмечается тяжесть течения приступов. Дети этой группы имеют большую отягощенность факторами риска развития БА в анамнезе по сравнению с двумя другими группами. В дошкольном возрасте БА чаще протекает в виде типичных приступов удушья, утрачивается актуальность респираторной инфекции как триггера обострения. В подростковой группе больных отмечается утяжеление течения обострений, развитие системных проявлений атопии и осложнений БА. Кроме этого, отмечаются возрастные особенности сенсibilизации, которые характеризуются значительным вкладом пищевой аллергии в развитие БА у детей раннего возраста (83%), и приоритетом бытовой и эпидермальной сенсibilизации в дошкольном и школьном возрасте.

Возрастные особенности клинических симптомов БА у обследованных детей

| Возрастные группы Клинические симптомы | 1г.-3г. | 3г.1мес.- 7 л. | 7л.1мес. – 16л. |
|--|----------|----------------|-----------------|
| Приступообразный кашель | 3 (50%) | 20 (80%) | 22 (45%) |
| Эпизоды персистирующего свистящего дыхания | 2 (33%) | 23 (42%) | 43 (88%) |
| Типичные приступы экспираторного удушья | 4 (66%) | 24 (96%) | 47 (95%) |
| Приступы на фоне вирусной инфекции | 6 (100%) | 6 (24%) | 7 (14%) |
| Приступы при нестабильной метеоситуации | 1 | 7 (28%) | 18 (36%) |
| Приступы при физической нагрузке | - | 12 (48%) | 16 (32%) |
| Приступы при эмоциональном стрессе | - | 16 (64%) | 8 (16%) |
| Приступы при активном курении | - | - | 7 (14%) |
| Осложнения | - | - | 1 |

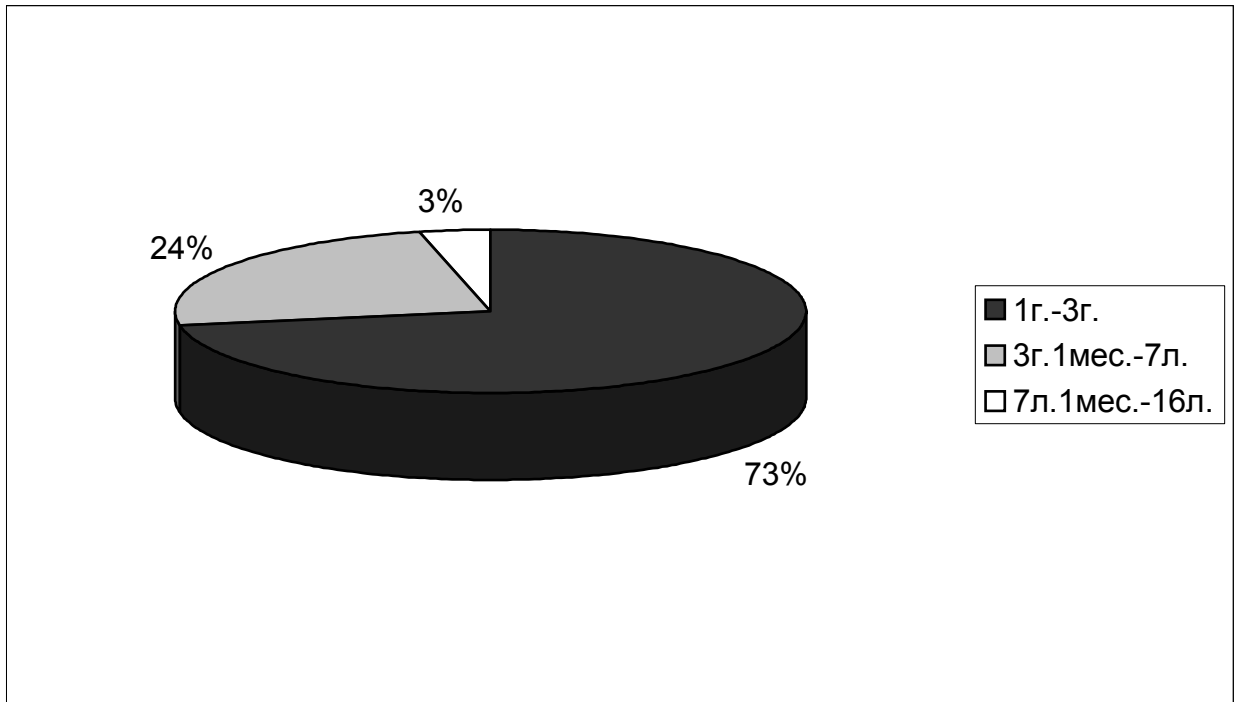


Рис.1. Распространенность пищевой сенсibilизации в зависимости от возраста у детей, больных БА

