

На правах рукописи

ГОЛИКОВА ЕЛЕНА ВЛАДИМИРОВНА

**ВОЗМОЖНОСТИ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ
С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В УСЛОВИЯХ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ДЕТСКОГО УЧРЕЖДЕНИЯ**

14.00.09 – педиатрия

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Томск – 2007 г

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный руководитель

д-р мед. наук, профессор **Кондратьева Елена Ивановна**

Официальные оппоненты:

д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава **Климов Владимир Васильевич**

канд. мед. наук, научный сотрудник детского отделения ФГУ ТНИИКиФ Росздрава **Мишкова Светлана Евгеньевна**

Ведущая организация: ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава

Защита состоится « » _____ 2007 г. в ____ ч. на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при Сибирском государственном медицинском университете 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 « ____ » _____ 2007г.

Ученый секретарь

диссертационного совета



Тюкалова Л.И.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Являясь одним из наиболее распространенных аллергических заболеваний у детей, бронхиальная астма (БА) нередко протекает с частыми и тяжелыми обострениями, приводя к снижению качества жизни, социальной дезадаптации и представляет серьезную медико-социальную проблему [Баранов А.А., 2006; Каганов С.Ю., 1999; Чучалин А.Г., 2002].

Известно, что БА характеризуется ярко выраженными сезонными и суточными проявлениями клинической картины заболевания [Азизов Ю.Д., 1996; Оранский И.Е., 2001]. В ряде классических работ, посвященных изучению биоритмов, описан так называемый сезонный десинхроноз, проявляющийся изменением и рассогласованием биоритмов самых различных функций организма в «переходные» фазы годового цикла [Дергачева Т.И., 1999; Труфакин В.А., Шурлыгина А.В., 1999]. Сезонные изменения иммунного и гормонального статусов у детей с круглогодичной БА не изучены. С учетом имеющихся в литературе данных об изменении назальной проходимости в течение суток [Кухтинова Н.В., 1998] представляет интерес изучение сезонных изменений состояния слизистой оболочки полости носа.

Изучение биоритмологических аспектов БА у детей является актуальным с позиций определения оптимальных сроков, длительности и объема реабилитационных мероприятий.

По литературным данным у 70-90% детей обострения БА ассоциированы с вирусно-бактериальной инфекцией [Караулов А.В., 2004; Намазова Л.С., 2004; Friedlander S., 2005; Gern J., 1999]. Наиболее значимо влияние респираторных инфекций на течение БА в дошкольном возрасте. Незрелость иммунитета, инертность специфических иммунных реакций из-за отсутствия «иммунологического опыта» предрасполагает к частым острым респираторным заболеваниям (ОРЗ) и связанным с ними обострениям БА [Коровина Н.А., 2004; Gern J.E., Busse W. 2000]. В этой связи профилактика ОРЗ у данного контингента детей особенно актуальна.

В настоящее время идет активный поиск медикаментозных и немедикаментозных средств и природных факторов, направленных на стимуляцию защитных реакций организма, способствующих повышению эффективности базисной терапии и уменьшению медикаментозной нагрузки [Басарева Н.И., 1999; Рагозин О.Н., 2003; Червинская А.В. 1998]. Переносимость и эффективность их использования у детей дошкольного возраста с БА остаются малоизученными и требуют дальнейших исследований.

Цель исследования: на основе комплексной оценки сезонных вариаций окологодовых (циркааннуальных) ритмов у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой разработать комплексы медикаментозной и немедикаментозной профилактики острых респираторных заболеваний в условиях специализированного детского учреждения.

Задачи исследования

1. Исследовать сезонные вариации циркааннуальных ритмов иммунологических и гормональных показателей у здоровых детей дошкольного возраста.
2. Изучить сезонные вариации циркааннуальных ритмов иммунологических и гормональных показателей у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой.
3. Проанализировать эффективность и переносимость неспецифической профилактики острых респираторных заболеваний препаратом Анаферон детский у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой с учетом особенностей биоритмов иммунного и гормонального статусов.
4. Оценить переносимость и эффективность вакцины Гриппол как средства специфической профилактики гриппа и острых респираторных заболеваний у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой с учетом биоритмологических особенностей.
5. Разработать комплексы лечебной физической культуры (ЛФК) и дыхательной гимнастики и оценить их эффективность в профилактике острых респираторных заболеваний у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой.

Научная новизна исследования

Впервые выявлены сезонные изменения морфо-функционального состояния слизистой оболочки полости носа и закономерности сезонных изменения некоторых иммунологических показателей у здоровых детей дошкольного возраста. Показано наличие десинхроноза по большинству показателей у детей с БА. С учетом особенностей биоритмов определены оптимальные сроки, длительность и объем реабилитационных мероприятий с использованием средств специфической (вакцина Гриппол) и неспецифической (препарат Анаферон детский) профилактики ОРЗ у данного контингента детей. Впервые описано цитопротективное действие препарата Анаферон детский на слизистую оболочку полости носа и получены новые данные о его клинической эффективности и переносимости у детей дошкольного возраста с БА. Получены новые сведения о цитопротективном воздействии вакцины Гриппол на слизистую оболочку полости носа и регуляторном воздействии на цитокиновый профиль. Разработанные комплексы ЛФК и дыхательной гимнастики (новая медицинская технология «Лечебная физкультура и дыхательная гимнастика во вторичной профилактике заболеваний органов дыхания у детей» №ФС-2006/044 от 10.04.2006) являются адаптированными для выполнения детьми дошкольного возраста. Преимуществами разработанных комплексов перед большинством из представленных в литературе является включение в них не только дыхательных, но и общеразвивающих, релаксационных упражнений, элементов массажа, вербальное сопровождение, игровая форма освоения упражнений с учетом особенностей физического и нервно-психического развития дошкольников.

Практическая значимость работы

Изучение сезонных колебаний цитокинового и гормонального профилей выявило напряжение адаптационных механизмов у детей дошкольного возраста с БА с октября по апрель, что требует назначения в этот период профилактических мероприятий. Целесообразным является проведение 2-х курсов профилактики Анафероном детским с сентября по ноябрь и с января по март, вакцинация Грипполом рекомендована в предэпидемический сезон.

Разработана новая медицинская технология «Лечебная физкультура и дыхательная гимнастика во вторичной профилактике заболеваний органов дыхания у детей» №ФС-2006/044 от 10.04.2006 и показана ее эффективность в профилактике ОРЗ у детей дошкольного возраста с БА. С учетом десинхроноза у детей с БА рекомендованы регулярные занятия ЛФК в течение всего года.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Нормальная ритмологическая организация иммунной системы у здоровых детей ЗАТО Северск характеризуется сходством характеристик ритма IgE и эозинофилов, IL-1 β и IL-4 при стабильном их содержании в течение года, а также выраженными сезонными изменениями состояния слизистой оболочки полости носа. При бронхиальной астме легкой и средней степени тяжести имеет место нарушение ритмологической организации иммунной и эндокринной систем и развитие десинхроноза.
2. Назначение препарата Анаферон детский и вакцины Гриппол детям с бронхиальной астмой с учетом их биоритмологических особенностей уменьшает кратность острых респираторных заболеваний и эпизодов обострений бронхиальной астмы, оказывает положительное воздействие на состояние слизистой оболочки полости носа и цитокиновый профиль, уменьшает проявления десинхроноза.
3. Регулярные занятия лечебной физической культурой и дыхательной гимнастикой по разработанной медицинской технологии повышают адаптационные механизмы, улучшают показатели физического развития, позитивно влияют на течение бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены на I и II Научно-практических конференциях, посвященная памяти А.Ф. Родина (Северск, 2005, 2006), VI Конгрессе молодых ученых и специалистов «Науки о человеке» (Томск, 2005), V Межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых-педиатров «Здоровье детей – наше будущее» (Томск, 2005), II Научно-практической конференции «Актуальные проблемы неинфекционных заболеваний химической и физической этиологии – экологическая педиатрия», (Москва, 2005), XII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2005), X Съезде педиатров России (Москва, 2005), Региональной конференции «Актуальные проблемы фармакотерапии с позиции доказательной медицины» (Томск, 2006), Научно-практической конференции педиатров России «Фармакотерапия в педиатрии» (Москва, 2006), III

Международном конгрессе «Восстановительная медицина и реабилитация» (Москва, 2006), Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 150-летию В.С. Пирусского (Томск, 2007).

