

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

На правах рукописи

УДК 616-053.2+616.23/25

СОТИБОЛДИЕВА НАСИБА РАДЖАБОВНА

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ
ЗАБОЛЕВАНИЙ С БРОНХООБСТРУКТИВНЫМ
СИНДРОМОМ У ДЕТЕЙ**

14.00.09 – Педиатрия

Диссертация на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук
ХАЛМАТОВА Б.Т.

Ташкент – 2010

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК ОСНОВНЫХ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. БРОНХООБСТРУКТИВНЫЙ СИНДРОМ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД И НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ (литературный обзор)	
1.1. Встречаемость, причины возникновения, диагностика бронхообструктивного синдрома у детей	
1.2. Современные взгляды на проблему бронхиальной астмы у детей.....	
1.3. Изменения иммунологического статуса у детей с бронхообструктивным синдромом и бронхиальной астмой.....	
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Общая характеристика обследованных больных	
2.2. Методы исследования	
ГЛАВА 3. ИСХОДЫ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ.....	
3.1. Клинико-anamnestическая характеристика детей с бронхообструктивным синдромом в анамнезе... ..	
3.2. Значения пикфлоуметрии у детей в зависимости от исходов бронхообструктивного синдрома	
ГЛАВА 4. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ И ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС ДЕТЕЙ С БРОНХООБСТРУКТИВНЫМ СИНДРОМОМ В АНАМНЕЗЕ	
4.1.Состояние маркеров активации у детей в зависимости от исхода бронхообструктивного синдрома	
4.2. Особенности выработки INF - γ и IL-4 у детей в зависимости от исходов БОС.....	
4.3.Отбор дифференциально-диагностических информативных критериев при сравнении клинико-лабораторных данных обследованных детей.....	
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	

ВЫВОДЫ.....

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....

ЛИТЕРАТУРА.....

СПИСОК ОСНОВНЫХ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- БОС-бронхообструктивный синдром
ГРБ – гиперреактивность бронхов
ДСТ – дисплазия соединительной ткани
ЕКК – естественные киллерные клетки
ИЛ – интерлейкин
ИНФ – интерферон
ИДС – иммунодефицитный синдром
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
ОРЗ – острое респираторное заболевание
ООБ – острый обструктивный бронхит
ОБ – острый бронхит
ПН – пневмония
ПЭП – перинатальная энцефалопатия
ПИДС – приобретенный иммунодефицитный синдром
ПСВ – пиковая скорость выдоха
CD – кластеры дифференцировки
ТМ – тимомегалия
ДМЖП – дискинезия желчевыводящих путей
Th-1 - Т- хелперы первого типа
Th-2 – Т- хелперы второго типа
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЭКД – экссудативно-катаральный диатез

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. В условиях научно-технического прогресса, одной из характерных особенностей является увеличивающаяся общая аллергизация населения, что приводит к значительному возрастанию удельного веса бронхитов и пневмоний, протекающих с обструктивным синдромом (Малиновская И.А., Кованова И.Н., 1990; Балаболкин И.И., 1997; Таточенко В.К., 2002; Мавлонова Д.А. с соавт. 2005; Зайцева О.В., 2006; Носиров М.А., 2006; Халматова Б.Т., 2006)

Бронхообструктивный синдром довольно часто встречается в патологии детей раннего возраста (30-35%), однако до настоящего времени не сложилось единых подходов к дифференциальной диагностике бронхообструктивного синдрома, трактовке ее патогенеза, оценке прогноза и лечения.

Симптомы бронхиальной астмы могут дебютировать в любом возрасте, но обычно возникают в детстве и сохраняются в зрелом возрасте, снижая уровень качества жизни пациента и его социальную адаптацию.

На сегодняшний день отмечается смещение начала бронхиальной астмы в более ранний возраст (Каганов С.Ю., 1999; Зайцева О.В., 2005; Johansen H. et al, 1993). Число детей, страдающих БА, как младшего, так и старшего возраста, с 1997 по 2004 год выросло в 1,5-2 раза (Дрожжев М.Е., Лев Н.С., Костюченко М.В., 2002). БА у детей варьирует от 5 до 10% и почти в 2 раза превышает уровень данных по взрослому населению (Геппе Н.А. и соавт., 2002). У детей первых 3-х лет жизни бронхиальная астма в 30-50% случаев протекает под маской ОРВИ с бронхообструктивным синдромом.

Своевременная диагностика и контроль за течением бронхиальной астмы у детей предотвращает развитие тяжелых его форм (Геппе Н.А., 2000; Балаболкин И.И., Каганов С.Ю., 2001)

Данные литературы об особенностях иммунологической реактивности детей при бронхообструктивном синдроме противоречивы. Углубленная оценка иммунологического статуса детей раннего возраста с респираторной

патологией начата, но имеющиеся исследования отражают особенности лишь отдельных звеньев системы иммунитета.

На сегодняшний день в патогенезе многих заболеваний человека, сопровождающихся приобретенным иммунодефицитом, начинает активно рассматриваться апоптотический механизм иммуносупрессии (Ковальчук Л.В., Чередеев А.И., 1998; Ярилин А.А., 2001; Melis M et al., 1997; Bonegio R., Lieberthal W., 2002).

В основе достаточно большого числа патологических процессов лежат нарушения регуляции апоптоза (Белушкина И.Н., Северин С.Е., 2001). Вклад апоптоза в реализацию различных форм патологии находится еще в процессе осмысления, хотя уже сейчас ясно, что в одних случаях он может быть ключевым, а в других — определяет тот патологический фон, на котором разворачиваются специфические процессы. Эти закономерности апоптоза в целостном организме следует учитывать при разработке стратегии и тактики лечения различных форм патологии, в частности бронхолегочной.

В развитии воспалительной реакции ведущая роль принадлежит цитокинам, которые обеспечивают взаимодействие между клетками, активно участвующими в развитии местной и общей реакции на воспаление путем усиления или угнетения их функции (Кузин М.И., 2000; Симбирцев Ф.С., 2004). Нормально функционирующие механизмы иммунной системы препятствуют бесконтрольному выделению цитокинов и других медиаторов воспаления, обеспечивают адекватную реакцию организма на воспаление.

В настоящее время признано, что типы иммунного ответа связаны с одним из вариантов активации лимфоцитов с преимущественным участием клонов Т-лимфоцитов хелперов первого типа (Th₁) или второго типа (Th₂). Хроническая несбалансированность активации Th клонов приводит к развитию иммунопатологических состояний.

На сегодняшний день мало работ посвященных изучению состояния маркеров активации лимфоцитов цитокинового профиля у детей с

бронхообструктивным синдромом, по изучению их роли в трансформации БОС в бронхиальную астму.

В связи с выше сказанными, изучение возможностей повышения эффективности выявления и оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхиальной астмой, а также проведение профилактических мероприятий по предупреждению трансформации БОС в бронхиальную астму, является в настоящее время важнейшей медико-социальной проблемой.

Степень изученности проблемы

Во многих случаях патология легких, проявляющаяся бронхиальной обструкцией, своими корнями произрастает из самого раннего детского возраста, продолжается в старшем детском и в зрелом возрасте, является одной из причин нетрудоспособности и инвалидности. Мало работ по проведению длительного катамнестического наблюдения исходов бронхообструктивного синдрома у детей с манифестацией бронхообструкции в раннем возрасте.

Гипервосприимчивость дыхательных путей (Hyperresponsiveness) отражает степень их воспаления и является одной из характерных черт бронхиальной астмы. Установлено, что обструктивный бронхит и бронхиолит, перенесенные в раннем детстве, могут дать последствия в виде повышенной реактивности бронхов.

Состояние ГРБ не у всех детей, особенно старшего возраста, является обязательным компонентом полифакторного патогенеза бронхообструкции, что определяет дифференцированный подход к методам профилактики.

В педиатрии проведены широкие исследования у детей с БОС и бронхиальной астмой (Таточенко В.К., Зайцева О.В., Балаболкин И.И., Алтыбаева С.Ш., 1994;1998, Ахмедова Д.И., 2004-2009; Шамсиев Ф.М., 2006;). Между тем, неясными на сегодняшний день являются закономерности трансформации БОС в бронхиальную астму.

Много работ посвящено изучению клеточного и гуморального иммунитета у детей с БОС и БА. Но роли маркеров активации лимфоцитов и цитокинов в трансформации БОС в БА посвящено мало работ. Изучение апоптотических механизмов иммуносупрессии у детей с БОС в анамнезе на современном этапе является новым подходом к изучению данной проблемы.

Связь диссертационной работы с тематическими планами НИР. Работа выполнена в соответствии с тематическим планом НИР Ташкентской медицинской академии, номер гос.регистрации 01040033.

Цель работы: изучение отдаленных последствий заболеваний протекающих бронхообструктивным синдромом у детей и выявление факторов риска перехода в бронхиальную астму.

Для достижения поставленной цели были определены следующие **задачи исследования:**

1.Изучить структуру и отдаленные последствия заболеваний протекающих бронхообструктивным синдромом.

2. Разработать принципы выявления детей, имеющих повышенный риск заболевания бронхиальной астмой на основании учета экзогенных и эндогенных факторов риска.

3.Оценить функциональное состояние легких у детей в зависимости от исходов заболеваний протекающих бронхообструктивным синдромом.

4.Изучить показатели маркеров активации (CD25⁺, CD38⁺, CD95⁺) и цитокинов (IL-4, γ -INF) у детей с бронхообструктивным синдромом.

5.Выявить прогностически значимые факторы риска трансформации заболеваний протекающих с бронхообструктивным синдромом в бронхиальную астму.

Объект и предмет исследования: 284 ребенка в возрасте от 7 до 14 лет, обследованные на базе поликлиник №24, 30 и 59 г.Ташкента, 4 городская детская больница им. И. Эргашева за период 2007-2010 годов.

Методы исследования: клиническое наблюдение, функциональные и иммунологические методы, математический корреляционный анализ, дискриминантный анализ, статистический метод.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. В группу с повышенным риском по трансформации заболеваний протекающих БОС в БА относятся дети с наследственной отягощенностью по аллергическим и бронхолегочным заболеваниям, с неблагоприятным преморбидным фоном (тимомегалия, ДСТ, паратрофия, ЭКД), с длительным кашлем и одышкой после физической нагрузки.
2. Наиболее информативным, доступным и прогностически значимым методом определения ПСВ у детей с гиперреактивностью бронхов и бронхиальной астмой в амбулаторных условиях является пикфлоуметрия.
3. Оценка уровня маркеров активации и цитокинов может быть использована в качестве дополнительного и прогностического критерия тяжести БОС и служить методом иммуномониторинга детей с БА.
4. Низкий уровень показателя апоптоза, $g\text{-INF}$ в сочетании с неблагоприятным преморбидным фоном, наследственной отягощенностью по аллергическим заболеваниям является одним из факторов риска трансформации заболеваний с БОС перенесенных в раннем возрасте в БА в пре- и пубертатном возрасте.

Научная новизна:

Впервые проведено длительное проспективное наблюдение за детьми, перенесшими повторные эпизоды бронхиальной обструкции в раннем возрасте. Определена структура заболеваний протекающих бронхообструктивным синдромом, диагностические критерии для дифференциальной диагностики. Показано, что основными клиническими критериями трансформации заболеваний протекающих БОС в бронхиальную астму являются наличие наследственной предрасположенности по аллергическим и бронхолегочным заболеваниям, ТМ и ДСТ в анамнезе, их

сочетание с низкими показателями CD95, g-INF и высокими показателями IL-4 и IgE.