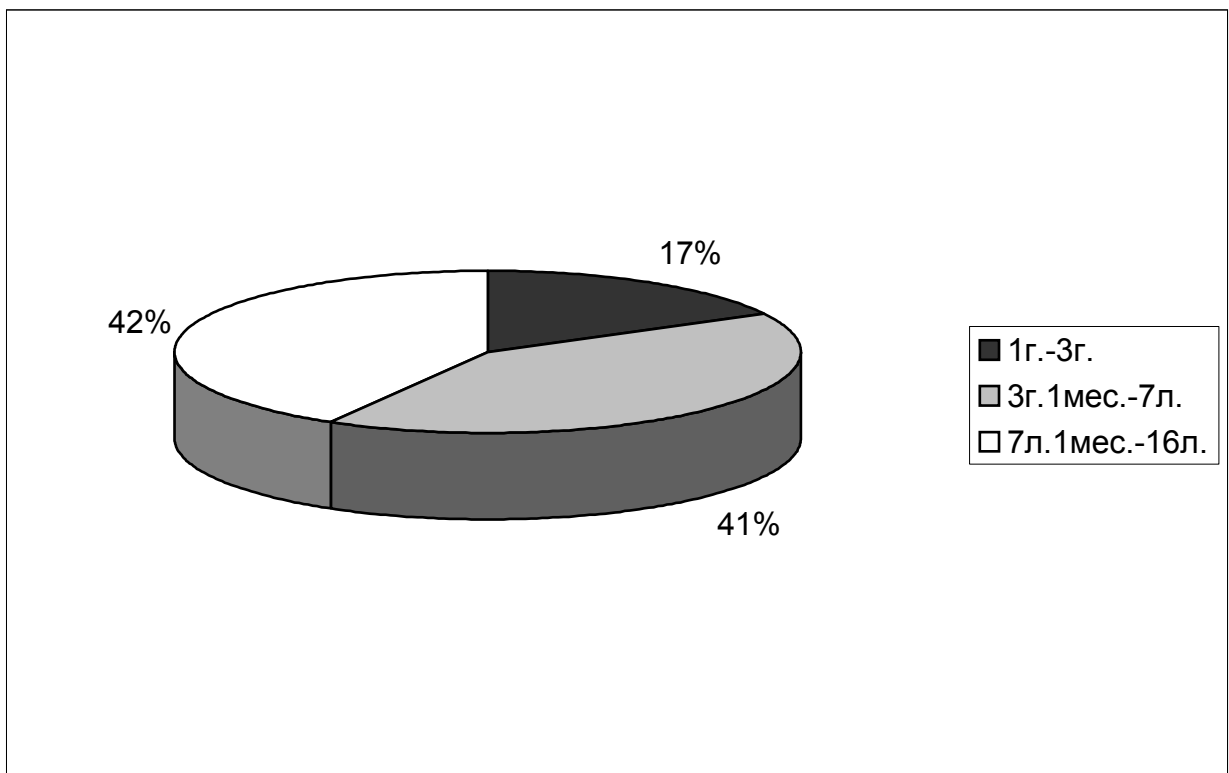


Рис.2. Распространенность бытовой и эпидермальной сенсibilизации в зависимости от возраста у больных БА

Регистрируется разный вклад триггеров в обострение БА в зависимости от возраста. Так, если в раннем возрасте основным триггером обострения является респираторная инфекция, то у детей дошкольного возраста приступы возникают при нестабильной метеоситуации, физической нагрузке, эмоциональных стрессах, а в подростковом возрасте присоединяется активное курение.

Нерегулярность базисной терапии можно объяснить тем, что у детей раннего возраста существует проблема подбора дозы препаратов и способов доставки, а в старшем возрасте - снижение оперативности.

Учитывая наличие возрастных особенностей клинической характеристики БА у детей, представляет интерес анализ вклада базисных механизмов аллергической реакции в возрастные особенности БА путем сопоставления ключевых параметров воспаления (ИЛ-4, ИЛ-5) с клиническими симптомами астмы в возрастном аспекте.

Наиболее низкий уровень ИЛ-4 был определен у детей раннего возраста и составил $57,00 \pm 27,73$ пг/мл, а наиболее высокий уровень ИЛ-4 - в группе от 7 лет 1 мес. до 16 лет - $186,69 \pm 47,18$ пг/мл, у детей-дошкольников уровень ИЛ-4 составил $91,96 \pm 43,54$ пг/мл. Таким образом, с возрастом отмечено повышение уровня ИЛ-4 (Рис.3).

В отличие от ИЛ-4, уровень ИЛ-5 претерпевает разнонаправленные сдвиги в онтогенезе: наиболее высокий уровень ИЛ-5 был зарегистрирован у детей самого раннего возраста (от 1 года до 3 лет) - $600,00 \pm 110,85$ пг/мл, в возрасте 3 лет 1 мес.-7 лет наблюдается максимально низкий уровень ИЛ-5 - $195,0 \pm 18,24$ пг/мл, а в возрасте - от 7 лет 1 мес. - до 16 лет возрастание до $318,82 \pm 24,85$ пг/мл (Рис.4). Следовательно, дети раннего возраста, имеющие уровень ИЛ-5 равным $600,00 \pm 110,85$ пг/мл, являются группой риска раннего развития БА.