По материалам диссертации опубликовано 15 научных работ (из них 1 в журнале, рекомендованном ВАК РФ), зарегистрирована новая медицинская технология, получен патент на изобретение.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 184 страницах, иллюстрирована 22 рисунками и 35 таблицами, имеет приложение (новая медицинская технология). Работа содержит введение, аналитический обзор литературы, описание объектов и методов исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации и указатель литературы, включающий 231 источник (148 отечественных и 83 зарубежных авторов).

Этапы исследования

В соответствии с поставленной целью была разработана стратегия исследования, которая включала три последовательных этапа.

На первом этапе исследования изучалось изменение цитокинового статуса, гормональных показателей, морфо-функционального состояния слизистой оболочки полости носа у детей с БА в зависимости от сезона года.

Второй этап настоящего исследования включал анализ эффективности и переносимости препарата Анаферон детский и вакцины Гриппол в профилактике ОРЗ с учетом выявленных биоритмологических особенностей цитокинового статуса, гормональных показателей, морфо-функционального состояния слизистой оболочки полости носа.

Третий этап работы включал разработку и исследование эффективности комплексов ЛФК и дыхательной гимнастики в профилактике ОРЗ у детей с бронхиальной астмой.

Объект и методы исследования

В исследование включено 184 ребенка, из них 139 детей с БА и 45 практически здоровых детей. Установление диагноза бронхиальной астмы и назначение базисного лечения заболевания проводилось в соответствии с рекомендациями, изложенными в Научно-практической программе «Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение и профилактика» (2004).

Циркааннуальные ритмы исследовали 4-кратно в течение года (октябрь, январь, апрель, июль) у 99 детей, больных БА в возрасте от 1,5 до 7 лет с БА легкой и средней степени тяжести. Контрольную группу составили 45 детей того же возраста без аллергических заболеваний и очагов хронической инфекции, с редкими (не более 3) эпизодами ОРЗ в течение года, предшествующего исследованию. Дизайн исследования циркааннуальных ритмов – простое, сравнительное, пролонгированное.

Для изучения эффективности препарата Анаферон детский и вакцины Гриппол были сформированы 3 группы детей с БА. Основная группа (40 детей) принимала Анаферон детский по 1 таблетке 1 раз в день в течение 3 месяцев наблюдения. Группа сравнения (33 человека) получила активную иммунизацию

против гриппа вакциной Гриппол в дозе 0,5 мл (1 доза) внутримышечно (в дельтовидную мышцу) однократно в предэпидемический сезон. Контрольная группа (26 детей) получала плацебо по 1 таблетке 1 раз в день в течение 3 месяцев. Дизайн исследования профилактической эффективности препарата Анаферон детский и вакцины Гриппол – простое, слепое, рандомизированное, плацебоконтролируемое, пролонгированное клиническое исследование с дополнительной открытой группой сравнения.

Для оценки клинической эффективности ЛФК и дыхательной гимнастики были сформированы 2 группы детей с БА: основная группа (n=50, 35 мальчиков и 15 девочек, средний возраст $4,28 \pm 1,43$) и группа сравнения (n=40, 28 мальчиков и 12 девочек, средний возраст $4,08 \pm 1,06$). Дети основной группы занимались лечебной физкультурой и дыхательной гимнастикой по разработанной методике в течение 9 месяцев. Дети группы сравнения в течение того же периода наблюдения посещали занятия физической культуры, проводимые в детском дошкольном учреждении по стандартной методике. Дизайн исследования профилактической эффективности ЛФК и дыхательной гимнастики – простое, рандомизированное, пролонгированное.

В работе использован общепринятый комплекс обследования детей, страдающих БА, включающий сбор анамнеза, клиническое, аллергологическое обследование, функциональные и лабораторные методы. Методы исследования включали цитологическое исследование клеток периферической крови [Стенко М.И., 1975] и мазков-отпечатков со слизистой оболочки полости носа [Матвеева Л.А., 1993], определение иммуноферментным методом общего IgE (стандартные наборы «Dr Fooke», Германия), ТТГ («Monobind Inc.», США), Т4 («Adaltis», Италия), кортизола («DSL-10-2000», Италия), IL-1 β (ООО «Протеиновый контур», Россия), IL-4 (ООО «Протеиновый контур», Россия), IFN- γ (ООО «Протеиновый контур», Россия), исследование функции внешнего дыхания на аппарате MasterScreenPneumo («Jaeger», Германия). Оценку физических качеств детей проводили по методике Тяпина А.Н. [Тяпин А.Н. с соавт., 2003]. Для статистической обработки материала использовали программное обеспечение SAS 8, SPSS v 11.5. Количественные данные представлены с использованием описательных статистик (Me – медиана, Q1 – 25% квартиль, Q3 – 75% квартиль) и стандартного отклонения, если данные подчинялись нормальному закону распределения. Проверка подчинения выборки нормальному закону распределения проводилась при помощи критерия Шапиро-Уилка. Описание качественных данных проводилось при помощи абсолютных и относительных частотных характеристик. Достоверность различий независимых выборок определялась с использованием таблиц сопряженностей и вычислением точного критерия Фишера [Лакин Г.Ф., 1990]. Для изучения биоритмов использовался метод КОСИНОР-анализа [Барабаш Л.В., Хон В.Б., 2005].

Полученные результаты и обсуждение

Включенные в исследование дети страдали БА легкой (75,8%) и средней степени тяжести (24,2%). Бытовая сенсibilизация диагностирована у 61%,

эпидермальная – у 39%, пылевая – у 49%, пищевая – у 25% детей. Длительность заболевания к моменту включения в исследование составила в среднем 1,5 года.

Установлено, что 89,0% детей имели наследственную отягощенность по аллергическим заболеваниям, у 61,0% пациентов отмечено неблагоприятное течение перинатального периода, у 73,0% детей имели место ранние кожные проявления аллергии. Факторами, способствующими обострению БА, у большинства детей являлись ОРЗ (88,9%), длительный контакт с аллергенами (75,0%), неспецифические раздражители (44,4%) и психоэмоциональные факторы (37,4%). В структуре сопутствующей патологии преобладали аллергические заболевания и патология лор-органов, 51,5% детей принадлежали к группе ЧБД.

Наличие сезонности возникновения ОРЗ отмечено у 46,5% детей с БА и у 40% здоровых детей. Наиболее частое возникновение респираторных инфекций отмечено в осенне-весеннее и зимнее время года как у детей с БА, так и у здоровых детей. Данный факт объясняется усилением патогенных свойств большинства вирусов в осенне-весенний и зимний периоды года [Балкарова Е.О., 1998] и снижением в это время защитных механизмов детского организма.

Сезонный характер обострений БА отмечен у 100% пациентов: у 64,6% обострения заболевания имели место в осенне-весеннее время, у 19,2% - зимой, у 11,1% - в летний сезон года. С одной стороны, максимальное количество обострений БА осенью и весной связано с наиболее высокой концентрацией аллергенов клещей, грибов и аллергенов домашних животных в жилище в данные сезоны года [Балаболкин И.И., 2003; Железнова Л.В., 2001]. С другой стороны, увеличение частоты обострений БА в осенне-весенний период совпадает с увеличением острых респираторных заболеваний, что подтверждает провоцирующую роль респираторных инфекций в патогенезе обострений БА [Намазова Л.С., 2004; Хаитов Р.М., 2003; Караулов А.В., 2004; Gern J., 1999; Johnston S.L., 1995; Friedlander S., 2005].