Выявлены клинико-функциональные особенности дыхательных путей детей, перенесших в раннем возрасте повторные эпизоды синдрома бронхиальной обструкции. Показано, что у 39% детей с частыми эпизодами БОС в анамнезе имеет место скрытая гиперреактивность бронхов, выявляемая с помощью пикфлоуметрии с физической нагрузкой.

Изучено состояние маркеров активации (CD25, CD38, CD95) и цитокинов (IL-4, g-INF) у детей с бронхообструктивным синдромом в анамнезе. Показано, что низкие значения апоптоза, g-INF и высокие показатели IL-4 и IgE являются прогностически неблагоприятными в плане трансформации БОС в бронхиальную астму.

На основании математического моделирования выявлены прогностически значимые факторы риска бронхиальной астмы у детей с частыми БОС в анамнезе

Научная и практическая значимость результатов исследования

Отдаленное проспективное наблюдение исходов заболеваний протекающих обструктивным синдромом способствует выявлению наиболее значимых факторов риска перехода в бронхиальную астму.

Раннее выявление детей с ГРБ поможет предотвратить развитие аллергических заболеваний бронхолегочной системы.

Целенаправленное исследование иммунной системы с изучением состояния маркеров активации и цитокинов поможет во время корректировать нарушения, и предотвратить трансформацию заболеваний протекающих с БОС в БА.

Реализация результатов. Результаты диссертации внедрены в практику работы кафедры «Инфекционные болезни и педиатрия» Ташкентской Медицинской Академии, отделений пульмонологии 4 городской больницы и первой клиники ТМА, поликлиник №24,30 и 59 г.Ташкента.

Апробация работы: Основные положения диссертации доложены на научно-практической конференции «Педиатрия Узбекистана Реформирование и стратегия развития» (4-6.10 2007), на VI Съезде Педиатров Республики Узбекистан (октябрь 2009), Республиканской научно – практической конференции посвященной «Болалар ва усмирлар саломатлигини муҳофаза қилиш микесидаги ютуқлар, муаммолар ва келгусидаги истикболлар» (25.03.2010), на кафедральной и межкафедральной апробации.

Публикации. Основные научные результаты опубликованы в 7 научных работах, в том числе 4 журнальных статей, 3 тезиса.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 101 страницах и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», 2 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, содержащего 196 источника, в том числе 78 зарубежных. Работа иллюстрирована 2 рисунками и содержит 6 таблиц, приведены 2 выписки из историй развития ребенка.

ГЛАВА 1. БРОНХООБСТРУКТИВНЫЙ СИНДРОМ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД И НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ (литературный обзор)

1.1. Встречаемость, причины возникновения, диагностика bronхообструктивного синдрома у детей

В последние годы отмечается выраженная тенденция к увеличению числа детей с частыми респираторными заболеваниями, сопровождающимися развитием синдрома бронхиальной обструкции [3,10,26,46,88].

Являясь достаточно распространенным патологическим состоянием во всех возрастных группах, бронхообструктивный синдром в раннем возрасте регистрируется у 10-30% детей, т. е. хотя бы один раз в жизни бронхоспазм возникает у каждого 4-го ребенка до 3 лет [58,130]. Это обусловлено прежде всего анатомо-физиологическими особенностями органов дыхания, в силу которых воспалительный отек и гиперсекреция легко блокируют узкие дыхательные пути. Чем моложе ребенок, тем выше вероятность того, что повторяющиеся эпизоды свистящих хрипов астмой не являются [22,131,141]. У детей с отягощенным семейным анамнезом по аллергии БОС, как правило, развивается чаще – в 30-40% случаев, такая же тенденция имеется и у детей, которые часто, более 6 раз в году, болеют респираторными инфекциями [8,46,93].

Российскими исследователями установлено, что одним из патогенетических звеньев развития бронхообструкции является нарушение в системе местного иммунитета респираторного тракта [37,48,69], снижение Т - и В - лимфоцитов [11,75,85].

Рецидивирующий характер эпизодов бронхиальной обструкции может быть обусловлен свойственным для детей раннего возраста незавершенным фагоцитозом, недостаточностью IgA, отсутствием специфического иммунитета к вирусным и бактериальным агентам, а также подавлением фагоцитарной активности некоторыми микроорганизмами

[36,45,52,60,89,100,146,]. Обструктивный синдром, протекающий на фоне транзиторного иммунодефицита, который имеет место при тимомегалии, часто принимает затяжное, рецидивирующее течение. Было установлено, что у детей раннего возраста, впервые развившимся ООБ, функциональная активность вилочковой железы, сниженная под воздействием ОРВИ, восстанавливается в ходе комплексной терапии. Это указывает на временную тимическую недостаточность [159].

У 60% детей с перинатальным поражением ЦНС обструктивный бронхит манифестировался в первом полугодии жизни, фактически при первой встрече с вирусной инфекцией, тогда как у детей без поражения ЦНС во втором полугодии жизни и позже [51,104,113].

По данным российских исследователей, особенностями пневмонии с БОС, по сравнению с пневмонией без данного синдрома являются: более тяжелая дыхательная недостаточность, двусторонняя локализация и интерстициальная форма пневмонии, чаще отмечаются коклюшоподобный кашель и часто сочетание тимомегалии [32,76]. Повторный бронхообструктивный синдром в раннем возрасте развивается при многочисленных врожденных и приобретенных состояниях: это различные пороки развития нижних дыхательных путей и сосудов легких, муковисцидоз, первичная цилиарная дискинезия, туберкулезный бронхоаденит, инородные тела трахеи и бронхов, гастроэзофагальный рефлюкс, приобретенные стенозы трахеи, новообразования средостения и др.

По данным В.П.Алексеева (2001) у детей раннего возраста в механизме бронхиальной обструкции преобладающее значение имеют неспецифические, неиммунные факторы, обусловленные воспалительными изменениями бронхиального дерева, инфекционным токсикозом и морфологическими дефектами трахеобронхиальной стенки [3]. Было предложено выделять несколько вариантов течения БОС у детей раннего возраста: БОС у детей первых лет жизни; БОС при гастроэзофагеальном рефлюксе и перинатальных поражениях ЦНС; БОС при формировании

малых форм атопии и БОС при неспецифических синдромах дисплазии соединительной ткани [27,40,81,116]. Киргизские исследователи установили различные клиничко-патогенетические варианты БОС: бронхоспастический, бронхитический, бронхиальная обструкция на фоне морфологических дефектов трахеобронхиальной стенки [54]. Часто БОС является манифестацией бронхиальной астмы [41,44,46,48,61].

Учитывая гетерогенность этиопатогенетических факторов у детей при развитии БОС нужно применять, индивидуальный подход к диагностике и терапии [73,83].

Разноречивость сведений о частоте и структуре бронхиальной обструкции обусловлена отсутствием единого подхода к дифференциальной диагностике, трактовке этиологии и патогенеза. Кроме того, БОС не всегда фиксируется в заключительном диагнозе и в этом случае не подлежит статистическому учету.

Известно, что у части детей после перенесенного однократно обструктивного бронхита последующие острые респираторные заболевания протекают с явлениями бронхообструкции, т.е. БОС принимает рецидивирующее течение. При повторных эпизодах БОС на фоне ОРЗ следует дифференцированно подходить к оценке причин рецидивирования бронхообструкции. Можно выделить несколько групп факторов, наиболее часто способствующих рецидивам БОС на фоне респираторной инфекции:

1. Наличие БА, дебют которой у детей раннего возраста часто совпадает с развитием интеркуррентного ОРЗ.

2. Латентное течение хронического бронхолегочного заболевания. В этом случае на фоне ОРВИ ухудшение состояния латентного БОС может создать иллюзию рецидивирующего течения БОС.

3. Наличие гиперреактивности бронхов, развившейся вследствие перенесенной ОРИ нижних дыхательных путей. Это считается наиболее частой причиной рецидивирующего течения БОС в период раннего детства.

Наиболее частой причиной БОС является БА, причем у большинства больных БА впервые манифестирует в раннем возрасте. Начальные проявления заболевания, как правило носят характер БОС, сопровождающего респираторные вирусные инфекции. Скрываясь под маской ОРВИ с обструктивным бронхитом, БА иногда на протяжении длительного времени не распознаётся и больные не лечатся. Достаточно часто диагноз БА устанавливается спустя 5-10 лет после появления первых клинических симптомов болезни [13,15,24,28].

Диагностика астмы в раннем возрасте является сложной задачей, поскольку эпизоды свистящих хрипов и кашель - наиболее частые симптомы при различных заболеваниях органов дыхания у детей первых лет жизни.

По данным J.Levy, ребенок обращается к педиатру в среднем 16 раз до того, как ему поставят диагноз БА. Лишь у 25% детей диагноз ставится в течение первого года после появления симптомов заболевания.

Особый интерес представляют данные о частоте установленного диагноза БА у детей раннего возраста с БОС. По данным российских авторов [9,14,35,66] почти у половины детей раннего возраста, госпитализированных по поводу БОС, заболевание является дебютом БА. В то же время среди детей дошкольного возраста, часто, более 6 раз в году, болеющих респираторными заболеваниями, БА имела место у 20%.

Таким образом, БОС не являясь самостоятельной нозологической формой может сопутствовать многим патологическим состояниям, причем однотипное течение бронхообструкции может явиться следствием разных заболеваний. Все дети с БОС нуждаются в комплексном обследовании с целью установления заболевания, послужившего причиной развития БОС, и своевременного проведения дифференцированных схем терапии.

1.2. Современные взгляды на проблему бронхиальной астмы и гиперреактивности бронхов у детей

Аллергическими заболеваниями страдает около 10—15% населения земного шара. В структуре аллергических заболеваний видное место занимают аллергические поражения респираторного тракта, из которых наиболее тяжелым является бронхиальная астма (БА). В последние десятилетия во всех экономически развитых странах отмечается значительный рост частоты и тяжести течения БА, характерен более ранний дебют заболевания. Частота БА составляет в структуре детской заболеваемости по России от 0.2—0.5% до 8% (в США 6—8%). Распространенность бронхиальной астмы среди детского населения России, по данным эпидемиологических исследований, достигает в среднем 5- 10%. (Геппе Н.А., Каганов С.Ю., Чучалин А.Г., 2002).

В связи с бурным развитием в последние годы клинико-иммунологических, лабораторных и инструментальных методов исследования, появилось много сведений характеризующих с новых позиций этиологические и патогенетические варианты развития БА.

Бронхиальная астма (БА) - важная проблема педиатрии [17,91,102,169,186]. В мире наблюдается постоянный рост заболеваемости бронхиальной астмой у детей [125,181,182].

Несмотря на многочисленные исследования, БА остается до конца не изученной и в XXI веке. Определение понятия БА претерпевает изменения с 1950 года. Первоначально она считалась бронхоспастическим заболеванием, потом повышенной реактивностью на неспецифические возбудители, а в более поздний период - хроническим воспалительным процессом [13,23,24,29,74,131].

В настоящее время, принято следующее рабочее определение: Бронхиальная астма у детей - „заболевание, в основе которого лежит хроническое аллергическое воспаление бронхов, сопровождающееся их гиперреактивностью и периодически возникающими приступами

затрудненного дыхания или удушья в результате распространенной бронхиальной обструкции, обусловленной бронхokonстрикцией, гиперсекрецией слизи, отеком стенки бронхов. Бронхиальная обструкция (под влиянием лечения или спонтанно) обратима" [74]. БА рассматривается и как хроническое психосоматическое заболевание, влияющие на физическое здоровье ребенка, на его эмоционально-личностную сферу и межличностные отношения.