При изучении маркеров воспаления (IgE, БГР, эозинофилы в мазках-отпечатках со слизистой носа и индуцированной мокроты) при БА у детей в разные возрастные периоды выявлено, что у больных БА самого раннего

возраста количество эозинофилов в мазках-отпечатках со слизистой носа составило $18,2 \pm 2,0$ % (уровень PC20 и количество эозинофилов индуцированной мокроты не определялись из-за возраста) (табл. 4,5).

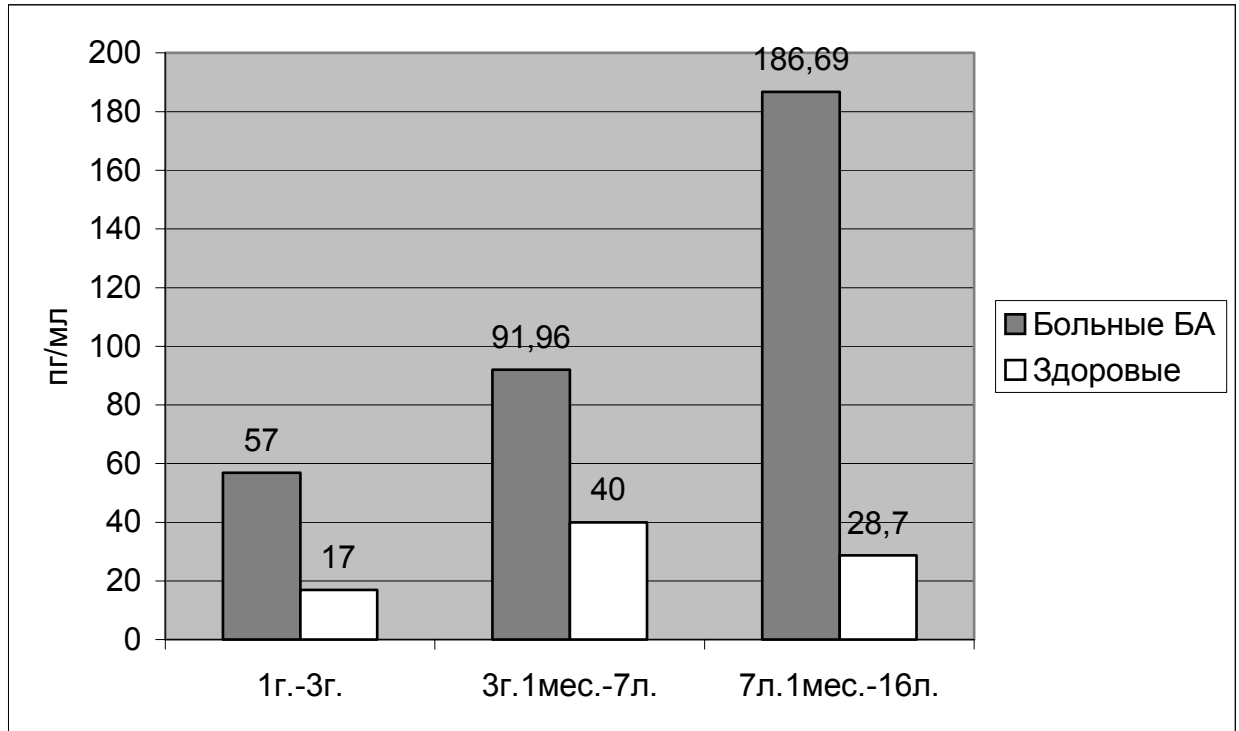


Рис.3. Возрастная характеристика содержания ИЛ-4 в сыворотке крови у детей, больных БА и здоровых

Примечание. $P > 0,05$ для всех групп

Итак, выявлена однонаправленная возрастная динамика содержания эозинофилов и уровня ИЛ-5. При сопоставлении этих показателей с клинической характеристикой болезни у детей в разные возрастные периоды выявлено, что с возрастом, при увеличении частоты типичных приступов, уровень маркеров эозинофильного воспаления снижается (Рис.5), а маркеров атопии, напротив, увеличивается.