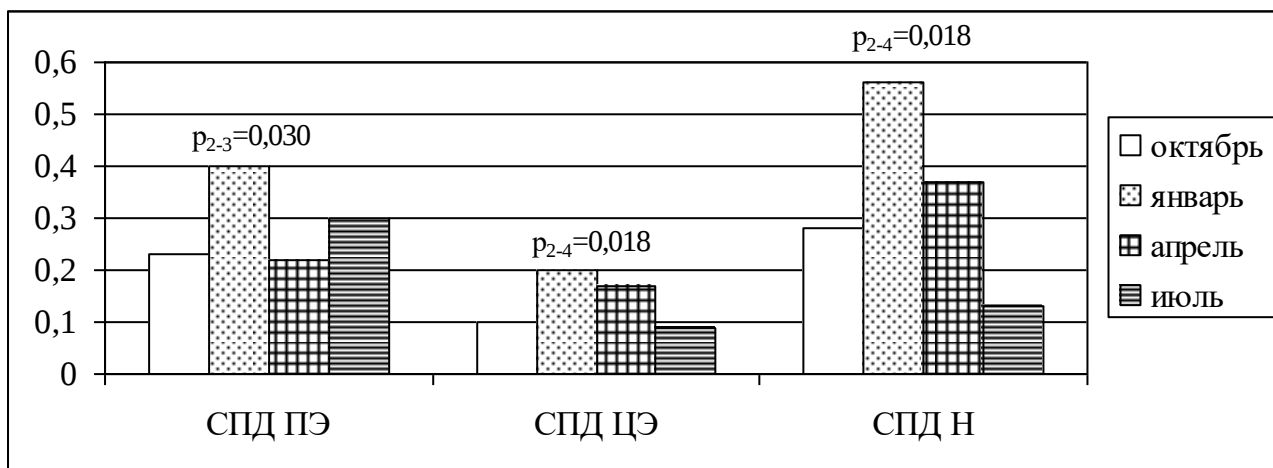


Рис. 1. Сезонные изменения средних показателей деструкции клеток слизистой оболочки полости носа у здоровых детей

Примечание: p_{2-3} – достоверность внутригрупповых различий «январь–апрель», p_{2-4} – достоверность внутригрупповых различий «январь–июль»

Изучение ритмологической организации у здоровых детей выявило выраженные сезонные изменения состояния слизистой оболочки полости носа с максимальными значениями средних показателей деструкции клеток слизистой оболочки полости носа (СПД ПЭ, СПД ЦЭ, СПД Н) и акрофазами СПД ЦЭ и СПД Н в январе, что отражает напряжение защитно-компенсаторных механизмов в зимнее время (рис. 1).

Обнаружено сходство биоритмологических характеристик IgE и эозинофилов, IL-1 β и IL-4 при стабильном их содержании в течение года в пределах референтных значений, что характеризует нормальную ритмологическую организацию иммунологических процессов у здоровых детей (рис. 1, табл. 1).

Таблица 1

Характеристика биоритмов лабораторных показателей у детей в группах наблюдения

Показатель	Период, мес.		Акрофаза, мес.		Батифаза, мес.	
	Здоровые n=45	БА n=99	Здоровые n=45	БА n=99	Здоровые n=45	БА n=99
СПД ПЭ	7,1	1,7	V-VI	I, III, IV, VIII, X	II, IX	II, V, VII, IX
СПД ЦЭ	6,3	21,6	I, VII	III	IV, X	XIII-XIV
СПД Н	12,7	10,5	I	III, XIII-XIV	VI-VII	VIII
Сегм. нейтрофилы	5,0	9,8	III, VIII	III, XIII	V-VI, XI	VIII
Эозинофилы	5,3	30,7	IV, IX	XV	VI, XII	I
IgE	5,9	24,0	IV, X	XIII	I, VII, XIII	II
IL-1 β	4,4	41,1	III, VIII, XII	XIII	V, X	–
IL-4	4,4	20,4	III, VIII, XII	XV	V, X	V

Примечание. – совпадение периодов и акрофаз у здоровых детей,

– совпадение периодов и акрофаз у детей с бронхиальной астмой

У пациентов с БА, в отличие от здоровых детей, отсутствовали статистически значимые внутригрупповые изменения СПД ПЭ и СПД ЦЭ слизистой оболочки полости носа в различные сезоны года и происходило нарушение ритма данных показателей с удлинением периода и смещением акрофаз. Совпадение периодов и акрофаз СПД ПЭ и СПД ЦЭ у здоровых детей (см. табл. 1) и значительное удлинение периода СПД ЦЭ (до 21,6 месяца) при БА свидетельствует о выраженном нарушении функции цилиндрического эпителия, расстройстве мукоцилиарного транспорта и снижении эндоназального клиренса у детей с БА. Кроме того, в группе детей с БА высокие значения СПД Н были отмечены не только в январе, но и в октябре и

апреле (рис. 2). Миграция и длительное присутствие нейтрофилов на поверхности слизистой оболочки полости носа, высокие значения СПД Н в течение всего осеннее-весеннего и зимнего периода, нарушение ритма СПД Н также свидетельствуют о сложных механизмах структурно-функциональных нарушений системы местной защиты слизистой оболочки полости носа у детей дошкольного возраста с БА.

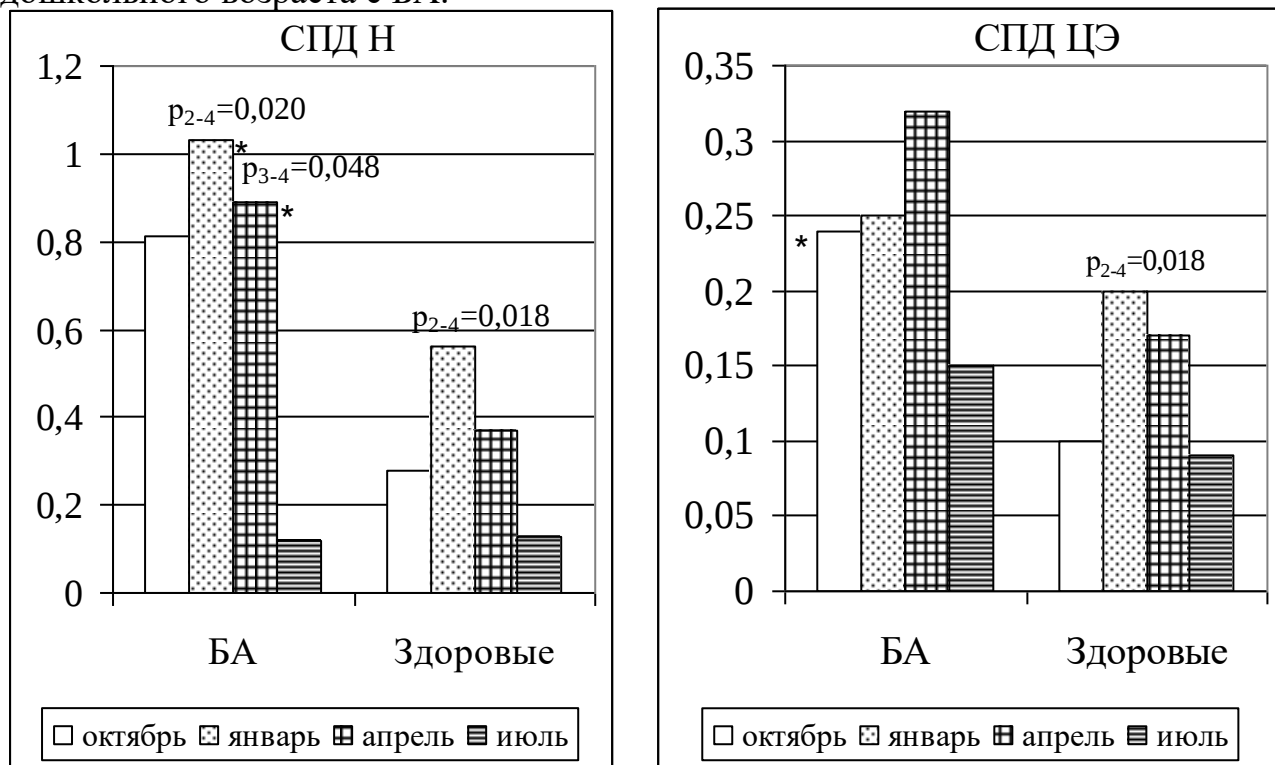


Рис. 2. Сезонные изменения СПД Н и СПД ЦЭ в группах наблюдения

Примечание: р₂₋₄ – достоверность внутригрупповых изменений «январь–июль», р₃₋₄ – достоверность внутригрупповых изменений «апрель–июль»; * р<0,005 – достоверность различий в сравнении со здоровыми детьми

Миграция нейтрофилов сопровождается их дегрануляцией с выделением цитотоксических факторов и повреждением клеток эпителия [Матвеева Л.А., 1993; Осин В.А., 2000; Шемякина Т.А., 1988]. Резко увеличенные цитопатологические показатели (СПД ПЭ, СПД ЦЭ) указывают на дефект эпителиального покрова слизистой оболочки полости носа и развитие вторичной мукоцилиарной недостаточности, сопровождающейся снижением барьерной функции слизистой оболочки и повышением восприимчивости организма к возбудителям ОРЗ и экзоаллергенам.