В последние годы распространенность аллергических заболеваний среди детей в большинстве стран мира значительно возросла [182,190]. В детском возрасте БА имеет значительный удельный вес (до 50-70 %) среди прочих заболеваний аллергического характера [7,12,41,66,147,165,166].

Эпидемиологические исследования указывают на рост количества детей, больных бронхиальной астмой во всем мире, особенно за последние два десятилетия (Fenne Н.А, 2002; Чучалин А.Ф., 2002; Шогенова Ш.С., 2006). Стремительно растет количество - детей, страдающих бронхиальной астмой с раннего возраста. Распространенность симптомов бронхиальной астмы у детей составляет до 30% в различных популяциях (Балаболкин И.И, 2006; Мачарадзе Д.Ш., Сепиашвили Р.И, 2006).

Распространенность бронхиальной астмы в разных регионах мира, по данным ISAAC (International Studi of Astma and Allergies in Childhood) (1998) и ECRHS (European Communiti Respiratory Health Survey), составляет 10-15%, число больных детей достигает 100-150 миллионов человек [94].

Сравнительный анализ данных, полученных при оценке программы ISAAC, показал, что уровень распространенности бронхиальной астмы в различных странах различается в 10-15 раз и колеблется от 2,1 до 32,2 % в группе подростков 13-14 лет и от 4,1 до 32,1 % в группе детей 6-7 лет.

Распространенность бронхиальной астмы оказалась наиболее высокой в англоязычных странах, особенно в Австралии, Великобритании, Новой Зеландии, США. Меньше всего случаев бронхиальной астмы выявлено в Китае, Индонезии, Узбекистане, Греции, Грузии и Албании.

Среди детей в возрасте 7-12 лет, проживающих в Японии, она составила 24,1 % [168,194].

Большой разрыв показателей заболеваемости и распространенности бронхиальной астмы среди детей по официальной статистике с фактическими данными свидетельствует о наличии скрытой заболеваемости бронхиальной астмой. Такая ситуация объясняется не только квалификацией врачей, но и недостатками методического плана. Например, по данным российских ученых из 7 миллионов больных бронхиальной астмой учитывается только около 1 миллиона (Чучалин А.Г., 2000). Число ошибочных диагнозов у детей колеблется от 20 до 60%: так, у 15,9% детей диагноз бронхиальная астма был установлен в первые 6 месяцев болезни, у 18,8% больных – спустя 2 года, у 10,6% - через 5 лет, у 10% больных - через 7 – 10 лет, у 6,2% - через 11 – 14 лет (Соколова Л.В., 2002).

При обследовании детей г. Воронежа диагноз бронхиальной астмы установлен у 6,6% учащихся первых классов и у 8,8% учеников восьмых классов, что в значительной мере превышает официальные статистические данные о распространенности этого заболевания (Блинова А.С., Почивалов А.В., 2003).

Вызывает большую тревогу распространенность «симптомов бронхиальной астмы», которая в несколько раз превышает уровень распространенности самого заболевания. Так, распространенность «симптомов бронхиальной астмы» у учеников 1-х классов составила 20,52%, а у учеников 8-х классов – 22,17%. (Дрожжина М.Е., 2002)

Ошибочная диагностика инфекционного поражения у больного с аллергическим бронхитом нередко приводит к тому, что в течение нескольких лет болезни у ребенка диагностируется 6—8 и более таких пневмоний. Результатом такой диагностической ошибки является нерациональное массивное применение антибиотиков, злоупотребление физиотерапевтическими процедурами, в то время как для больного

необходимо сочетание неспецифической десенсибилизирующей терапии с поисками и возможной элиминацией причинно-значимых аллергенов.

При отсутствии своевременной диагностики БА у детей раннего возраста правильный диагноз ставится со значительным запозданием, в период типичных приступов экспираторного удушья, появляющихся в более старшем возрасте. Ошибочно установленные ранее пневмонии дают основание в таком случае трактовать бронхиальную астму как инфекционно-аллергическую.

Таким образом, поздняя диагностика астматического бронхита ведет к гипердиагностике микробно-вирусных пневмоний, что и свою очередь является причиной гипердиагностики инфекционно-аллергической бронхиальной астмы в детском возрасте. Ошибочная трактовка формы бронхиальной астмы, в свою очередь, препятствует своевременному проведению комплекса профилактических и лечебных мероприятий.

В настоящее время доказано, что бронхиальная астма является наследственным заболеванием. Семейный анамнез атопии является простым и надежным предиктором атопической сенсibilизации. Семейный анамнез свидетельствует о том, что кровные родственники 40-50 % больных бронхиальной астмой страдают различными аллергическими заболеваниями, в том числе и бронхиальной астмой. Риск развития аллергического заболевания в семье, где аллергическая предрасположенность отсутствует, составляет 20%. Он увеличивается до 50 % в семьях, где аллергическими заболеваниями страдает один из родителей, и превышает 66-75 %, если аллергическим заболеванием страдают оба родителя [5,16]. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что атопический статус матери является более сильным предиктором атопии, чем атопический статус отца. У детей с наследственной предрасположенностью к бронхиальной астме дебют симптомов бронхиальной астмы чаще наблюдается в первом десятилетии жизни. Согласно данным Johnson C.C. et al. [150], 27 % детей к 4-м годам имели то или иное аллергическое заболевание, причем дети

матерей, больных бронхиальной астмой, в 3 раза чаще заболевали именно бронхиальной астмой. Наличие у ребенка атопического дерматита подразумевает более высокий риск развития бронхиальной астмы в будущем – 10-30 % [38]. В связи с этим, необходимо уделять особое внимание детям, у которых атопический дерматит развился на первом году жизни. Вероятность развития бронхиальной астмы у ребёнка существенно возрастает при наличии атопического дерматита с семейным атопическим анамнезом – до 50,2 %.

На протяжении последних трёх десятилетий в западных странах растёт заболеваемость бронхиальной астмой, и создаётся впечатление, что рост заболеваемости сопровождается более частое применение антибиотиков у детей. Проведено исследование для оценки связи между применением антибиотиков на первом году жизни и развитием астмы у детей [158].

По данным зарубежных исследователей проведение одного и более курсов антибиотикотерапии на первом году жизни ребёнка может являться фактором риска развития астмы. Возможно, существует дозозависимый эффект, то есть риск астмы повышается с увеличением количества проведённых курсов терапии.

Бронхиальная астма отличается многообразием клиники и функциональных проявлений, особенностями течения и нередко сочетается с другими заболеваниями легких. Поэтому диагностика БА у детей и подростков иногда вызывает у врачей трудности, приводящие к ошибкам. Некоторые педиатры поликлиник считают, что диагностировать астму можно лишь в стационаре, дети при этом не получают своевременно базисной терапии, заболевание прогрессирует, развиваются тяжелые осложнения, наступает инвалидность. Частота ошибочных диагнозов при БА у детей колеблется от 5 до 20%. Повышенный интерес к БА у подростков, обусловлен тем, что БА является широко распространенной патологией и характеризуется определенными особенностями течения в подростковом возрасте [9].

Естественное течение БА у детей и взрослых является предметом пристального внимания. Главный вопрос, возникающий у больного и членов его семьи, – исчезает ли астма. Было показано, что от 30 до 70% детей, имевших симптомы БА, отмечают значительное улучшение состояния или полное исчезновение симптомов заболевания в подростковом возрасте [4]. 2/3 детей продолжают испытывать симптомы в пубертатном и во взрослом периоде. Исчезнувшая в пубертатном возрасте (особенно у мальчиков) БА вновь возникает во взрослом периоде. Показано, что прогноз астмы зависит от частоты симптомов в подростковом возрасте и распределяется следующим образом: 73% пациентов, у которых в 14-летнем возрасте отмечались редкие симптомы БА, в последующем имели незначительные проявления заболевания или же они отсутствовали; 68% пациентов с частыми приступами удушья в 14 лет продолжали жаловаться на такие приступы. На естественное течение БА у подростков влияют самые различные факторы, от которых может зависеть течение заболевания, реакция на лечение, комплаенс и т. д. К таким факторам можно отнести эндокринную перестройку организма, психологическую неуравновешенность, сопутствующую соматическую патологию. Для подростка, больного БА, пубертатный период является более сложным, чем для здорового. При этом проблема заключается в первую очередь в том, что именно в этот возрастной период нейроэндокринный дисбаланс, присущий пубертату, влияет на течение заболевания. Сам факт наличия хронической патологии, осознание длительности связанных с болезнью ограничений и неудобств накладывают определенный отпечаток на личность подростка. Кроме того, характерное для подростков постоянное эмоциональное напряжение, резкие колебания настроения вследствие действия неблагоприятных внешних факторов могут привести к возникновению нервно-психических нарушений.

Установлено, что очаги инфекции в ЛОР-органах значительно ухудшают течение бронхиальной астмы (БА). К.Г. Назаренко и В.В. Березнюк (1999) наблюдали у детей с БА и хроническим тонзиллитом,

гипертрофией миндалин II и III степени высокую частоту заболеваемости ОРВИ, усиление тяжести БА, более длительное и тяжелое течение аллергического поражения респираторного тракта с развитием толерантности к медикаментозной терапии.

В последние годы значительно возросла роль психоэмоциональных и психосоциальных факторов в этиологии и патогенезе данного заболевания (Овчаренко С.И. и соавт., 2002). В связи с этим многие исследователи относят данный недуг к психосоматическим заболеваниям, что подтверждается данными о возникновении и провоцировании приступов БА при эмоциональной нагрузке и психологическом стрессе (Иванов Д.А., 2000, Суворкин А.Б., 1999). В настоящее время спектр возможных проявлений психосоматических взаимоотношений при БА в клинической практике сформулирован как «астматический дистресс» (Чучалин А.Г., 2002).

На сегодняшний день имеются несколько методов диагностики и мониторинга бронхиальной астмы. Измерение пиковой скорости выдоха (ПСВ) – пикфлоуметрия – служит важным методом диагностики и мониторинга БА. В идеале полученный показатель ПСВ следует сравнивать с лучшим показателем ПСВ, измеренным ранее пациентом с помощью собственного пикфлоуметра. Увеличение ПСВ на 60 л/мин после ингаляции бронхолитика (или на 20% и более от ПСВ до приема бронхолитика) или вариабельность ПСВ в течение суток более 20% (в случае измерения ПСВ два раза в день – более 10%) указывают на диагноз БА.

Также проводятся кожные тесты с аллергенами и определение общего и специфических IgE в сыворотке крови. Наличие у пациента аллергии увеличивает вероятность диагноза БА и может помочь выявить факторы риска, провоцирующие развитие симптомов БА у конкретного пациента.

У пациентов с типичными симптомами БА, но нормальной функцией легких для постановки диагноза БА может потребоваться оценка бронхиальной гиперреактивности в провокационном тесте с метахолином, гистамином или физической нагрузкой. Этот тест является чувствительным в

диагностике БА, но имеет ограниченную специфичность. Трудности в диагностике у подростков представляют определенные формы БА.

У некоторых пациентов с БА основным или даже единственным симптомом заболевания является хронический кашель (часто появляющийся по ночам). У этих пациентов особенно важно выявление вариабельности функции легких и наличия бронхиальной гиперреактивности.

Физическая нагрузка является важной причиной появления симптомов БА у большинства пациентов, а у некоторых (чаще у детей) она служит единственным триггером БА. Нагрузочный тест с бегом может позволить поставить точный диагноз данной формы БА.