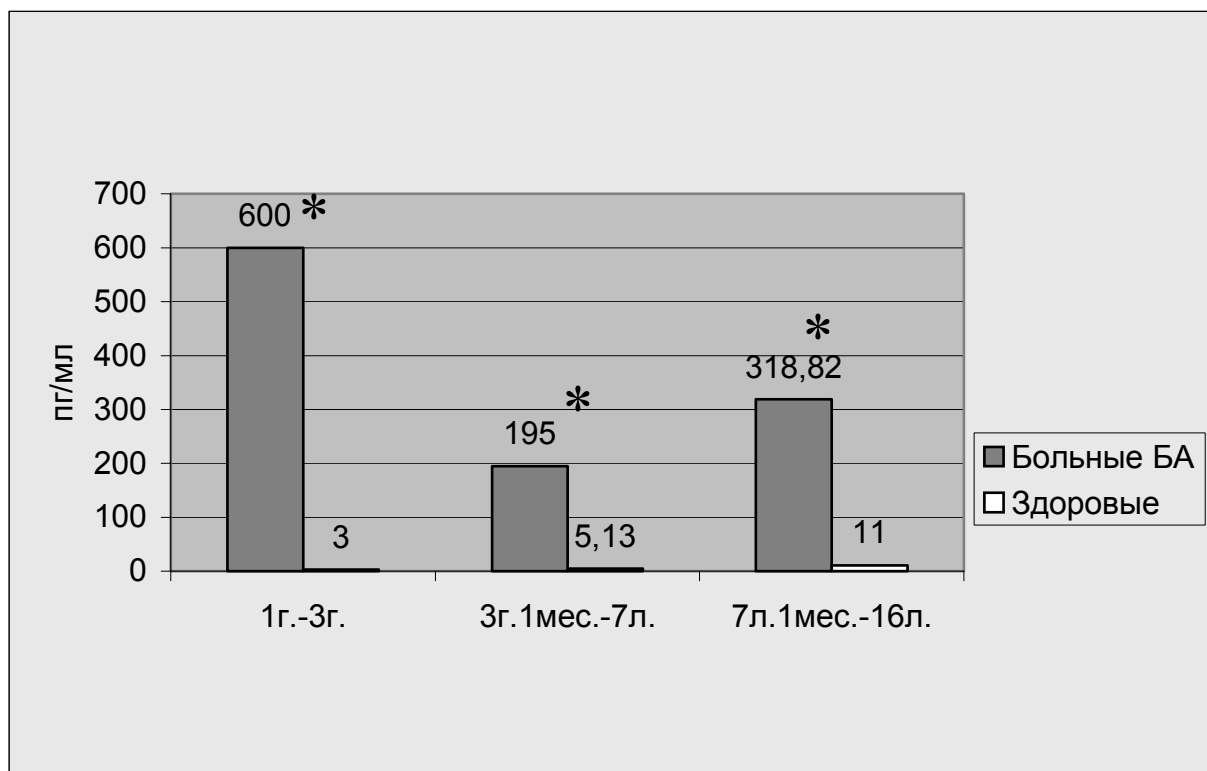


Рис.4. Возрастная характеристика содержания ИЛ-5 в сыворотке крови у детей, больных БА и здоровых

Примечание. * - $p < 0,05$ для 1-2 групп;
 - $p < 0,05$ для 1-3 групп;
 - $p < 0,05$ для 2-3 групп

Таблица 4

Сравнительная характеристика маркеров воспаления у детей, больных БА, в разных возрастных группах, $X \pm Se$

| Маркеры воспаления | Группы больных БА | | | P |
|--------------------------------------|-------------------|------------------|------------------|---|
| | 1 группа n=6 | 2 группа n=25 | 3 группа n=49 | |
| РС20, мг/мл | - | $4,7 \pm 0,7$ | $3,8 \pm 0,5$ | $P(2-3) > 0,05$ |
| Эозинофилы индуцированной мокроты, % | - | $13,6 \pm 1,1$ | $9,8 \pm 0,2$ | $P(2-3) > 0,05$ |
| Назальные эозинофилы, % | $18,2 \pm 2,0$ | $11,2 \pm 0,2$ | $9,6 \pm 0,3$ | $P(1-2) < 0,05$ $P(1-3) < 0,05$ $P(2-3) > 0,05$ |

Таблица 5

Содержание IgE у детей, больных бронхиальной астмой, в зависимости от возраста

| Показатель IgE | 1г.-3г. | 3г.1.мес-7лет | 7л.1мес.-16лет |
|-------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| IgE, МЕ/мл | 390,80±142,11 (n=6) | 402,69±61,92 (n=25) | 375,49±41,61 (n=49) |
| IgE выше нормы, % | 100 | 61,5 | 73,5 |

На следующем этапе работы был проведен многомерный факторный анализ возрастной динамики атопического воспаления в сопоставлении с клиническими симптомами (системной атопией, выраженностью поливалентной сенсibilизации и количеством типичных приступов удушья). Обнаружено, что у детей, больных БА, с возрастом происходит повышение