Исследование клеток периферической крови показало высокое содержание эозинофилов в осенний и весенний периоды и низкий уровень сегментоядерных нейтрофилов весной у детей, страдающих БА, в сравнении со здоровыми сверстниками. Удлинение периода, сдвиг акрофаз и батифаз эозинофилов у детей с БА в сравнении с группой здоровых детей (табл. 1) свидетельствует о сглаживании цикличности колебаний и повышенной выработке данного вида клеток в течение года. Исходя из современных представлений о ведущей роли эозинофилов в патогенезе аллергического

воспаления, изменение биоритмологических характеристик эозинофилов у детей с БА может быть связано со сложными иммунологическими изменениями, в результате которых увеличивается образование, продолжительность жизни и активность эозинофилов [Балаболкин И.И., 2003; Святкина О.Б., 1999; Gibson P.G., 2000; Gai, 1998], что нарушает их биоритмологическую организацию и ведет к развитию десинхроноза. Достоверные межгрупповые различия, свидетельствующие о высоком содержании эозинофилов осенью и весной, отражают увеличение активности хронического аллергического воспаления при повышении концентрации бытовых и грибковых аллергенов и совпадают по времени с периодами обострения БА.

Изменение ритма сегментоядерных нейтрофилов периферической крови и низкое содержание данного вида клеток весной у детей с БА позволяет думать о десинхронизации циклических изменений уровня нейтрофилов и обуславливает склонность детей к ОРЗ в весеннее время. Совпадение периодов и фазовых характеристик ритма сегментоядерных нейтрофилов крови и СПД нейтрофилов слизистой оболочки полости носа у детей с БА (табл. 1) подтверждает участие нейтрофилов в процессе аллергического воспаления.

Значительное удлинение периода, увеличение уровня и амплитуды колебаний IgE при отсутствии внутригрупповых сезонных изменений показателя у детей с БА может свидетельствовать о круглогодичной выработке IgE в повышенном количестве. При сравнении характеристик ритма IgE и эозинофилов выявлено, что периоды и акрофазы данных показателей максимально приближены в группе здоровых детей и несопоставимы в группах детей с БА, что подтверждает наличие десинхроноза у детей с БА.

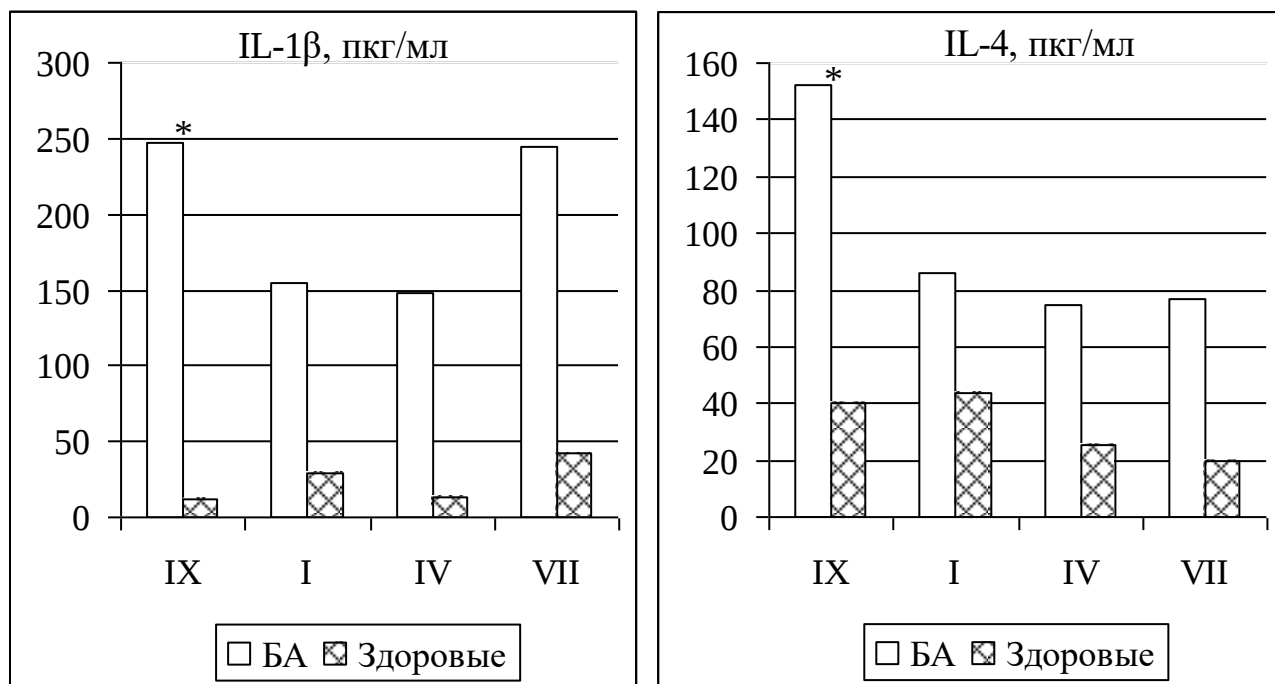


Рис. 3. Сезонные изменения уровня IL-1β и IL-4 в группах наблюдения

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность различий в сравнении со здоровыми детьми

Результаты проведенного исследования показали нарушение периодичности выработки IL-1 β и IL-4 и круглогодичную секрецию данных цитокинов в повышенном количестве у детей с БА.

Повышенная выработка IL-1 β и IL-4 в течение года с достоверным увеличением их содержания осенью у детей с БА в сравнении со здоровыми сверстниками (рис. 3) может служить косвенным подтверждением роли IL-1 β и IL-4 в патогенезе БА и, вероятно, связана с повышением концентрации бытовых аллергенов [Балаболкин И.И., 2003; Железнова Л.В., 2001] и увеличением активности вирусов в этот период [Балкарова Е.О., Чучалин А.Г., 1998]. Удлинение периодов IL-1 β (до 41,1 месяца) и IL-4 (до 20,4 месяца) и сдвиг акрофаз у детей с БА в сравнении со здоровыми сверстниками (4,4 месяца, 4,4 месяца, соответственно) указывает на нарушение цикличности выработки цитокинов и наличие десинхроноза.

Исследование уровня IFN- γ показало низкое содержание данного цитокина у детей с БА, в отличие от здоровых сверстников, в октябре ($p=0,001$), январе ($p=0,005$), апреле ($p=0,008$). Данный факт совпадает с литературными данными о дефиците IFN- γ у пациентов с БА [Баранова Н.И., 2006; Просекова Е.В., 2006], а высокие значения коэффициента IL-4/IFN- γ в сравнении со здоровыми сверстниками подтверждают антагонистические отношения данных цитокинов при БА и указывают на слабость Th-1 и активацию Th-2-ответа. Изменение периода и фазовых характеристик ритма IgE, IL-1 β , IL-4, IFN- γ свидетельствует о глубоких изменениях ритмологической организации иммунной системы у детей с БА.

Зарегистрированное в группе детей с БА, в отличие от здоровых детей, достоверное снижение уровня кортизола в пределах референтных значений в крови в апреле, вероятно, свидетельствуют о тенденции к снижению адаптационных возможностей к весне. Внутригрупповых и межгрупповых сезонных изменений уровня ТТГ и Т4 в группах наблюдения выявлено не было.

Таким образом, изучение биоритмов иммунной и гормональной систем показало снижение защитных резервов организма у детей с БА в течение всего осеннее-весеннего и зимнего периода, что предрасполагает к возникновению ОРЗ и требует назначения профилактической терапии.

С учетом полученных данных на втором этапе исследования была назначена медикаментозная профилактика острых респираторных заболеваний препаратом Анаферон детский и вакциной Гриппол и проведена оценка их эффективности.