Бронхиальная реактивность (БР) - представляет собой способность дыхательных путей отвечать изменением своего диаметра на внешние и внутренние воздействия. Гиперреактивность бронхов (ГРБ) - это состояние дыхательных путей, выражающееся в их повышенной реакции на различные химические, физические или фармакологические раздражители, когда бронхоспазм развивается в ответ на воздействие, не вызывающее такой реакции у большинства здоровых лиц (Reed C. T., Townley R. G., 1983). Этот феномен является ключевым при бронхиальной астме.

В основе ГРБ лежит нарушение регуляторных механизмов, определяющих диаметр бронхов, который зависит от тонуса гладкой мускулатуры, толщины слизистой оболочки и количества бронхиального секрета. В норме существует равновесие между системами регуляции, вызывающими уменьшение просвета бронхиального дерева (парасимпатическая нервная система, медиаторные клетки, в какой-то мере α -адренергическая система) и теми, которые вызывают расширение бронхов (β -адренергическая система и несимпатическая ингибиторная система).

Наиболее вероятной общей причиной ГРБ является воспаление, приводящее к нарушению целостности эпителия дыхательных путей (Djukanovic R. et al., 1990, Jeffery P. K., 1991). По данным Pullan C. R.

повышение БР наблюдается после контакта с аллергенами, с низкомолекулярными химическими веществами, к которым имеется сенсibilизация, с пылью. Курение, в том числе пассивное, также способствует повышению реактивности бронхов. Транзиторное повышение БР может сохраняться после вирусных инфекций в течение нескольких недель и даже лет, проявляя себя периодами навязчивого кашля и диспноэ.

Полагают, что предрасположенность к ГРБ обусловлена генетически (Lowell D. I. et al. 1987), а внешние факторы способствуют ее проявлению или усилению (Pullan C.R., Hey E. N., 1983).

В перинатальный период эндогенная регуляция тонуса бронхов может быть нарушена в результате гипоксических и травматических повреждений головного мозга и эпителия дыхательных путей. ГРБ в таких случаях сохраняется длительное время, усиливая воздействие на холинорецепторы провоспалительных медиаторов в периоды инфекционных заболеваний и аллергических реакций [33,107].

ГРБ у детей – одна из причин БОС и некоторых форм БА. ГРБ при БА – следствие в основном хронического воспаления атопического генеза [33,107]. ГРБ, формирующаяся после манифестного воспаления и других деструктивных воздействий, трактуется как вторичная. В патогенезе вторичной ГРБ в основном участвуют провоспалительные медиаторы – продукты метаболизма арахидоновой кислоты. Обструкция бронха – следствие отека, гиперкринии и спазма гладкой мышцы. ГРБ в таких случаях – готовность к повторному воспалению за счет сохраняющейся перибронхиальной клеточной инфильтрации.

Нормальные показатели функции внешнего дыхания в периоде ремиссии бронхиальной астмы не означают отсутствия гиперреактивности бронхов, а неполное восстановление бронхиальной проходимости в периоде ремиссии почти всегда сопровождается бронхиальной гиперреактивностью. Эти данные подчеркивают важность функционального контроля за полнотой

восстановления бронхиальной проходимости после приступа бронхиальной астмы.

Полное исследование функции легких в межприступном периоде включает пробы на выявление гиперреактивности /гиперчувствительности бронхов.

Гипервосприимчивость дыхательных путей (Hyperresponsiveness) отражает степень их воспаления и является одной из характерных черт бронхиальной астмы. Этот термин является обобщающим для гиперчувствительности (Hypersensitivity) и гиперреактивности (Hyperreactivity), обозначающих соответственно смещение влево и увеличение угла наклона кривой доза-ответ, получаемой в ходе бронхоконстрикторного теста [176].

Непростым вопросом является отбор для контроля здоровых детей, так как на неспецифическую гиперреактивность бронхов влияет большое количество факторов. Так, установлено, что обструктивный бронхит и бронхиолит, перенесенные в раннем детстве, могут дать последствия в виде повышенной реактивности бронхов.

Состояние ГРБ не у всех детей, особенно старшего возраста, является обязательным компонентом полифакторного патогенеза бронхообструкции, что определяет дифференцированный подход к методам профилактики.

Лечение и профилактика обострений уже развившегося аллергического воспаления и обусловленной им вторичной ГРБ – сегодня уже во многом решенная задача. Однако общий уровень заболеваемости детей БА и БОС не снижается. Причина – отсутствие эффективных комплексных мер первичной профилактики.

Таким образом, профилактика бронхообструктивных заболеваний связана с возможно ранним выявлением первичной ГРБ и ее коррекцией.

1.3. Изменения иммунологического статуса у детей с бронхообструктивным синдромом и бронхиальной астмой

Достаточно давно стало известно, что иммунная система является компонентом гомеостатического треугольника, в которой кроме нее входят нервная и эндокринная системы. Если не нарушены взаимные регуляторные отношения между ними и все участники иммунного ответа качественно выполняют свои функции, организм адекватно будет реагировать на любые антигены, в том числе на микроорганизмы [50,,105,110].

В возникновении вторичного иммунодефицитного состояния, которая имеет место у детей с БА, важная роль принадлежит процессам адаптации, связанным с приспособлением детского организма к условиям внешней среды и развитием воспаления в легких, что сопровождается повышением функциональной активности гипофиза и коры надпочечников [1,12]. Частая респираторная заболеваемость является клиническим маркером состояния дизадаптированности организма ребенка [34,37,101]. При этом отмечается подавление активности естественных киллеров, которые играют важную роль в поддержании иммунологического гомеостаза [53].

Морфофункциональная незрелость иммунных механизмов у детей раннего возраста обуславливает не только функциональные иммунодефициты, но и раннее развитие иммунопатологических реакций при воздействии антигенных раздражителей на систему иммунитета, особенно на первом году жизни. Частые ОРЗ у детей раннего возраста способствует срыву адаптационных возможностей организма.

Иммунную систему ребенка нельзя изучать без учета особенностей его становления. Ю.Вельтишевым (1991) было выделено 5 критических периодов становления иммунобиологической реактивности ребенка [25].

Первый - сразу после рождения. Иммунная система подвержена сильным супрессорным влияниям, гуморальный иммунитет обеспечивается почти полностью материнскими антителами. В крови много Т-лимфоцитов, низкая активность ЕК сочетается с ограниченным синтезом γ -интерферона.

Второй период - 3-6 мес. В это время пассивный гуморальный иммунитет ослабляется в связи с катаболизмом материнского γ -глобулина. Третий – конец первого-второй годы жизни. Начинается интенсивное переключение синтеза антител класса IgG. Четвертый период – 4-6-ой годы жизни. Уровни IgM и IgG в крови достигают показателей взрослых, уровень IgA все еще низок. Пятый период – подростковый возраст. Пубертатный скачок сочетается с уменьшением массы лимфоидных органов.

Бронхиальная астма является хроническим воспалительным заболеванием, которое может приводить к значительным ограничениям в физических, эмоциональных и социальных аспектах жизни ребёнка. Признаки воспаления бронхов сохраняются даже в бессимптомный период заболевания и являются результатом изменений в иммунной системе, а их выраженность, коррелирует со степенью тяжести заболевания (Чучалин А.Г., 2002; Rabe K.F., Vermeire P.A., Soriano J.B.: et al., 2000):

Современная концепция о гетерогенности иммунного ответа в отношении клеточной и гуморальной его форм, свидетельствующая об отсутствии единого образца защиты при той или иной инфекции, позволяет выделить среди детей, страдающих вирусной или бактериальной инфекцией, различный доминирующий механизм иммунной защиты – клеточный Th1-подобный, или гуморальный, Th2-подобный [57,149,152]. При большинстве инфекций разрешение патологического процесса реализуется при иммунном ответе смешанного типа, включающего и клеточную, и гуморальную форму защиты в острую фазу заболевания.

Современная концепция патогенеза бронхиальной астмы исходит из признания ведущей роли иммунных механизмов в ее развитии. Обнаруживаемые при этом заболевании изменения в иммунном ответе рассматриваются как следствие сенсибилизации организма и существенного влияния на функционирование генетических и средовых факторов. IgE-опосредуемые аллергические реакции являются ведущими в развитии бронхиальной астмы у детей. Их патогенетическую значимость

подтверждает частое обнаружение в анамнезе таких больных наследственного предрасположения к аллергическим реакциям и болезням, наличия ранее других проявлений атопии (Bias M.E.Z., Boniface S., Koscher V. et al., 2003).

В то же время у многих детей больных бронхиальной астмой выявляются клинические признаки иммунологической недостаточности. К ним могут быть отнесены: склонность к частым острым респираторным заболеваниям вирусного происхождения, развитие хронических очагов, инфекции, возникновение вторичного инфицирования кожи при сопутствующем атопическом дерматите, нарушение микробиоценоза кишечника (Чучалин А.Г., 1996; Балкарова Е.О., Чучалин А.Г., 1998; Балаболкин И.И., 2006; Булина О.В., 2006; Butcher E. C, Williams M., Youngman K. et al., 1999). Дисбаланс в иммунной системе и цитокиновая дисрегуляция играют существенную роль в поддержании хронического воспалительного процесса и гипоксического состояния при бронхиальной астме у детей.

Исследования иммунопатогенеза аллергических заболеваний показали, что в процесс аллергического воспаления вовлекается ряд клеток, взаимодействие которых регулируется каскадом цитокинов. Разные стадии течения аллергического процесса характеризуются различным цитокиновым профилем, определяющим направленность действия лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов и других клеток (Фрейдлин И.С., Тотолян А.А. 1996; Ярилин А.А., 1999; Хаитов Р. М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г., 2000; Чучалин А.Г., 2001; Эюбова А.А., Сафаралиева Э.С., Гаджиева Н.А., 2006; Romagnani S., 1997; Chung K.F., Barnes P.J., 1999; Griiber C, Nilsson L., Björkstén B., 2001; Romagnani S., 2001). Иницирующим механизмом хронического течения воспаления при бронхиальной астме является иммунный дисбаланс Th1/Th2 с нарушением в системе цитокинов. Преобладание Th2-поляризованного цитокинового профиля формирует иммунный ответ и развитие аллергического воспаления. Изменения в

системе гипоталамус-гипофиз-надпочечники являются одними из важнейших в процессе становления аллергической реакции (Шарапова И.Л., 2000; Фролов Б.А., 2006; Riches P., Gooding R., Millar CB., Rowbottom A.W., 1992; Rbmagnani S., 2001; Shira T., Suzeki K., Jnui W., et al., 2003; Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы, 2007).

Нормально функционирующие механизмы иммунной системы препятствуют бесконтрольному выделению цитокинов и других медиаторов воспаления, обеспечивают адекватную реакцию организма на воспаление. В крови в самом начале воспаления одновременно появляются про- и противовоспалительные ИЛ. При этих условиях они в функциональном отношении создают равновесие, определяющее благоприятное течение воспалительного процесса, отграничение очага воспаления.

Чрезмерная активация клеток, продуцирующих цитокины, может привести к избыточному выделению ИЛ и других медиаторов воспаления. Последующее бесконтрольное выделение цитокинов чрезмерно активированными макрофагами и другими цитокинпродуцирующими клетками приводит к тяжелым последствиям. Цитокины вместе с другими медиаторами воспаления из факторов иммунной защиты организма превращаются в фактор агрессии [18,30,59,96].