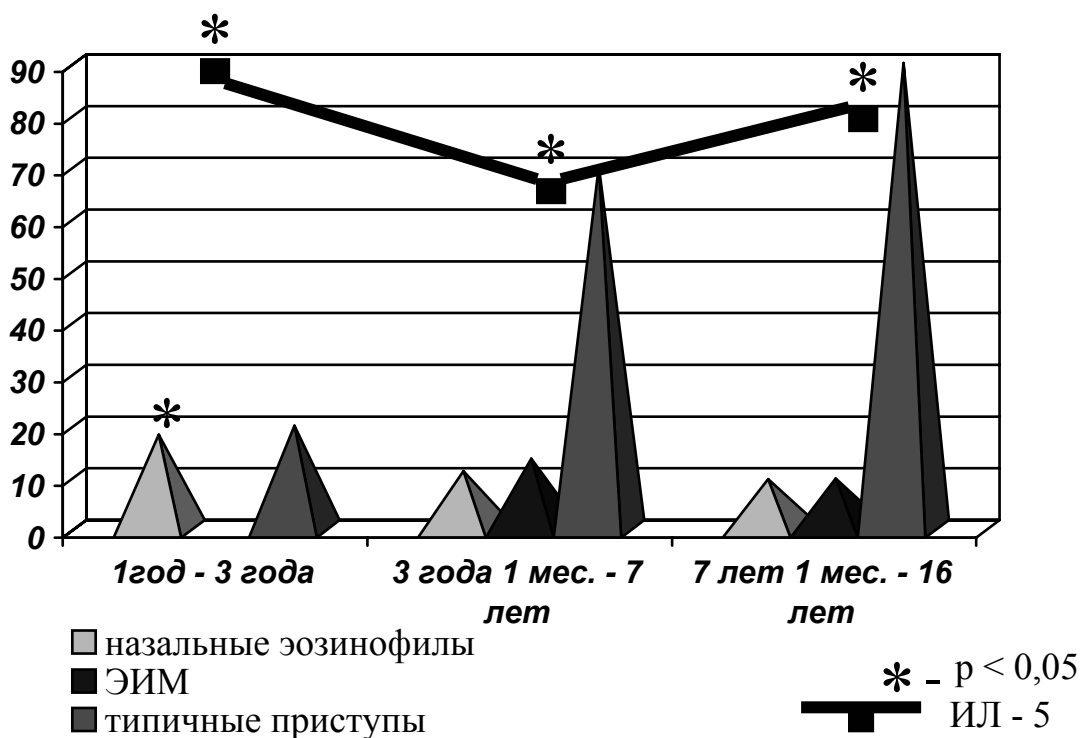


Рис. 5. Клинико-возрастные особенности эозинофильного воспаления

содержания в сыворотке крови ИЛ-4 и IgE , и эти сдвиги имеют однонаправленную динамику с клиническими проявлениями болезни: учащением типичных приступов удушья, появлением признаков системной атопии и увеличением валентности сенсибилизации.

Для совокупного изучения патогенетически важных для БА признаков использован факторный анализ методом главных компонент (ГК). При факторном анализе выборки были выделены три ГК. В первую вошли показатели ЭН в периоде ремиссии и обострения (рис.6). Это означает, что эта группа представлена фактором «эозинофильного воспаления», причиной чего, возможно, является наличие у большинства обследованных детей, наряду с БА, аллергического ринита.

Структура второй компоненты включает в себя ряд патогенетических маркеров, таких как БГР, ЭМ в период ремиссии и ЭМ в период обострения, и представляет «фактор эозинофильно-зависимой гиперреактивности бронхов». Клиническая группа пациентов, описанная второй ГК, выделена в двухмерном пространстве векторов, причем вектор II сформирован на