Результаты исследования показали, что в течение первых 3 месяцев наблюдения исследуемые препараты имели практически одинаковую эффективность в отношении ОРЗ, а с 4 по 6 месяцы наблюдения Анаферон детский уступал по эффективности вакцине Гриппол. В первые 3 месяца наблюдения индекс эпидемической эффективности (ИЭЭ) Анаферона детского составил 1,62, ИЭЭ Гриппола – 1,67; коэффициент эпидемической эффективности (КЭЭ) Анаферона детского был равен 38,1%; КЭЭ Гриппола – 40%. Применение Анаферона детского с 4 по 6 месяцы наблюдения снижало

заболеваемость ОРЗ в 1,4 раза (ИЭЭ=1,4), а вакцинация Грипполом – в 1,9 раза (ИЭЭ=1,9) в сравнении с контрольной группой, доля детей, защищенных от ОРЗ на фоне приема Анаферона детского составила 28,3% (КЭЭ = 28,3%), на фоне вакцинации Грипполом – 47,5% (КЭЭ = 47,5%).

Вакцинация Грипполом оказывала более значимое влияние на кратность обострений БА в течение первых 3 месяцев наблюдения, уменьшая количество обострений БА в 3,6 раза в сравнении с группой Плацебо. Назначение Анаферона детского снижало частоту обострений БА в 2,2 раза. С 4 по 6 месяцы наблюдения исследуемые препараты не отличались по эффективности в отношении влияния на кратность обострений БА. В течение первых 3 месяцев наблюдения количество детей, не имевших обострений БА, было достоверно больше в группах, получавших медикаментозную профилактику ОРЗ, в сравнении с группой плацебо ($p<0,001$, $p<0,001$, соответственно). С 4 по 6 месяцы исследования различия в группах наблюдения по данному параметру носили недостоверный характер. Длительность обострений достоверно уменьшалась на фоне приема Анаферона детского ($p<0,05$) и не имела статистически значимых различий с группой плацебо на фоне вакцинации Грипполом.

Анализ состояния местных факторов защиты слизистой оболочки полости носа у детей с БА на фоне профилактики ОРЗ показал следующие результаты. Такие цитологические показатели, как СПД Н, СПД ПЭ, СПД ЦЭ, ИЦК Н достоверно уменьшались к концу первого месяца наблюдения и сохраняли низкие значения до конца 3 месяца, что указывало на улучшение морфо-функционального состояния слизистой оболочки полости носа на фоне назначения исследуемых препаратов.

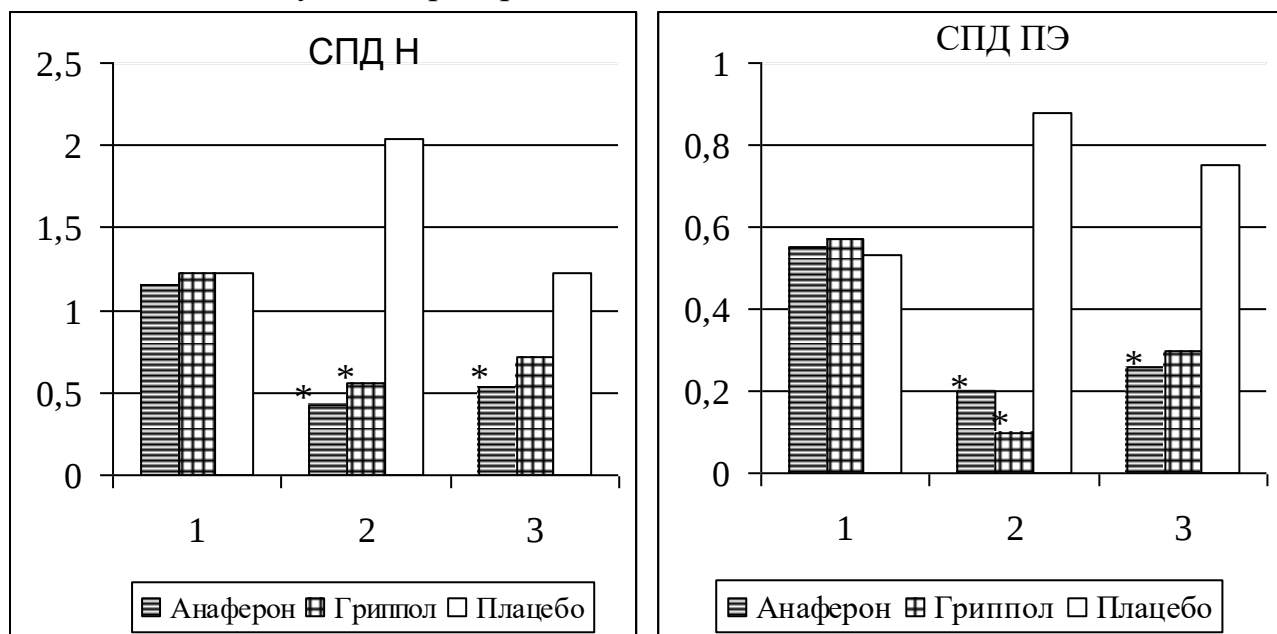


Рис. 4. Динамика СПД Н и СПД ПЭ на фоне медикаментозной профилактики ОРЗ

Примечание: 1 – начало наблюдения, 2 – через 1 месяц, 3 – через 3 месяца; * $p<0,05$ – достоверность различий в сравнении с группой Плацебо

Применение специфической и неспецифической профилактики ОРЗ способствовало достоверному увеличению пиковой скорости выдоха к концу 3 месяца наблюдения как в группе получавших Анаферон детский ($p<0,05$), так и в группе вакцинированных Грипполом в сравнении с контрольной группой ($p<0,05$). Вероятно, увеличение данного спирографического показателя связано с улучшением морфо-функционального состояния и повышением барьерных свойств слизистой оболочки респираторного тракта, что снижало восприимчивость к возбудителям ОРЗ и экзогенным аллергенам и способствовало уменьшению воспалительной реакции.

Концентрации IFN- γ , соответствующие низкому уровню цитокина в крови, достоверно увеличивались к концу 3 месяца наблюдения как в группе получавших Анаферон детский ($p=0,006$), так и в группе вакцинированных Грипполом ($p=0,032$). Нормальные концентрации IFN- γ в группе получавших Анаферон детский достоверно увеличивались к концу 6 месяца наблюдения. Высокий уровень IFN- γ в группах наблюдения изменялся недостоверно. Данные результаты отражают регулирующее влияние профилактической терапии на низкий и нормальный уровни IFN- γ . Увеличение выработки IFN- γ на фоне медикаментозной профилактики ОРЗ является, бесспорно, позитивным моментом не только в плане усиления неспецифической защиты и профилактики ОРЗ, но и в плане влияния на течение БА.