γ -INF – важнейший цитокин активации макрофагов, стимулирует фагоцитоз, а также киллинг нейтрофилов и естественных киллеров, регулирует силу иммунного ответа, способствует адгезии гранулоцитов к эндотелиальным клеткам. γ -INF повышает и понижает антителообразование, стимулирует реакции клеточного иммунитета, усиливает активность ЕКК и цитотоксическую активность [42,65,75,99,109,163].

На сегодняшний день несомненна контрольно-регуляторная роль INF в сохранении гомеостаза. При этом основные выявленные эффекты INF можно разделить на противовирусные, антимикробные, антипролиферативные, иммуномодулирующие.

Недостаточность резервных возможностей интерферогенеза, особенно в плане синтеза γ -интерферона, осуществляющего мощную противовирусную защиту в организме, несмотря на нормальный уровень интерферона в сыворотке крови, объясняет сохранение вялотекущей реакции воспаления в организме ребенка даже при отсутствии клинических признаков ОРЗ [6,93].

По значимости система INF приближается к системе иммунитета, а по универсальности даже превосходит ее [103]. γ -INF обладает способностью индуцировать апоптоз, является антагонистом IL-4.

IL-4 – необходимый компонент для продукции IgE. Он продуцируется активированными Т-клетками (Th-2 типа). IL-4 воздействует на покоящиеся В-клетки, делая их чувствительными к действию различных стимулов: повышает пролиферативную активность Т- и В-лимфоцитов [71,77,87,99,115,134,163,183]. При пневмонии у детей без ТМ отмечено повышение синтеза IL-4, а при ОРВИ его уровень не изменяется [112].

γ -INF усиливает клеточно-опосредованный иммунный ответ, а IL-4 – гуморальный. При соотношении γ -INF/IL-4=1 существует риск присоединения сенсibilизации к ингаляционным аллергенам [18].

Таким образом, нарушение продукции, секреции и рецепции противовоспалительных цитокинов приводит к глубоким дефектам антиинфекционной защиты, вплоть до развития «иммунологического паралича», и усугубляет прямое повреждающее действие микроорганизма и их токсинов на легочную ткань.

Нормальное функционирование иммунной системы строится на балансе Th1 и Th2 основанном на равноценной продукции их регуляторных цитокинов, поэтому избыточная активация какого-либо из типов Т - хелперных клонов может направить иммунный ответ по одному из альтернативных вариантов, а хроническая несбалансированность их активации приводит к развитию иммунной патологии [55,152,157].

Формирование атопического фенотипа происходит уже в антенатальном периоде, при этом IgE_опосредуемые антигенспецифические реакции могут возникнуть внутриутробно. Материнские IgE и IgG, а также цитокины амниотических вод, в сочетании с присутствием аллергена в фетоплацентарном окружении являются возможными факторами становления Th1, Th2 ответа на окружающие антигены у плода. Согласно современным данным, процесс становления атопии или дифференцирования неонатальной иммунной системы по пути Th2 начинается еще до рождения ребенка. Происходит это вследствие ряда физиологических изменений, происходящих в организме беременной женщины [12]. Доказано, что на определенных сроках внутриутробного развития плод может заглатывать и абсорбировать амниотические воды, содержащие цитокины и аллергены, тем самым стимулируя собственные Т-лимфоциты на определенный, а именно, Th2 тип иммунного ответа [33]. Кроме того, в процессе внутриутробного контакта с аллергенами принимают участие кожа и легкие плода. Кожа плода, находясь в непосредственном контакте с амниотическими водами в течение всей беременности, может представлять некоторые вещества, содержащиеся в них, как антигены (АГ). Некоторое количество амниотических вод, как правило, содержит фетальная жидкость легких вследствие незначительной аспирации ее во время беременности. Подобный первичный контакт иммунной системы плода с определенными АГ может непосредственно влиять на характер иммунного ответа ребенка в постнатальном периоде.

Таким образом, материнские IgE и IgG, а также цитокины амниотических вод, в сочетании с присутствием аллергена в фетальном окружении, являются возможными факторами становления Th1-Th2 ответа на окружающие антигены у плода. Очевидно, взаимодействие на уровне мать – плацента – плод, находясь в настоящее время в фокусе научных интересов, несет в себе потенциальный ответ на вопрос о возможности первичной профилактики бронхиальной астмы и атопии в целом [143].

В настоящее время среди возможных причин снижения уровня Т-лимфоцитов рассматривается механизм их поражения по типу апоптоза.

Апоптоз - запрограммированная клеточная гибель, которая происходит незаметно для микроокружения [70,79,80,92,95,122,138,174]. Если массовая гибель клеток многоклеточного организма по механизму некроза часто ассоциируется с гибелью всего организма, то гибель клеток по механизму апоптоза рассматривается скорее как условие нормального существования организма. В наиболее общей форме назначение апоптоза состоит в определении размеров и «архитектуры» организма, что проявляется: в поддержании постоянства численности клеток; в определении формы организма и его частей; в обеспечении правильного соотношения численности клеток различных типов; в удалении генетически дефектных клеток.

Недостаточность проявления апоптоза отражается на процессах морфогенеза, элиминации клеток с генетическими поломками, становлении аутоотолерантности и проявляется в форме разного рода дефектов развития, аутоиммунных процессах и злокачественных опухолях [250,256,267].

Избыточное накопление апоптотических клеток из-за нарушения их утилизации фагоцитами с участием комплемента приводит к тому, что, во-первых, собственные антигены на поверхности апоптотических клеток распознаются как чужеродные, а во-вторых, изменяется спектр доминирующих цитокинов с провоспалительных на противовоспалительные, что способствует длительному поддержанию иммунного ответа Th2-типа [111,117,144,145,148].

Существует гипотеза о «альтруистическом самоуничтожении» клеток – когда клетки на вирусную инфекцию реагируют активацией апоптоза с целью предупреждения репликации вируса. Некоторые вирусы блокируют апоптоз, создавая себе оптимальные условия для собственной репродукции [19,20,21].

Применительно к инфекционной патологии, обусловленной бактериальными патогенами, апоптоз выполняет функцию защиты макроорганизма. Гибель инфицированных клеток с последующей элиминацией разрушенных клеток и микроорганизмов клетками иммунной системы позволяет предотвратить распространение инфекционного процесса [49].

В последние годы интенсивно изучается возможность индукции апоптоза клеток через специализированные рецепторы. К этим рецепторам относится, в частности Fas-рецептор (CD95) [98,128,136].

Увеличение количества CD95 клеток может отражать не только пролиферацию, но и неспособность клеток запускать программу клеточной гибели при действии факторов, вызывающих апоптоз в норме [135,146,162].

Избыточный апоптоз лимфоцитов приводит к срыву защитных механизмов организма [174,177].

Таким образом, проведенный анализ литературных данных показал, что на сегодняшний день проблема бронхообструктивного синдрома и бронхиальной астмы у детей является актуальной и постоянно изучаемой.

Мало работ посвящено изучению состояния маркеров активации и цитокинового статуса при БОС и бронхиальной астме, не разработаны критерии трансформации БОС в бронхиальную астму, нет работ посвященных длительному проспективному наблюдению детей с повторными эпизодами БОС в анамнезе.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных в работе задач в течение 2007-2010 гг на кафедре «Инфекционные болезни и педиатрия» Ташкентской медицинской академии (ректор акад. АН РУз Каримов Ш.И.), 4 городской клинической больницы (гл врач Ахмедова Г.А.), семейных поликлиниках города Ташкента №24,30 и 59, НИИ Иммунологии АН РУз (директор проф. Арипова Т.У.) проведено обследование 284 детей в возрасте от 7 до 14 лет.

2.1. Общая характеристика обследованных детей

В группу обследуемых были включены дети, которые в раннем возрасте неоднократно болели респираторными заболеваниями с обструктивным синдромом (ОРВИ, ООБ пневмония). 230 детей были отобраны в поликлиниках, остальные 54 ребенка длительное время наблюдались в клиниках детских болезней ТМА с верифицированным диагнозом обструктивный бронхит, рецидивирующий обструктивный бронхит, бронхиальная астма.

Работа проводилась в двух этапах. На I этапе проводилось ретроспективное изучение историй развития детей (ф 112/у), которые в раннем возрасте находились на диспансерном учете по поводу повторных респираторных заболеваний с БОС.

На II этапе проводилось тщательное клинико-лабораторное исследование отобранного контингента детей.

Клиническое обследование предусматривало сбор анамнестических данных, включающий выяснения акушерского анамнеза матери, наследственную предрасположенность к тем или иным заболеваниям, анамнез жизни ребенка, перенесенные заболевания, аллергологический анамнез, преморбидный фон ребенка и оценку общего состояния на момент обследования.

При сборе анамнеза тщательно расспрашивали о первом эпизоде обструкции, в каком возрасте проявился, его продолжительность, динамика

заболевания, сколько раз в возрасте до 3-х лет ребенок был госпитализирован по поводу бронхиальной обструкции, какое лечение получал, проводились ли реабилитационные мероприятия.

В результате тщательного обследования все дети были разделены на 3 группы:

1-я группа – 33 детей с верифицированным диагнозом атопическая бронхиальная астма;

2-я группа – 113 детей с гипервосприимчивостью дыхательных путей при отсутствии симптомов бронхиальной обструкции;

3-я группа – 138 «условно здоровых» детей на момент обследования (без хронических заболеваний бронхолегочной системы).

В табл. 2.1.1. представлена половая характеристика наблюдавшихся детей.

Таблица 2.1.1.

Половая характеристика обследованных детей

<i>Пол</i>	<i>1-я группа n=33</i>	<i>2-я группа n=113</i>	<i>3-я группа n=138</i>
Мальчики	<u>15</u> [*] 45,5	<u>68</u> 60,2	<u>84</u> 60,8
девочки	<u>18</u> 54,5	<u>45</u> 39,8	<u>54</u> 39,2

*В числителе- абс, в знаменателе - % значения

Как видно из данных табл. 2.1.1. если в 1-й группе преобладали в основном девочки (54,5%), то во 2-й и 3-й группе мальчики (60,1% и 60,8% соотв.).

В ходе изучения историй развития ребенка нами было обращено внимание на структуру БОС. При этом было выявлено, что у 54,3% диагностирован ООБ, у 21,6% детей пневмония с обструктивным синдромом,

у 12,4% детей ОРВИ с обструктивным синдромом и 11,7% рецидивирующий обструктивный бронхит.

У всех наблюдавшихся детей дебют заболевания сопровождался катаральным синдромом, умеренно выраженными симптомами интоксикации, субфебрильной температурой тела, приступообразным кашлем. На 3-5-й день от начала заболевания появлялись симптомы обструкции бронхов виде умеренной экспираторной одышки, усиления приступообразного кашля, «оральной крепитации». Длительность БОС составляла от 5 до 14 дней.

Изучение анамнестических данных показало, что вскоре после выписки у детей появлялся умеренно выраженный БОС, протекавший без существенного нарушения самочувствия. Проводившаяся консервативная стандартная терапия была малоэффективна, у детей отсутствовала клиническая ремиссия заболевания. В условиях стационара больным проводили аналогичное лечение с включением антибиотиков, муколитиков и физиотерапии. После успешного купирования СБО дети выписывались из стационара. Однако спустя короткое время (2-3 недели после выписки) дети вновь госпитализировались по поводу усиления симптомов бронхиальной обструкции.

2.2. Методы исследования

Иммунологические методы. Оценка иммунного статуса у детей включала тесты на изучения состояние клеточного и гуморального иммунитета.