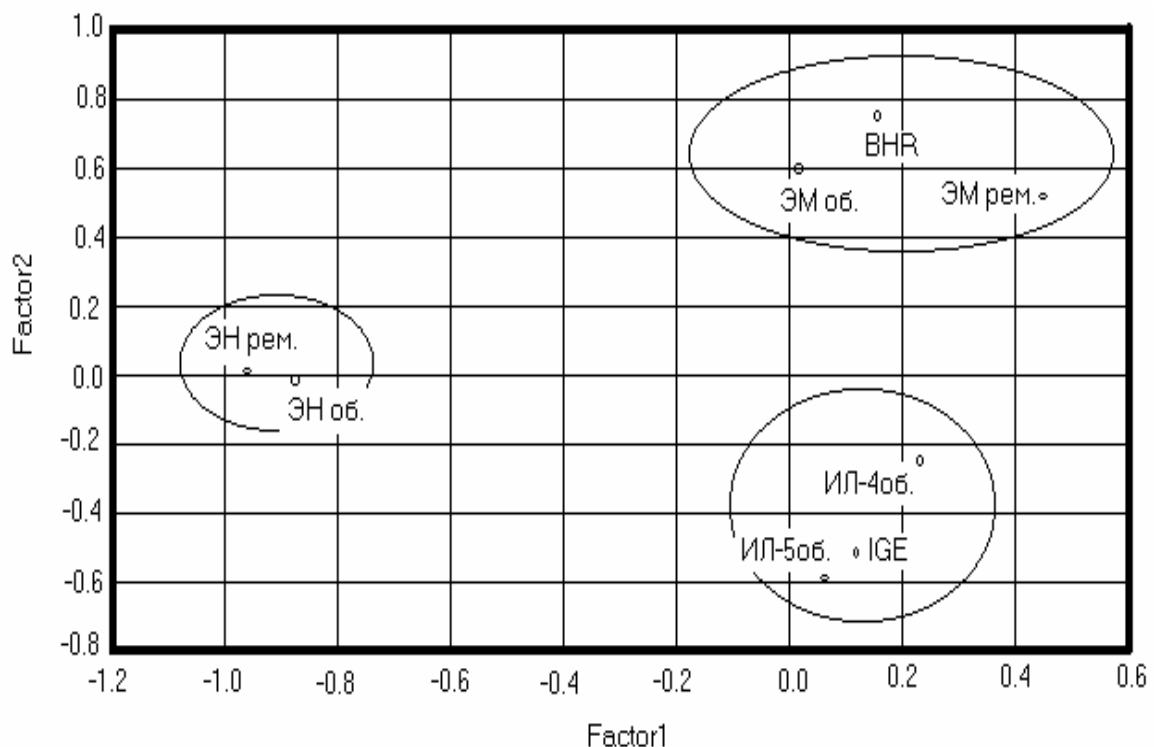


Рис.6. Размещение признаков в пространстве трёх главных компонент

основании совокупности следующих патогенетических характеристик: ИЛ-4, БГР, ЭМоб., ЭМрем., IgE. Таким образом, статистический анализ исследуемых показателей свидетельствует, что фактор «эозинофильно-зависимой гиперреактивности бронхов» ассоциирован с атопической конституцией пациентов, что указывает на патогенетическую взаимосвязь атопии, эозинофильного воспаления и БГР при БА у детей.

Содержательная интерпретация третьей компоненты, полученной в данном исследовании, может быть основана на включении в нее высоких и близких значений IgE, а также ИЛ-5 и ИЛ-4 в периоде обострения и может именоваться как «фактор атопии». Следует отметить также, что ИЛ-4 и ИЛ-5 влияют на этот фактор совместно. Это совпадает с полученными ранее данными.

Для анализа ассоциаций полученных количественных характеристик с качественными клиническими характеристиками (стаж болезни, возраст начала заболевания, тяжесть БА, вид и валентность сенсibilизации) был применен другой метод статистического анализа – кластерный.

Как видно на рис.7, показатель IgE дифференцируется от всех представленных в данной статистике факторов. Первоначально выявлен основной кластер (пласт), где IgE изолирован от других, вошедших в анализ показателей. Вероятно, на вариабельность IgE влияют не только показатели атопического воспаления, но в большей степени какие-то другие факторы (генетические или внешнесредовые).

При рассмотрении структуры изученных признаков относительно фактора IgE установлено, что ИЛ-4 и ИЛ-5 имеют общий кластер, что свидетельствует о наличии более тесной функциональной связи между данными цитокинами, чем каждого из них с IgE. При этом IgE связан с ИЛ-5 опосредованно через показатель ИЛ-4 в фазу обострения. При изучении структуры кластеров относительно цитокинов установлено, что ИЛ-4 не имеет прямой связи с эозинофилами, а лишь посредством ИЛ-5. Интересен

тот факт, что уровень эозинофилов в мазках-отпечатках со слизистой носа и индуцированной мокроте ассоциированы с возрастом начала заболевания и стажем болезни.