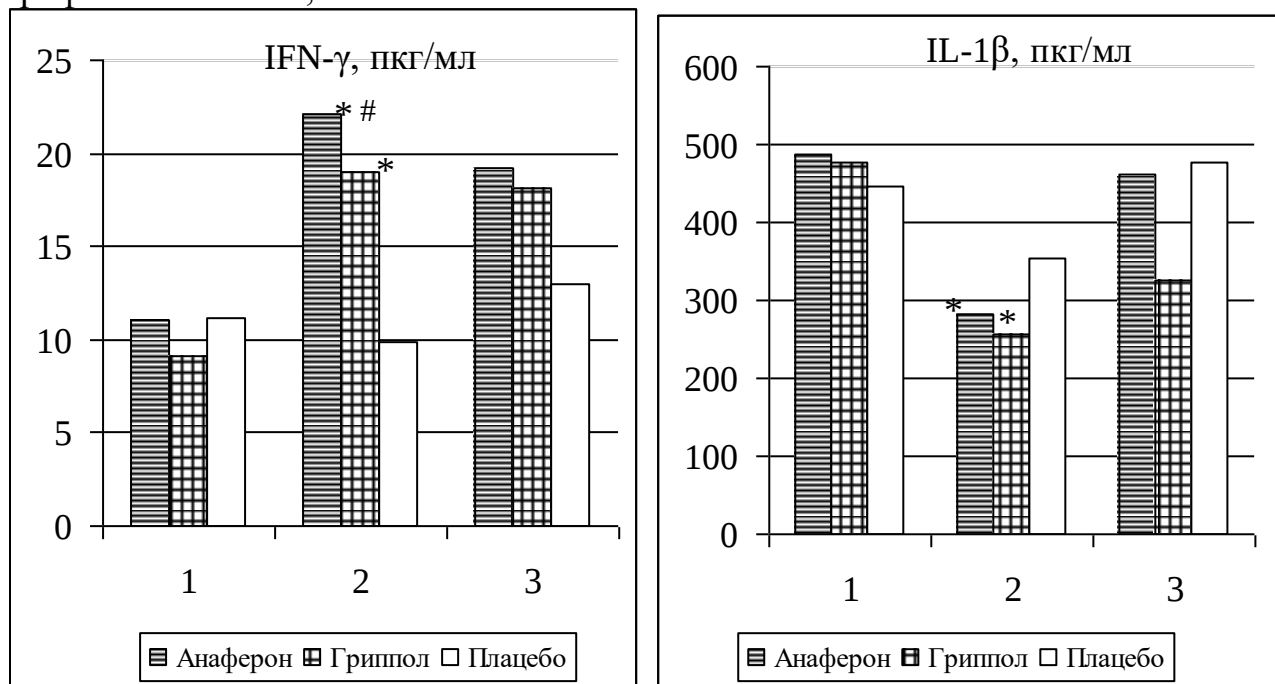


Рис. 5. Динамика низкого уровня IFN- γ и высокого уровня IL-1 β на фоне профилактики ОРЗ

Примечание: 1 – начало наблюдения, 2 – через 3 месяца, 3 – через 6 месяцев; * $p<0,05$ – достоверность внутригрупповых различий; # - достоверность различий в сравнении с группой Плацебо

Согласно литературным данным содержание IL-1 β в крови характеризует выраженность любой воспалительной реакции, в том числе и atopического воспаления (Балаболкин И.И., 2003; Зайцева О.В. с соавт., 2001).

Влияние IL-1 β на течение БА связано с активацией под действием данного цитокина иммунного ответа по Th-2 пути, сопровождающейся увеличением синтеза IL-4 и гиперпродукцией IgE [Зайцева О.В. с соавт., 2001], усилением пролиферации В-клеток [Зайцева О.В., 2000] и дегрануляции базофилов и эозинофилов [Намазова Л.С., 2000]. Снижение высокого уровня IL-1 β на фоне профилактической терапии Анафероном детским и вакцинации Грипполом является свидетельством уменьшения общей воспалительной реакции и позитивного влияния на патогенез БА.

Уровень кортизола, ТТГ, Т4 на фоне специфической и неспецифической терапии ОРЗ изменялся в пределах возрастной нормы, достоверных внутри – и межгрупповых различий выявлено не было.

Биоритмологическое исследование показало, что назначение медикаментозной профилактики ОРЗ не оказывало влияния на цикличность изменения состояния плоского эпителия, но уменьшало десинхронизацию цилиндрического эпителия (по СПД) и полностью восстанавливало ритм нейтрофилов слизистой оболочки полости носа (по СПД) у детей с БА. Характеристики ритма сегментоядерных нейтрофилов крови у детей с БА на фоне терапии не изменялись, а ритм эозинофилов восстанавливался частично. Отмечено уменьшение десинхронизации IgE у детей с БА на фоне применения Анаферона детского и вакцины Гриппол. Ритмологические характеристики IL-1 β и IL-4 полностью восстанавливались на фоне терапии Анафероном детским и значительно улучшались на фоне вакцинации Грипполом. Отмечено улучшение ритмологических показателей кортизола на фоне проводимой терапии. Не получено данных, свидетельствующих о синхронизирующем влиянии терапии на ритм IFN- γ , ТТГ, Т4.

В целом, из 12 анализируемых показателей на фоне профилактической терапии Анафероном детским биоритмологические характеристики восстановились по 3, улучшились по 4, не изменились – по 5 показателям. Вакцинация Грипполом восстанавливала ритм 1 показателя, уменьшала проявления десинхронизации по 6 показателям, не оказывала влияния на характеристики ритма по 5 показателям.

Вероятно, профилактическая эффективность препарата Анаферон детский и вакцины Гриппол в отношении ОРЗ связана с усилением выработки IFN- γ и снижением уровня IL-1 β , что способствует уменьшению воспалительной реакции на слизистых оболочках респираторного тракта, снижению мукоцилиарной недостаточности и восстановлению барьерных свойств слизистых оболочек. Позитивное влияние профилактики ОРЗ на течение БА связано с уменьшением эпизодов острых респираторных инфекций в результате усиления иммунного ответа по Th-1 типу [Балаболкин И.И., 2000; Долгина Е.Н., 2006; Ляпунов А.В., 2002; Просекова Е.В., 2006], о чем свидетельствует повышение выработки IFN- γ под влиянием изучаемых препаратов. Кроме того, восстановление клеточных структур слизистой оболочки полости носа способствует повышению резистентности к вирусно-бактериальным агентам и экзогенным аллергенам, что объясняет улучшение

спирографических показателей (пиковая скорость выдоха, прирост ОФВ1) на фоне проводимой профилактики ОРЗ. Позитивное влияние на ритм и количественные характеристики нейтрофилов, цилиндрического эпителия слизистой оболочки полости носа, эозинофилов крови, IgE, IL-1 β , IL-4, кортизола свидетельствует о комплексном воздействии изучаемых препаратов и перестройке иммунологических процессов, эндокринной регуляции на мобилизацию защитно-адаптационных возможностей детского организма.

В соответствии с целью исследования была разработана медицинская технология «Лечебная физкультура и дыхательная гимнастика во вторичной профилактике заболеваний органов дыхания у детей» №ФС-2006/044 от 10.04.2006 (патент на изобретение «Способ профилактики заболеваний органов дыхания у детей дошкольного возраста» №2285516 от 20.10.2006).

Эффективность разработанной медицинской технологии оценивалась с использованием клинико-anamnestического метода (кратность и длительность ОРЗ и обострений БА, частота возникновения симптомов заболевания, потребность в β 2-агонистах), изучения динамики развития физических качеств, изменения показателей функции внешнего дыхания, цитокинового статуса, цитологических показателей слизистой оболочки полости носа.

Результаты третьего этапа исследования показали, что регулярные занятия ЛФК и дыхательной гимнастикой снижали частоту возникновения ОРЗ в 1,39 раза, обострений БА – в 1,44 раза. Позитивное влияние на течение БА заключалось в уменьшении количества дневных ($p=0,016$), ночных ($p=0,042$) симптомов БА и обострений заболевания ($p=0,002$), уменьшали сопротивление дыхательных путей ($p=0,001$).

На фоне регулярных занятий ЛФК показано увеличение низких концентраций IFN- γ ($p=0,038$) и снижение высоких концентрации IL-1 β ($p=0,034$), что способствует нормализации баланса Th-1/Th-2 и подтверждает их позитивное влияние на течение БА.

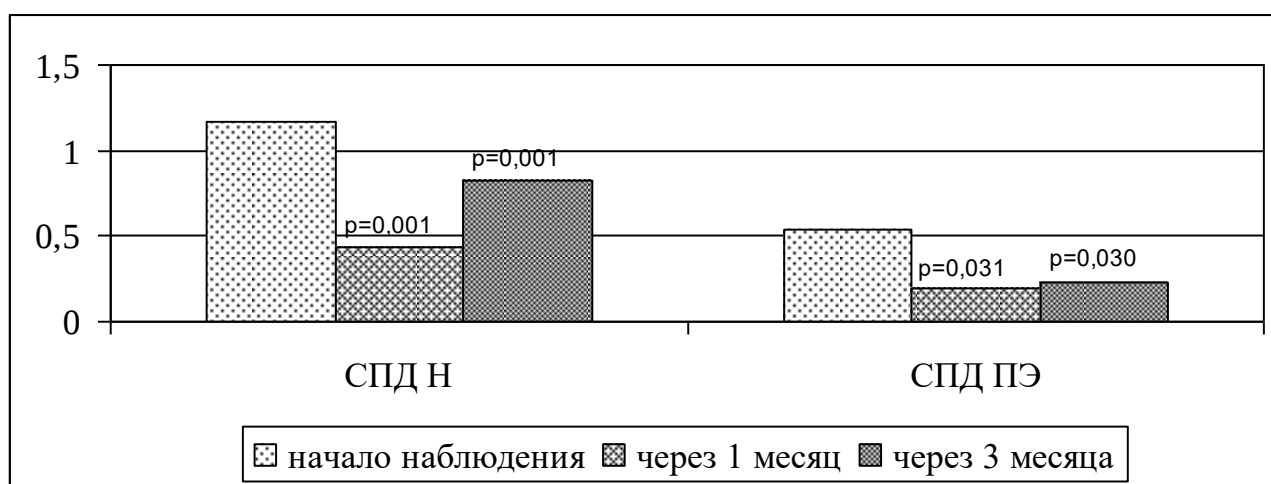


Рис. 6. Динамика цитологических показателей состояния слизистой оболочки полости носа на фоне занятий ЛФК

Примечание: p – достоверность внутригрупповых различий показателей

Применение новой медицинской технологии способствовало нормализации цитологических показателей слизистой оболочки полости носа у детей дошкольного возраста с БА (рис. 6).