Фенотип иммунокомпетентных клеток (CD25⁺, CD38⁺, CD95⁺) определяли с помощью моноклональных антител (производства института иммунологии Москва, Россия) по методу проф. Залялиевой М.В (институт иммунологии АН РУз) []

Функциональное состояние В-системы иммунитета оценивали путем определения сывороточных иммуноглобулинов основных классов IgA, IgM, Ig G с помощью набора моноспецифических сывороток против IgA, IgM, Ig G

общепринятым методом радиальной иммунодиффузии в геле по Mancini (1969).

Тест-системы для определения цитокинов g-INF и IL-4 (разработаны Гос НИИ ОЧБ С.Петербург, производства ООО»Протеиновый контур» и «Цитокин») основаны на «сендвич» - метода твердофазного иммунного иммуноферментного анализа с применением пероксидазы **хрома** в качестве индикаторного фермента.

Аллергологическое обследование включало определение уровня общего IgE в сыворотке крови иммуноферментным методом.

Степень сужения воздухоносных путей определяли с помощью пикфлоуметрического метода (ПСВ).

Пикфлоуметрию проводили по общепринятой методике. Тест проводили в вертикальном положении ребенка, трижды, выбирали наивысший результат и записывали. Полученные данные сравнивали с должными величинами, соответствующими возрасту, полу и росту исследуемого или индивидуальной наилучшей величиной ПСВ.

Интерпретация результатов проводилась по следующим значениям:

- ПСВ > 90% от должной величины – норма;
- ПСВ = 80-89% от должной величины – условная норма, нуждается пациент в динамическом наблюдении;
- ПСВ = 50-79% от должной величины – умеренное снижение, пациенту требуется усиление терапии;
- ПСВ < 50% от должной величины – резкое снижение, больному необходима госпитализация.

Для выявления гиперреактивности бронхов ПСВ определяли после физической нагрузки.

Для того чтобы помочь пациенту контролировать течение бронхиальной астмы, были разработаны специальные зоны (зеленая, желтая, красная). В соответствии с этими зонами врач устанавливает нижние границы значения ПСВ, равные 80 и 60% от должного значения ПСВ (или от

лучшего результата, полученного у ребенка вне периода обострения). Зеленая зона показатель нормы астма под контролем. Физическая активность и сон не нарушены, симптомы болезни минимальны или отсутствуют. PEF > 80% должных или лучших индивидуальных показателей. Суточный разброс показателей не превышает 20%. Терапия определяется тяжестью течения астмы. При сохранении стабильного состояния в течение не менее 3 мес. может ставиться вопрос об отмене или уменьшении объема терапии. Желтая зона сигнал Внимание. Появляются клинические симптомы астмы в виде кашля, свистящих хрипов, одышки (особенно ночью), тяжести в груди. Снижается активность, нарушается сон. PEF - 60-80% от должных или лучших индивидуальных значений с суточным разбросом 20-30%. Переход в желтую зону указывает на начинающееся или развившееся обострение. Необходим прием препаратов в соответствии с назначениями врача при этой клинической ситуации, при необходимости усиление базисной терапии. Красная зона сигнал тревоги. Симптомы астмы присутствуют в покое и при нагрузке. Отмечаются кашель, одышка с участием в дыхании вспомогательной мускулатуры. Значение PEF < 60% от должных или лучших индивидуальных значений с суточным разбросом более 30%. Необходим прием препаратов для экстренной помощи (согласно рекомендованному врачом плану), незамедлительное обращение за медицинской помощью. Переход в красную зону свидетельствует о необходимости пересмотра плана медикаментозной терапии в зеленой зоне.

Существуют должные величины ПСВ – это средние величины, рассчитанные на основании данных обследования большой группы здоровых людей. Величина ПСВ выражается в литрах выдыхаемого воздуха в минуту (л/мин.). Должные величины ПСВ зависят от возраста, роста, пола и широко варьируются.

Статистические методы. Для статистических расчетов использовали стандартные (MS Excel2002, Statistica 6,0) и специально разработанные программы. Применяли корреляционный анализ Пирсона, дискриминантный

анализ. Различия оценивались при помощи t-критерия Стьюдента. Для оценки статистической достоверности полученных результатов были приняты следующие уровни значимости: $p < 0,001$, $p < 0,01$ $p < 0,05$.

Все исследования проводились с согласия и при участии родителей.

ГЛАВА III. ИСХОДЫ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

3.1. Клинико-anamнестическая характеристика детей с бронхообструктивным синдромом в анамнезе

Одной из задач нашего исследования было разработка принципа выявления детей, имеющих повышенный риск заболевания бронхиальной астмой на основании учета экзогенных и эндогенных факторов. С этой целью нами была проведена ретроспективная оценка анамнестических данных, которая включала выяснение особенностей внутриутробного развития, преморбидного фона, наследственной предрасположенности, первые клинические проявления бронхиальной обструкции и дальнейшая динамика заболевания.

Клинико-anamнестические данные сравнивали в группах детей больных бронхиальной астмой, с гипервосприимчивостью дыхательных путей с отсутствием симптомов бронхиальной обструкции и здоровых на сегодня детей, страдавших в раннем возрасте повторными приступами бронхиальной обструкции.

В результате изучения истории развития детей и беседы с родителями были отобраны на наш взгляд наиболее информативные признаки (табл. 3.1.1)

Таблица 3.1.1.

Клинико-anamнестические данные обследованных детей (в %)

<i>Признаки</i>	<i>1-я группа n=33</i>	<i>2-я группа n=113</i>	<i>3-я группа n=138</i>
Роды: - первые	60,6	55,75	58,7
- вторые	27,2	41,59	40,58
-третьи и более	12,2	2,65	0,72
Гестоз: первой половины	63,6	54,8	23,1
второй половины	27,2	12,3	13,1
Асфиксия в родах	33,0	46,3	18,0

Наследственная отягощенность:			
- по аллергическим заболеваниям	66,7	10,6	2,17
-по бронхолегочной патологии	30,3	49,56	42,75
-по сердечно-сосудистым заб-ям	3,03	38,9	15,07
ЭКД	87,8	58,41	21,04
Паратрофия I степени	69,6	58,4	21,01
Гипотрофия I степени	-	9,7	28,2
Анемия I-II степени	63,6	52,2	39,1
ПЭП	78,7	56,6	27,5
ДСТ	33,3	15,9	3,6
Тимомегалия (ТМ)	45,4	21,2	7,9
Сочетание ДСТ и ТМ	30,3	7,7	-
Аллергия у ребенка:			
-пищевая	39,4	21,2	17,4
-инсектная	12,12	15,9	14,5
-медикаментозная	15,15	31,8	16,2
-смешанная	33,3	30,9	31,8
Питание до 1 года:			
-естественное	42,4	49,5	58,7
-искусственное	21,2	8,8	2,1
-смешанное	36,4	41,6	39,13
Возраст проявления первого эпизода БОС:			
- до 6 мес жизни	81,8	33,6	20,2
-после 6 мес жизни	18,2	66,3	79,7
БОС до 3-х лет:			
-до 3-х раз в год	15,15	97,3	99,2
-больше 3-х раз в год	84,85	2,65	0,72
Длительный кашель	60,6	9,4	-

Одышка при эмоциональной нагрузке	12,12	7,1	-
Одышка при физической нагрузке	36,3	63,7	-
Одышка при вдыхании холодного воздуха	30,3	10,6	-
Наличие хронических очагов инфекции	48,4	42,4	23,9

Как видно из табл. 3.1.1. данные в сравниваемых группах отличались по многим показателям.

Основное внимание нами было уделено детям 1-й и 2-ой группы, так как дети 3-й группы на момент обследования считались «условно здоровыми».

18 детей 1-й группы (54,5%) в течение длительного времени находились, под нашим наблюдением и им был выставлен диагноз БА. 15 детей состояли на диспансерном учете с диагнозом «рецидивирующий обструктивный бронхит». В последующим этим детям на основании клинико-лабораторных данных нами был выставлен экспертный диагноз БА, атопическая форма.

2-ю группу составили дети с гиперреактивностью бронхов при отсутствии симптомов бронхиальной обструкции. Данные дети на момент обследования считались условно здоровыми и не наблюдались в диспансерной группе. ГРБ у данных детей была диагностирована нами с помощью ПСВ после физической нагрузки.

Изучение анамнестических данных выявило, что 60,6% детей 1-й группы и 55,75% детей 2-й группы родились от первой беременности и родов. В большинстве случаев беременность у матерей протекала на фоне гестоза первой половины (63,6% и 54,8% соотв.).

Как известно из данных литературы в перинатальный период эндогенная регуляция тонуса бронхов может быть нарушена в результате гипоксических и травматических повреждений головного мозга и эпителия дыхательных путей (Wess J., 1993). ГРБ в таких случаях сохраняется длительное время, усиливая воздействие на холинорецепторы провоспалительных медиаторов в периоды инфекционных заболеваний и аллергических реакций.

33% детей с БА и 46,3% детей с ГРБ родились в асфиксии. ПЭП была диагностирована у 78,7% детей 1-й группы и 56,6% детей 2-й группы, по поводу данного диагноза дети находились на учете у невропатолога.

57,6% детей 1-й группы находились на раннем искусственном и смешанном вскармливании. 49,5% детей 2-й группы находились на грудном вскармливании. На наш взгляд, именно это способствовало тому, что у большинства детей этой группы первый эпизод бронхиальной обструкции диагностирован в возрасте старше 6 месяцев (66,3%), тогда как у 81,8% детей 1-й группы первый эпизод бронхиальной обструкции был диагностирован в до 6 месяцев жизни.

Важную роль в рецидивировании обструктивного синдрома играют наследственность и конституциональная предрасположенность, которые способствуют возникновению заболевания при вмешательстве этиологических факторов на фоне измененной иммунной реактивности.

Изучение наследственности у обследованных детей выявило, что в основном преобладали отягощенность по аллергическим заболеваниям, бронхолегочной и сердечно-сосудистой патологии. При этом в сравниваемых группах данные отличались.

У детей 1-й группы наследственная отягощенность была отмечена по аллергическим (66,3%) и бронхолегочным заболеваниям (30,3%), тогда как у детей 2-й группы бронхолегочные (49,56%) и сердечно-сосудистые заболевания (38,9%). У детей 3-й группы в основном выявлены хронические бронхолегочные заболевания у родителей (42,75%).

Интересным на наш взгляд является тот факт, что аллергическая предрасположенность у детей 1-й группы была в основном по материнской линии (64,3%), тогда как у детей 2-й группы чаще по линии отца (62,4%).

Ретроспективное изучение преморбидного фона обследованных детей также выявило различия в сравниваемых группах.

У детей 1-й и 2-й групп чаще отмечались ЭКД (87,8 и 58,4% соотв), паратрофия (69,6 и 58,4% соотв), анемия (63,6 и 52,2% соотв). В 3-й группе встречаемость данных состояний было достоверно ниже, чем в сравниваемых группах ($p < 0,05$).

Изучение историй развития детей показало, что у большинства детей 1-й и 2-й групп в раннем возрасте была диагностирована тимомегалия.

У 45,4% детей 1-й группы в раннем возрасте была диагностирована тимомегалия I-III степени. При этом 8 детей (24,2%) получали лечение по этому поводу. У детей 2-ой группы тимомегалия I-II степени диагностирована в 21,2 % случаях.

По литературным данным у детей с бронхолегочной патологией особое место занимает частота соединительнотканых дисплазий, при которой отмечаются изменения мышечно-хрящевого каркаса, трахеобронхиального дерева и альвеолярной системы. Все это приводит к нарушениям целостности легочной ткани, сопряженной повышенной растяжимостью и снижением эластичности, формирующие основные изменения органов дыхания, обуславливающие развитие рецидивирующего обструктивного бронхита и бронхиальной астмы у детей [27,40].