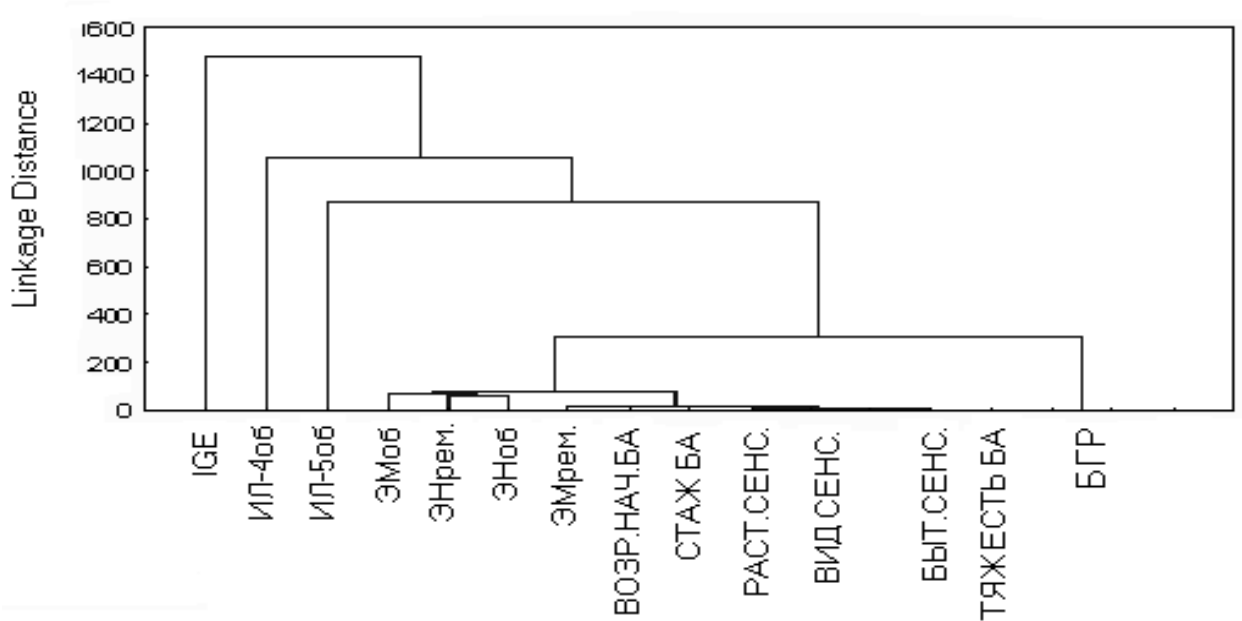


Рис.7. Структура кластеров, включающих маркеры эозинофильного воспаления и некоторые клинические характеристики БА

Результаты анализа свидетельствуют, что у детей, имеющих более раннее начало заболевания, а значит больший стаж болезни, обнаружено достоверно большее количество эозинофилов в индуцированной мокроте и мазках-отпечатках из носа, по сравнению с детьми, у которых симптомы БА появились в более старшем возрасте ($p < 0,05$).

Резюме. Таким образом, при изучении ассоциации цитокинов и их дериватов в реализации воспаления при БА выявлено, что эозинофильное и atopическое воспаление взаимосвязаны в процессе течения БА, а клиническая характеристика БА у детей ассоциирована с особенностями воспаления респираторного тракта. Полученные данные позволяют расширить знания о возрастных клинических особенностях БА, о патогенетической роли ИЛ-4- и ИЛ-5-зависимого воспаления при atopической БА у детей. Показано, что ИЛ-4 и ИЛ-5 патогенетически ассоциированы с возрастными особенностями БА. Об этом свидетельствует

то, что эозинофильное воспаление находится в противофазе с клиническими симптомами БА в возрастной динамике болезни, в отличие от маркеров атопического воспаления. Вероятно, ИЛ-5 играет важную роль в манифестации симптомов аллергии и бронхиальной астмы, а ИЛ-4 – в манифестации типичной БА. Данное заключение подтверждает также преимущественно атопическую природу астмы у детей. Полученные новые данные могут помочь в формировании новых подходов к диагностике, вторичной профилактике и прогнозу БА у детей.

ВЫВОДЫ:

1. Течение бронхиальной астмы имеет клинические особенности в различных возрастных группах. В раннем возрасте эквивалентом типичных приступов экспираторного удушья являются приступообразный кашель и эпизоды персистирующего свистящего дыхания. Обострения чаще возникают на фоне респираторной инфекции. Важное значение имеет пищевая сенсibilизация. У больных младшего дошкольного и школьного возраста бронхиальная астма характеризуется типичными приступами экспираторного удушья. В группе школьного возраста увеличивается роль триггерных факторов (метеоситуация, эмоциональный стресс, физическая нагрузка и курение) в развитии бронхиальной астмы, повышается риск жизнеугрожающих обострений и осложнений.
2. Возрастная клиническая характеристика бронхиальной астмы ассоциирована с особенностями воспаления. Первым механизмом, ответственным за астматическое воспаление, является ИЛ-5-зависимая эозинофильная инфильтрация слизистой дыхательных путей.
3. С возрастом ведущая роль в патогенезе бронхиальной астмы переходит

к ИЛ-4-зависимым механизмам. У детей, больных бронхиальной астмой, во всех возрастных группах содержание IgE в сыворотке крови выше возрастной нормы, причем наиболее высокие показатели зарегистрированы у детей школьного возраста.

4. Уровень бронхиальной гиперреактивности с возрастом увеличивается, что ведет к повышению риска угрожающих жизни обострений и осложнений у подростков.
5. С помощью методов многомерной статистики выявлено три ведущих фактора, определяющих возрастные клинические особенности бронхиальной астмы: фактор «эозинофильного воспаления» (включающий назальные эозинофилы), фактор «эозинофильно-зависимой гиперреактивности бронхов» (включающий эозинофилы индуцированной мокроты, БГР), фактор «атопии» (включающий ИЛ-4, ИЛ-5, IgE).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В раннем возрасте у детей, имеющих в анамнезе повторные симптомы приступообразного кашля и эпизоды персистирующего свистящего дыхания, возникающих на фоне респираторной инфекции, пищевую сенсibilизацию, проявления атопического дерматита с целью своевременной диагностики бронхиальной астмы рекомендуется определять ИЛ-5 в сыворотке крови, количество назальных эозинофилов. При уровне ИЛ-5 выше 489,15 пг/мл, количестве эозинофилов в мазках-отпечатках со слизистой носа выше 16,2% правомочен диагноз бронхиальной астмы и оправдано назначение базисной терапии, рекомендованной в программе GINA (2001).
2. У детей дошкольного возраста при наличии повторных типичных приступов экспираторного удушья с целью диагностики обострения

бронхиальной астмы рекомендуется определять уровень ИЛ-4 в сыворотке крови. Содержание ИЛ-4 в сыворотке крови выше 48,42 пг/мл может быть использовано как дополнительный критерий диагностики бронхиальной астмы в данной возрастной группе.