Улучшение развития физических качеств у детей, занимавшихся ЛФК по разработанной медицинской технологии, в сравнении с контрольной группой свидетельствует о гармонизации физического развития (рис. 7) и является позитивным результатом в оценке эффективности новой медицинской технологии.

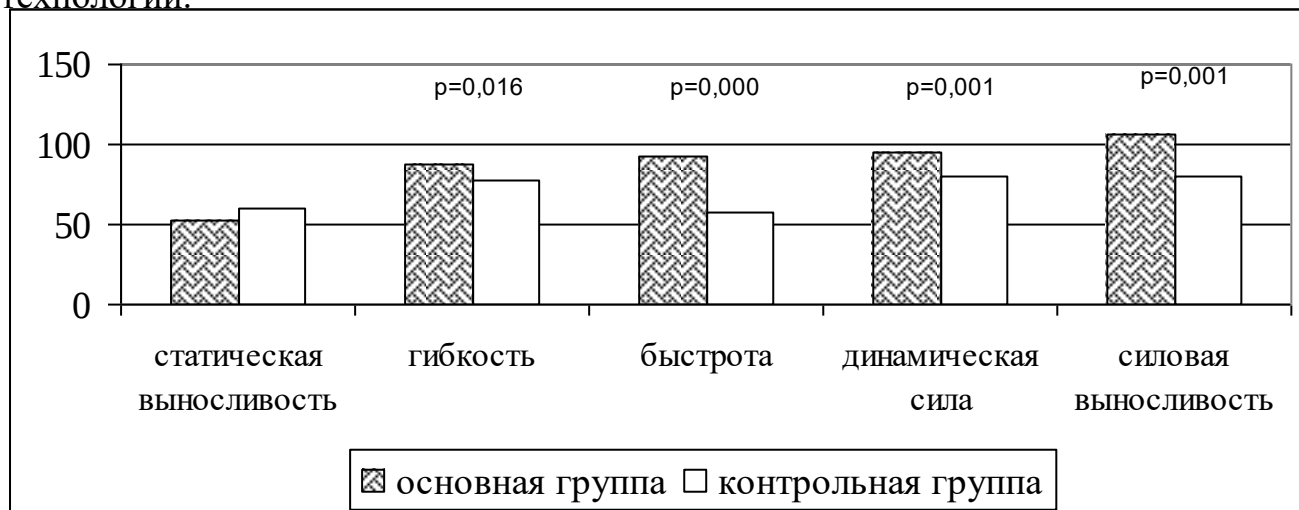


Рис. 7. Динамика развития физических качеств на фоне занятий

Примечание: p – достоверность межгрупповых различий показателей

Известно, что использование статических и динамических физических упражнений, массажа, дыхательных упражнений при соблюдении принципа постепенного возрастания нагрузок способствуют восстановлению адаптационных возможностей детского организма, повышают толерантность организма к физической нагрузке, способствуют снижению частоты острых респираторных заболеваний и связанных с ними обострений БА [Балаболкин И.И., 2003; Барламов П.Н., 2002]. Полученные результаты свидетельствуют о высокой профилактической эффективности регулярных занятий ЛФК в отношении ОРЗ и связанных с ними обострений БА, гармонизации физического развития, цитопротективном воздействии на состояние слизистой оболочки полости носа и регулирующем влиянии на цитокиновый профиль, что совпадает с литературными данными и подтверждает повышение эффективности комплексного лечения БА на фоне ЛФК и дыхательной гимнастики.

Резюме: Комплексная оценка циркааннуальных биоритмов иммунной и эндокринной систем у детей дошкольного возраста с БА показала наличие десинхроноза в состоянии клеток крови, слизистой оболочки полости носа, гормонов и цитокинов. Назначение медикаментозной профилактики ОРЗ способствовало снижению частоты ОРЗ и обострений БА, оказывало регулирующее влияние на цитокиновый статус, нормализовало морфо-функциональное состояние слизистой оболочки полости носа, уменьшало

проявления десинхроноза. Применение комплексов ЛФК и дыхательной гимнастики по разработанной медицинской технологии способствовало улучшению развития физических качеств, повышению защитно-компенсаторных возможностей и увеличивало эффективность комплексного лечения БА. С учетом полученных данных профилактика острых респираторных заболеваний с использованием препарата Анаферон детский и вакцины Гриппол, а также комплексы ЛФК и дыхательной гимнастики по новой медицинской технологии могут быть рекомендованы для оптимизации реабилитации детей дошкольного возраста, страдающих БА, в сочетании с базисной терапией.

ВЫВОДЫ

1. Для практически здоровых детей ЗАТО Северск характерны выраженные сезонные изменения цитологических показателей состояния слизистой оболочки полости носа, отражающие напряжение защитно-адаптационных механизмов в зимнее время.
2. Установлено совпадение сезонных колебаний уровней эозинофилов периферической крови и IgE, а также IL-1 β и IL-4 при стабильном их содержании в течение года в пределах референтных значений у здоровых детей ЗАТО Северск.
3. При бронхиальной астме у детей дошкольного возраста имеет место нарушение ритма иммунологических и гормональных показателей, свидетельствующее о наличии десинхроноза.
4. Наиболее неблагоприятные иммунологические сдвиги у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой регистрируются в осенний, зимний и весенний периоды в виде снижения IFN- γ , увеличения IL-1 β и IL-4, повышения показателей деструкции нейтрофилов и цилиндрического эпителия слизистой оболочки полости носа при увеличении эпизодов острых респираторных заболеваний.
5. Назначение препарата Анаферон детский и вакцины Гриппол детям дошкольного возраста с бронхиальной астмой с учетом их биоритмологических особенностей уменьшает кратность острых респираторных заболеваний и эпизодов обострений бронхиальной астмы, улучшает морфо-функциональное состояние слизистой оболочки полости носа, оказывает регулирующее влияние на цитокиновый профиль, уменьшает проявления десинхроноза..
6. Регулярные занятия лечебной физкультурой и дыхательной гимнастикой по разработанной медицинской технологии повышают адаптационные возможности, улучшают показатели физического развития, позитивно влияют на течение бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Здоровым детям рекомендована профилактика ОРЗ с назначением вакцины Гриппол в предэпидемический период или препарата Анаферон детский по профилактической схеме 3-месячным курсом с декабря по февраль.
2. С учетом биоритмологических особенностей, свидетельствующих о слабости иммунного ответа у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой в течение всего осенне-зимнего и весеннего периодов, рекомендовано использование препарата Анаферон детский по профилактической схеме дважды в год с сентября по ноябрь и с января по март.
3. Принимая во внимание высокую профилактическую эффективность и хорошую переносимость вакцины Гриппол, в предэпидемический период в качестве средства специфической профилактики гриппа детям дошкольного возраста с БА может быть рекомендована вакцинация Грипполом в возрастной дозе.
4. В качестве средства немедикаментозной профилактики ОРЗ рекомендовано применение ЛФК и дыхательной гимнастики по новой медицинской технологии «Лечебная физкультура и дыхательная гимнастика во вторичной профилактике заболеваний органов дыхания у детей» №ФС-2006/044 от 10.04.2006 (патент на изобретение «Способ профилактики заболеваний органов дыхания у детей дошкольного возраста» №2285516 от 20.10.2006) в течение всего года.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Применение «Анаферона детского» для профилактики ОРЗ у детей с бронхиальной астмой // Материалы III Российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». Москва, 2004 г. – С. 317-318 (соавт.: Кондратьева Е.И., Шемякина Т.А., Мащенко Т.Г., Бокорева Е.И.).
2. Использование вакцины «Гриппол» для профилактики ОРВИ у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой // Аллергология и иммунология в педиатрии. Москва, № 2-3, 2004. – С. 158 – 161 (соавт.: Е.И. Кондратьева, Т.А. Шемякина).
3. Возможности вакцинопрофилактики респираторных заболеваний у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой // Сборник научных статей, посвященных 60-летию педиатрического факультета СибГМУ. Томск, 2004 г. – С. 178-184 (соавт.: Шемякина Т.А., Володченко В.Н., Никитина В.Н.).
4. «Анаферон детский» как средство неспецифической профилактики ОРВИ у детей с бронхиальной астмой // Сборник материалов X Съезда педиатров России «Пути повышения эффективности медицинской