Признаки дисплазии соединительной ткани отмечены у 33,3% детей 1-й группы и 15,9% детей 2-ой группы. Но в анкетных данных данный диагноз не был выставлен. ДСТ мы диагностировали по наличию внешних фенотипических признаков. Наиболее частыми клиническими проявлениями внешних фенотипических признаков у обследованных детей оказались следующие: большие оттопыренные уши (13%), гипертелоризм (12%), гипертрихоз (28%), редкие зубы (48%), готическое небо (33%), приросшие

мочки (3-4%), голубые склеры (7%), нарушение осанки (19%), деформация грудной клетки (7%), гипермобильность суставов (50%), гипотония мышц (17%), плоскостопие (18%), высокое небо (33%), приросшие мочки (3-4%), голубые склеры (7%), нарушение осанки (19%), сандалевидная щель (38%).

У 30,3% детей 1-й группы отмечено сочетание тимомегалии и ДСТ, что на наш взгляд является отягощающим фактором, неблагоприятно влияющим как на функционирование иммунной системы, так и бронхолегочной системы.

Анализируя особенности течения заболевания в раннем возрасте можно выделить следующие симптомы, свойственные преимущественно детям с БА: нарастание с течением времени степени тяжести обструкции; кашель, одышка при физической и эмоциональной нагрузке. У большинства детей первый эпизод бронхиальной обструкции развился на фоне ОРВИ, только в последующем стали возникать приступы затрудненного дыхания под действием неинфекционных факторов. В сравниваемой группе здоровых на сегодня детей в периоды между заболеваниями в основном не возникало никаких респираторных симптомов, эпизоды обструкции у них возникали значительно реже и исключительно на фоне ОРВИ. У детей 2-й группы эпизоды бронхообструкции возникали под действием неинфекционных факторов.

Важную роль в формировании рецидивирующего обструктивного синдрома играет неоправданно массивная и нерациональная антибиотикотерапия, которая угнетает и без того супрессированное инфекционными патогенами клеточное звено иммунитета.

Изучение историй развития детей 1-й и 2-ой групп выявило, что при каждой госпитализации по поводу БОС им назначались антибиотики широкого спектра действия, иногда их сочетание, часто на фоне нормальной или субфебрильной температуры.

По нашему мнению, такие необоснованные ятрогенные вмешательства приводят к снижению функции не только иммунной системы, но и паренхиматозных органов.

У детей 1-й и 2-ой групп отмечено наличие хронических очагов инфекции (48,4 и 42,5% соотв). В основном это были хронический тонзиллит и кариес зубов.

При расспросе детей 1-й и 2-ой групп, и их родителей основными жалобами на момент обследования были длительный кашель (60,6 и 9,4% соотв.), появление одышки после физической нагрузки (36,3 и 63,7% соотв.), появление одышки при эмоциональном напряжении (12,12 и 7,1% соотв.), одышка при вдыхании холодного воздуха (30,3 и 10,6% соотв.).

Таким образом, проведенный тщательный анализ анамнестических данных и объективного обследования детей помог выявить наиболее информативные факторы риска рецидивирования обструктивного синдрома. К таким факторам по нашим данным относятся неблагоприятное течение периода беременности, неблагоприятный преморбидный фон, наследственная предрасположенность по аллергическим и бронхолегочным заболеваниям, наличие хронических очагов инфекции, неоправданное назначение антибиотиков.

3.2. Значения пикфлоуметрии у детей в зависимости от исхода бронхообструктивного синдрома

Показано, что существующая система наблюдения и выявления детей, страдающих бронхиальной астмой, в поликлиниках не всегда обеспечивает раннюю диагностику данного заболевания, что в дальнейшем неблагоприятно влияет на прогноз. Часть детей, больных бронхиальной астмой, могут годами наблюдаться с диагнозами обструктивный бронхит, рецидивирующий ларинготрахеит или синдромом часто болеющего ребенка. Некоторые врачи общей практики на сегодняшний день считают, что

диагностировать астму можно лишь в условиях стационара. При этом дети долгое время находятся на диспансерном учете с диагнозом рецидивирующий обструктивный бронхит, не получают своевременно базисной терапии, заболевание прогрессирует, развиваются тяжелые осложнения, наступает инвалидность. Частота ошибочных диагнозов при БА у детей колеблется от 5 до 20%.

Известно, что совершенствование эффективности оказания специализированной медицинской помощи детям с повышенным риском заболевания и страдающим бронхиальной астмой влияет на прогноз развития заболевания и его тяжесть.

У 45,5 % детей 1-й группы диагноз БА не был распознан в течение 4-7 лет.

В педиатрии мониторинг бронхиальной астмы с помощью пикфлоуметрии еще не получил широкого признания. Одной из основных задач педиатра является донесение до родителей ребенка, страдающего бронхиальной астмой, а в случаях с подростками до сознания самого ребенка важности постоянного контроля над астмой, т.е. во время выявлять зоны риска ПСВ.

Расчитанное для популяции в целом должное значение ПСВ может не соответствовать конкретному пациенту. Поэтому лучше в качестве нормального значения брать усреднённое наилучшее, которое измеряется в период ремиссии, в период наилучшего стабильного самочувствия пациента.

Одной из задач нашего исследования было показать роль пикфлоуметрического метода для раннего выявления детей по группе риска БА, ГРБ.

Всем детям с БОС в анамнезе нами было проведено определение ПСВ с помощью пикфлоуметрии.

Пикфлоуметрию проводили в утренние часы, в период ремиссии, в положении ребенка стоя. Пробу повторяли 3 раза и брали среднее значение.

В результате исследования дети были разделены на 3 группы (с БА, ГРБ, условно здоровые).

В зависимости от групп значения ПСВ были разными.

У детей 1-й группы среднее значение ПСВ составило $266,06 \pm 9,62$ и соответствовало желтой зоне. Данные дети требуют внимания.

Для определения границ желтой зоны лучший показатель детей умножали на 0,6 и каждому ребенку рассчитывали его зону риска.

Например, реб. С, 12 лет. Диагноз: бронхиальная астма, атопическая форма, II ступень, период ремиссии. Его лучший показатель после трех измерений 300 л/мин. Нижняя граница желтой зоны данного ребенка равна $300 \times 0,6 = 180$ л/мин. Значит, желтая зона для данного ребенка находится между 180 и 300 л/мин. Если показатели ПСВ у данного ребенка будут ниже 180 л/мин то это будет означать переход в красную зону и ребенок нуждается в госпитализации.

У детей 2-й группы значения ПСВ также оказались низкими и составили $317,04 \pm 6,76$ л/мин.

Детям 2-й группы после измерения ПСВ в состоянии покоя для выяснения скрытого бронхоспазма проводили пробу с физической нагрузкой (15 приседаний за 2 мин). После физической нагрузки показатели ПСВ уменьшались и составили от 60 до 80% от должных или лучших индивидуальных значений.

У детей 3-й группы значения ПСВ были достоверно выше, чем у детей сравниваемых групп и составили в среднем $508,51 \pm 5,89$ л/мин ($p,0,05$).

Таким образом, пикфлоуметрия является доступным, неинвазивным и информативным методом для определения степени сужения воздухоносных путей и для выявления ГРБ у детей группы риска в амбулаторных условиях.

ГЛАВА 4. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ И ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС ДЕТЕЙ С БРОНХООБСТРУКТИВНЫМ СИНДРОМОМ В АНАМНЕЗЕ

4.1. Состояние маркеров активации у детей в зависимости от исхода bronхообструктивного синдрома

В развитии аллергического воспаления в слизистой оболочке бронхов при бронхиальной астме и последующем персистировании, характеризующих тяжесть течения БА, определяющую роль играет не только функциональная активность, но и нарушение элиминации клеток участвующих в воспалении (Минеев В.И. с соавт, 2001; Бойчук С.В. с соавт. 2002; Балаболкин Н.И. с соавт., 2006).

Известно, что для любого воспалительного процесса характерно повреждение тканей, гибель клеток при этом происходит преимущественно по механизму некроза. Однако на завершающих этапах воспаления апоптозу принадлежит важная роль, поскольку в этот период происходит устранение активированных клеток иммунной системы, выполнивших свои функции.

Учитывая тот факт, что состояние клеточного иммунитета у детей с БА и БОС в основном изучены, мы поставили перед собой задачу изучить состояние маркеров активации.

В доступной нам литературе мы не нашли данные, характеризующие состояние маркеров апоптоза у детей с повторными эпизодами бронхиальной обструкции в анамнезе.

Полученные данные сравнивали как с контрольными значениями, так и между группами.

В патогенезе аллергических болезней, в том числе БА, важное место занимает вторичная иммуносупрессия, в развитии которой предполагается нарушение апоптотических процессов, в частности связанная с эффектом негативной активации (Сепиашвили Р.И., 2000).

Среди маркеров апоптоза наиболее изученным является клеточный рецептор CD95⁺ (FAS), по которому судят об активации иммунных клеток и их готовности к FAS-индуцированному апоптозу, в том числе при аллергической патологии (Барышников А.Ю., 2002; Порядин Г.В. с соавт 2002).

Таблица 4.1.1.

Значения маркеров активации у обследованных детей

Показатели	Контроль n=20	1-я группа n=33	2-я группа n=113	3-я группа n=138
Лейкоциты	6900±600	5100±100*	5600±170*	6200±100 ^{°°} •
Лимфоц, %	32,9±2,01	27,0±1,0*	28,3±1,5	31,2±0,92 [°]
Лимф, абс	2270±211	1377±80**	1584±77*	1934±70 ^{°°} ••
CD 25 ⁺ , %	25,6±1,9	32,2±1,26*	28,8±1,13 [°]	26,3±0,75 ^{°°}
CD 25 ⁺ , абс	581±61	443±32*	456±28	509±23
CD 38 ⁺ , %	26,4±1,7	18,2±1,03**	19,5±1,3**	24,0±0,87 ^{°°} •
CD 38 ⁺ , абс	599±58	251±18**	309±12** [°]	464±14 ^{°°} ••
CD 95 ⁺ , %	23,6±2,2	11,8±0,94**	15,8±1,27* [°]	29,5±1,43* ^{°°} ••
CD 95 ⁺ , абс	536±49	162±12**	250±10** ^{°°}	571±13 ^{°°} ••
CD25 ⁺ /CD95 ⁺	1,08±0,08	2,7±0,15**	1,8±0,07** ^{°°}	0,92±0,02 ^{°°} ••

Примечание: Достоверность различия от контроля (* -P <0,05; ** -P <0,001), от данных 1 группы (° -P <0,05; °° -P <0,001) и от данных 2 группы (• -P <0,05; •• -P <0,001).

Как видно из данных табл. 4.1.1. у детей 1-й и 2-ой групп имело место резкое снижение показателя CD95⁺, как процентного, так и абс. его значения.

У детей 1-й группы относительное количество CD95⁺ в 2 раза было ниже контрольных значений, а абсолютное **в 3,3 раза (p<0,001)**, тогда как у детей 2-ой группы относительное количество CD95⁺ в 1,5 раза было ниже контрольных значений, а абсолютное **в 2,1 раза (p<0,05 и (p<0,001), соответственно.**

Напротив, у детей 3-й группы было отмечено достоверное повышение показателя CD95⁺ ($p < 0,05$), хотя абсолютный уровень был **пределах нормы** ($p > 0,05$).