3. Уровень ИЛ-4 в сыворотке крови может быть использован в качестве дополнительного маркера диагностики обострения атопической бронхиальной астмы, с целью своевременного назначения противоастматической терапии и профилактики жизнеугрожающих состояний и осложнений обострения бронхиальной астмы. Диагностическим является уровень выше 139,5 пг/мл.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Экология жилья и бронхиальная астма у детей // Региональные проблемы экологии и природопользования. Томск, 1999.-С.112.-соавт.: Петровская Ю.А., Петровский Ф.И., Кулманакова И.М., Деев И.А.
2. Влияние пассивного курения на некоторые показатели атопического воспаления // Региональные проблемы экологии и природопользования. Томск, 1999.-С.115.-соавт.: Кулманакова И.М., Петровский Ф.И., Петровская Ю.А., Деев И.А.
3. Огородова Л.М., Кобякова О.С., Фрейдин М.Б., Пугачева О.В., Салюкова О.А. Роль интерлейкина – 5 в патогенезе бронхиальной астмы // Аллергология.- 1999.- №4.- С.32-36.
4. Анализ атопической конституции и наследуемости общего уровня сывороточного IgE в семьях бронхиальной астмой // Генетика человека и патология., выпуск 5.- Томск, 2000.-С.261-263.-соавт.: Камалтынова Е.М., Огородова Л.М., Петровская Ю.А., Салюкова О.А., Фрейдин М.Б., Кулманакова И.М.
5. Клинико-генеалогический анализ в семьях, больных бронхиальной астмой // Генетика человека и патология., выпуск 5.- Томск, 2000.-

- С.341-343.-соавт.: Огородова Л.М., Камалтынова Е.М., Салюкова О.А., Петровский Ф.И., Петровская Ю.А., Кулманкова И.М., Евдокимова Т.А.
6. Астма-школа – как эффективный метод реабилитации детей, больных бронхиальной астмой // Паллиативная медицина и реабилитация в здравоохранении. Анталия, 2000.-С.28–соавт.: Кулманкова И.М., Петровская Ю.А., Огородова Л.М.
 7. Астма-школа и оптимизация лечения детей, больных бронхиальной астмой // Общественное здоровье и организация медицинской помощи на рубеже веков. - Томск, 2000.-С.137.-соавт.: Огородова Л.М., Шмидгаль В.М., Камалтынова Е.М., Кулманкова И.М., Петровская Ю.А.
 8. Распределение уровня ICAM в семьях детей, больных бронхиальной астмой // 10 национальный конгресс по болезням органов дыхания.- С.-Петербург, 2000.- С.447.- соавт.: Огородова Л.М., Камалтынова Е.М.
 9. Зависимость уровня ИЛ-4 от характера сенсibilизации у детей с бронхиальной астмой // Второй конгресс молодых ученых и специалистов «Науки о человеке».-Томск, 2001.-С.136.-соавт.: Кулманакова И.М.
 10. Клинико-генетический анализ изменчивости уровня интерлейкина-5 у больных бронхиальной астмой // Бюл. exper. биол.-2001.- Приложение 1.-С.66-68.-соавт.: Петровский Ф.И., Огородова Л.М., Кобякова О.С., Фрейдин М.Б., Геренг Е.А., Дубаков А.В., Кулманакова И.М.
 11. Оценка наследуемости ICAM-1 в семьях детей, больных бронхиальной астмой // II Конференция молодых ученых России с международным участием «Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины».-Москва, 2001.- С.117.- соавт.: Камалтынова Е.М., Кулманакова И.М.
 12. Сальников В.А., Абазова Ф.И., Огородова Л.М., Камалтынова Е.М.,

Ленская Л.Г. Результаты реализации программы по борьбе с бронхиальной астмой в Томской области // Детская больница.- 2001.- №4(6).- С.48-49.

РАЦИОНАЛИЗАТОРСКОЕ ПРЕДЛОЖЕНИЕ №904 от 11.10.2001
«Способ реабилитации больных атопическим дерматитом» (Соавт. Огородова Л.М., Камалтынова Е.М.).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БА – бронхиальная астма

БГР – гиперреактивность бронхов

ГК – главная компонента

ИЛ – интерлейкины

КАП – кожные аллергопробы

мес. - месяц

ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду

рис. – рисунок

табл. - таблица

ФВД – функция внешнего дыхания

чел. – человек

ЭМ – эозинофилы индуцированной мокроты

ЭМоб. – эозинофилы индуцированной мокроты в период обострения

ЭМрем. – эозинофилы индуцированной мокроты в период ремиссии

ЭН. – назальные эозинофилы

ЭНоб. – назальные эозинофилы в период обострения

ЭНрем. – назальные эозинофилы в ремиссию

ICAM-1 – молекула межклеточной адгезии

Ig – иммуноглобулины