- помощи детям». г. Москва, 8-10 февраля 2005 г. – с. 245 (соавт.: Кондратьева Е.И., Шемякина Т.А.).
5. Применение вакцины «Гриппол» как средства профилактики ОРВИ и гриппа у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой // Сборник материалов X Съезда педиатров России «Пути повышения эффективности медицинской помощи детям». г. Москва, 8-10 февраля 2005 г. – с. 245 (соавт.: Кондратьева Е.И., Шемякина Т.А.).
 6. Возможности неспецифической профилактики ОРВИ у детей с бронхиальной астмой // Материалы I Научно-практической конференции, посвященной памяти А.Ф. Родина (Родинские чтения) «Актуальные вопросы клинической медицины». Северск, 25 марта 2005 г. – С. 50-52 (соавт.: Володченко В.Н., Кондратьева Е.И., Шемякина Т.А.).
 7. Профилактика ОРВИ и гриппа у детей с бронхиальной астмой // Материалы I Научно-практической конференции, посвященной памяти А.Ф. Родина (Родинские чтения) «Актуальные вопросы клинической медицины». Северск, 25 марта 2005 г. – С. 53-55 (соавт.: Володченко В.Н., Никитина В.Н., Кондратьева Е.И., Шемякина Т.А.).
 8. Возможности реабилитации детей с бронхиальной астмой в условиях специализированного детского учреждения // Материалы VI Конгресса молодых ученых и специалистов «Науки о человеке». Томск, 20 мая 2005 г. С. 33.
 9. Новые технологии в реабилитации детей в условиях специализированного дошкольного учреждения // Сборник работ сотрудников ФГУЗ ДКБ №38 – ЦЭП и тезисы II Научно-практической конференции «Актуальные проблемы неинфекционных заболеваний химической и физической этиологии – экологическая педиатрия». г. Москва, 13-14 октября, 2005 г. – С. 224-225 (соавт.: Володченко В.Н., Кондратьева Е.И., Шемякина Т.А., Маслюк А.И., Щипков А.А., Машенко Т.Г.).
 10. Медицинские технологии в профилактике острых респираторных заболеваний у детей с бронхиальной астмой // Сборник материалов XI Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». Москва, 2006 г. – С. 767 (соавт.: Шемякина Т.А., Кондратьева Е.И.).
 11. Применение сверхмалых доз антител к гамма-интерферону человека в профилактике острых респираторных заболеваний у детей с бронхиальной астмой // Материалы Юбилейных чтений, посвященных 110-летию со дня рождения академика АМН СССР Д.Д. Яблокова, и Региональной конференции «Актуальные проблемы фармакотерапии с позиции доказательной медицины. Томск, 14-15 ноября 2006 г. – С. 101
 12. Возможности лечебной физкультуры в реабилитации детей с патологией органов дыхания // Материалы II Научно-практической конференции, посвященной памяти А.Ф. Родина (Родинские чтения). Северск, 6 апреля 2006 г. –С. 276-278 (соавт.: Кондратьева Е.И., Шемякина Т.А., Володченко В.Н., Плачкова Я.А., Машенко Т.Г., Кудрявцева Л.П.).

13. Вакцинопрофилактика острых респираторных инфекций у детей с бронхиальной астмой // Материалы II Научно-практической конференции, посвященной памяти А.Ф. Родина (Родинские чтения) «Актуальные вопросы клинической медицины». Северск, 6 апреля 2006 г. – С. 280-282 (соавт.: Кондратьева Е.И., Шемякина Т.А., Володченко В.Н.).
14. Неспецифическая профилактика острых респираторных заболеваний у детей с бронхиальной астмой // Педиатрия. Москва, 2007, №2. – С. 76-79 (соавт.: Кондратьева Е.И., Шемякина Т.А., Пан И.Р.).
15. Эффективность дыхательной гимнастики в профилактике острых респираторных заболеваний и обострений бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста // Материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 150-летию В.С. Пирусского «Физическая культура, здравоохранение и образование в свете идей выдающегося врача и педагога Владислава Станиславовича Пирусского». Томск, 30-31 марта 2007 г. – С. 202-207 (соавт.: Кондратьева Е.И., Шемякина Т.А., Плачкова Я.А., Степаненко Н.П., Мащенко Т.А., Кудрявцева Л.П.).

Патент на изобретение:

Пат. RU 2285516 С1, МПК А61Н 1/00 (2006.01). Способ профилактики заболеваний органов дыхания у детей дошкольного возраста / Т.А. Шемякина (Россия), Я.А. Плачкова (Россия), Е.В. Королева (Россия), Е.И. Кондратьева (Россия), Т.Г. Мащенко (Россия), Л.П. Кудрявцева (Россия). – № 2285516; Заявка №2005111351; приоритет 18.04.2005; опубл. 20.10.2006, бюл. № 29 – 10 с.

Медицинская технология:

РУ № ФС-2006/044 от 10.04.2006. Лечебная физкультура и дыхательная гимнастика во вторичной профилактике заболеваний органов дыхания у детей дошкольного возраста.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В АВТОРЕФЕРАТЕ

БА – бронхиальная астма

ИЭЭ – индекс эпидемической эффективности

КЭЭ – коэффициент эпидемической эффективности

ЛФК – лечебная физкультура

ОРЗ – острое респираторное заболевание

СПД Н – средний показатель деструкции нейтрофилов

СПД ПЭ – средний показатель деструкции плоского эпителия

СПД ЦЭ – средний показатель деструкции цилиндрического эпителия

ТТГ – тиреотропный гормон

Т4 – тироксин

IL-1 β – интерлейкин-1

IL-4 – интерлейкин-4

IFN- γ – интерферон-гамма

IgE – иммуноглобулин E

Автор выражает глубокую благодарность научному руководителю – зав. кафедрой педиатрии ФПК и ППС СибГМУ, д-ру мед. наук, профессору Елене Ивановне Кондратьевой за грамотную организацию и чуткое руководство в проведении исследования. Выполнение работы было бы невозможным без ценных рекомендаций доцента кафедры педиатрии ФПК и ППС, канд. мед. наук Т.А. Шемякиной и всесторонней поддержки заведующих детскими дошкольными учреждениями №20 и №48 ЗАТО Северск Т.Г. Мащенко и Л.В. Арутюнян. Благодарю коллективы детских дошкольных учреждений №20 (лично Л.П. Кудрявцеву, Я.А. Плачкову, Л.К. Бирюкову) и №48, сотрудников кафедры педиатрии ФПК и ППС СибГМУ, Томского НИИ курортологии и физиотерапии (лично зам. директора по науке, д-ра мед. наук Н.Г. Абдулкину, научного секретаря, канд. мед. наук О.Е. Голосову, заведующую детским отделением, канд. мед. наук Н.П. Степаненко, канд. физ-мат. наук В.Б. Хона), коллектив научно-медицинской библиотеки СибГМУ (лично Э.Э. Крейман и Л.Г. Гавриловскую), ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг» (ген. директор О.И. Эшштейн), сотрудников ЦМСЧ-81 (В.Н. Володченко, Т.Т. Радзивил, Е.Б. Кутузову, О.Г. Калмыш, Е.И. Медведеву, Ж.И. Свистунову, В.П. Некрасову) за неоценимую помощь в проведении исследования.

Особую благодарность выражаю маме, папе, мужу и сыну за долготерпение, понимание и поддержку.