У детей с БА, которые длительное время находились под нашим наблюдением, в анамнезе также отмечались низкие показатели CD95⁺ ($p < 0,05$). У всех детей в анамнезе было увеличение вилочковой железы, по поводу которого получали иммунотерапию. Но проспективное наблюдение за этими детьми показало, что уровень CD95⁺ с возрастом не повысилось. У 2 детей из наблюдавшихся было в дальнейшем отмечено развитие аутоиммунных заболеваний.

По нашему мнению, низкий уровень апоптоза у данных детей поддерживается другими механизмами, которые требуют специального генетического исследования.

Из маркеров активации лимфоцитов нами было также изучено состояние CD25⁺ и CD38⁺.

Изучение CD25⁺ у обследованных детей выявило его повышение у всех детей. При этом у детей 1-й и 2-ой групп значения были достоверными по сравнению с контрольными значениями, тогда как у детей 3-й группы отмечено незначительное его повышение ($p > 0,05$). При этом абсолютные значения CD25⁺ у детей 1-й группы в 1,5 раза ниже контрольных значений ($p < 0,05$), тогда как у детей 2-й и 3-й групп отмечено незначительное его снижение.

CD25⁺ - маркер лимфоцитов, несущих рецептор к IL-2. **IL-4** – представляет собой неспецифический ростовой фактор Т-клеток, вызывает функциональную активацию Т-лимфоцитов. IL-2 является антагонистом IL4.

IL-2 стимулирует пролиферацию как Т-лимфоцитов-хелперов, синтезирующих его в ответ на антигенную стимуляцию, так и Т-лимфоцитов супрессоров (CD8⁺) и ЕКК (CD16⁺). Растворимый рецептор IL-2 может служить маркером активации лимфоцитов и всей иммунной системы, причем

уровень экспрессии мембранной формы коррелирует с концентрацией растворимого рецептора (Симбирцев Л.С., 1998).

На наш взгляд снижение абсолютного количества CD25⁺ клеток у детей 1-й группы препятствует подавлению синтеза IL-4.

Изучение CD38⁺ клеток у обследованных выявило его резкое снижение (в 1,5 раза) у детей 1-й и 2-й групп ($p<0,001$) соответственно. При этом абсолютное его содержание было снижено у детей 1-й группы в 2,4 раза, а у детей 2-й группы в 1,9 раза в сравнении с контрольными значениями ($p<0,001$).

Известно, что рецепторы для CD38⁺ клеток несут на своей поверхности незрелые В- и Т-лимфоциты, активированные Т-лимфоциты, плазмоциты (клетки, секретирующие иммуноглобулины заданной специфичности).

Снижение уровня данных клеток свидетельствует об истощении компенсаторно-приспособительных резервов иммунной системы.

На наш взгляд у детей 1-й и 2-й групп резервные возможности организма истощена из-за повторных вирусных инфекций и частого назначения антибактериальных препаратов. Если своевременно не корректировать иммунологические нарушения у этих детей, может случиться срыв адаптационных возможностей организма.

Нами также было обращено внимание на коэффициент CD25⁺/ CD95⁺, т.е. соотношение маркеров ранней и поздней активации, которое в норме составляет $1,08\pm 0,2$.

У детей 1-й группы выявлено резкое увеличение коэффициента до $2,7\pm 0,15$ ($p<0,001$), а у детей 2-й группы до $1,8\pm 0,07$ ($p<0,001$).

Данный факт указывает на то, что у детей с бронхиальной астмой и гипервосприимчивостью бронхов преобладают маркеры поздней активации над ранними. Напротив, у детей 3-й группы отмечено недостоверное снижение данного коэффициента ($0,9\pm 0,02$; $p>0,05$).

Для подтверждения выше сказанных приводим примеры из личного наблюдения:

Выписка из истории развития ребенка (ф 112/у).

Реб. Н, 12 лет. От II беременности, роды II. Беременность протекала на фоне гестоза I половины. Роды в срок, с весом 3200,0, рост 50 см. С 4 мес. возраста на искусственном вскармливании. С 3 мес. возраста находился на диспансерном учете у невропатолога по поводу ПЭП, с гипертензионным синдромом. С 5 мес. возраста у ребенка частые респираторные заболевания с БОС, по поводу которых неоднократно госпитализировался в стационар.

В возрасте 10 мес. нами была диагностирована тимомегалия III степени на основании УЗИ исследования вилочковой железы. У ребенка также отмечалась паратрофия I степени, ЭКД, анемия II степени, ДСТ (наличие более 4 фенотипических признаков). Наследственность была отягощена по аллергическим заболеваниям как со стороны отца (у бабушки БА, у отца ребенка аллергический ринит), так и матери (пищевая аллергия, поллиноз).

В возрасте 12 мес. ребенку был выставлен диагноз «рецидивирующий обструктивный бронхит». При исследовании иммунологического статуса было выявлено напряжение Т-клеточного иммунитета, на фоне снижения показателей гуморального иммунитета, резкое снижение показателя апоптоза на фоне усиления CD38⁺-клеток.

Первая иммунограмма ребенка: CD3⁺ - 63%, CD4⁺ - 52%, CD8⁺ -21%, CD4⁺ /CD8⁺ - 2,4, CD16⁺ -19%, CD20⁺ -38%, CD25⁺ -14%, CD38⁺ -48%, CD95⁺ -9%., IgA-0,69 IgM – 1,09 IgG – 10,08 IgE -120 g-INF – 150, IL-4 – 14,5

Ребенку было назначено на фоне традиционного лечения Тималин в сочетании с Кипферон. Через месяц после проведенного лечения у ребенка вновь исследовали состояние иммунитета. При этом было отмечено некоторое улучшение показателей, и особенно маркеров активации и цитокинов (CD25⁺ -21%, CD38⁺ -15%, CD95⁺ -21%., g-INF – 200, IL-4 – 9,2).

В возрасте 1,5 лет ребенку был выставлен диагноз «Бронхиальная астма, атопическая форма». Ребенок получал соответствующее лечение и находился под нашим наблюдением.

В возрасте 3-х лет при проведении УЗИ исследовании вилочковой железы отмечено уменьшение его объема, диагностирована тимомегалия I степени. Изучение состояния иммунитета показало снижение клеточного звена, IgA, повышение уровня IgE, а также изменения со стороны маркеров активации (резкое усиление активности CD95⁺, CD25⁺ на фоне снижения CD38⁺).

После 4-х летнего возраста приступы бронхиальной обструкции у ребенка стали реже, одышка наблюдалась в основном после физической нагрузки и при ОРВИ.

В возрасте 7 лет у ребенка диагностирован геморрагический васкулит, реактивный артрит, по поводу которого он находился в НИИ Гематологии.

В возрасте 11 лет ребенок повторно был приглашен на исследование иммунологического статуса, на фоне клинического благополучия. При этом было выявлено снижение общего количества лейкоцитов ($3,2 \times 10^9/\text{л}$), усиление лимфоцитов (53%), снижение уровня CD25⁺ (15%) и CD95⁺ (16%).

У ребенка имело место наличие хронического тонзиллита, ДЖВП, хронический энтероколит.

Со слов ребенка после физической нагрузки у него отмечалось усиление одышки, хотя в остальное время чувствовал себя хорошо.

Нами было проведено исследование ПСВ. Среднее значения 250 л/мин (при норме 550-600 л/мин).

Исследование состояния маркеров активации у данного ребенка выявило вновь снижение показателей CD38⁺ (17%) и CD95⁺ (15%) в сравнении с контрольными значениями. Со стороны гуморального иммунитета отмечено снижение уровня IgA (0,85 г/л) и IgG (10,8 г/л), повышение уровня IgE (289U/ml). Изучение цитокинов также выявило наличие изменений. Достоверное снижение уровня в сравнении с контрольными значениями g-INF – 120,0 и повышение уровня IL-4 – 12,0 ($p < 0,05$).

В данной семье трое детей. У двух сестер обследуемого не диагностирована тимомегалия, проявлений БА, хотя младшая сестренка до 3-х лет также часто болела БОС.

На наш взгляд сочетание у наблюдаемого ребенка в раннем возрасте тимомегалии и ДСТ, на фоне отягощенного аллергологического анамнеза оказало неблагоприятного воздействия на состояние иммунитета, особенно на маркеры активации.

Склонность к частой заболеваемости респираторными инфекциями детей с БА объясняет развитие вторичной иммуносупрессии, в формировании которой существенное значение может принадлежать нарушениям процессов апоптоза иммунных клеток, выявленных у обследованных нами детей.

Снижение готовности клеток к апоптозу создает благоприятные условия для репродукции вирусов. Частые вирусные инфекции у детей раннего возраста на фоне сниженного апоптоза по нашему мнению способствует рецидивированию бронхиальной обструкции.

Дети, у которых значения апоптоза в анамнезе и при проспективном исследовании были в пределах нормы по истечении времени не наблюдалось проявлений БА, хотя у некоторых из них нами было обнаружена ГРБ.

Для подтверждения сказанного приводим пример из личного наблюдения.

Выписка из истории развития ребенка (ф 112/у).

Реб. И., 7 лет. От II беременности, роды II. Беременность протекала на фоне гестоза I половины. Роды в срок с весом 3600,0, рост 55 см. До 1 года находился на грудном вскармливании. С 2 –х месс возраста находился на диспансерном учете у невропатолога по поводу ПЭП с синдромом гипервозбудимости. Первый эпизод БОС в возрасте 4 мес. До 1 года у ребенка было 3 эпизода БОС на фоне ОРВИ.

В возрасте 8 мес нами была диагностирована тимомегалия I степени на основании УЗИ исследования вилочковой железы. У ребенка также

отмечались анемия II степени, рахит II степени, врожденный стридор. Наследственность не отягощена.

При первом исследовании иммунологического статуса у ребенка было выявлено снижение Т-клеточного иммунитета ($CD3^+$ - 35%; $CD8^+$ - 12%; $CD4/CD8$ – 2,4; $CD16^+$ - 13%), $CD20^+$ - 9%. Изучение показателей маркеров активации выявило усиление $CD95^+$ (33%). Ребенку, учитывая присутствующую тимомегалию было назначено лечение тималином. Через месяц после лечения отмечалось нормализация показателей Т-клеточного иммунитета, хотя уровень $CD95^+$ оставалось высоким (38%).

Наблюдение за состоянием ребенка в течение года показало, что приступы бронхообструкции уменьшились, был один эпизод на фоне ОРВИ. Исследование иммунной системы выявило улучшение показателей, особенно маркеров активации ($CD25^+$ - 22%; $CD38^+$ - 19%; $CD95^+$ - 25%). При этом было отмечено, что показатель $CD95^+$ хотя и снизился, но не достиг контрольных значений и был достоверно выше ($p < 0,05$). Через 4 года ребенок вновь был приглашен на профилактический осмотр. Со слов родителей в течение этого времени ребенок редко болел, но после физической нагрузки у него отмечалось появление одышки, после простудных заболеваний в течение 10 дней оставался сухой кашель.

Тщательное клинико-лабораторное исследование не выявило у ребенка признаков БА. При проведении пикфлоуметрии с физической нагрузкой значения ПСВ у ребенка оказались низкими (среднее значение $350,0 \pm 2,3$ л/мин). Данный ребенок был нами отнесен во 2-ю группу, т.е. с приобретенной ГРБ.

По нашему мнению нормальные показатели маркеров активации, особенно апоптоза, а также отсутствие наследственной предрасположенности к аллергическим заболеваниям предотвратило трансформацию БОС в БА.

Одной из задач нашего исследования было изучение состояния гуморального иммунитета. Изучение показателей гуморального иммунитета

у обследованных детей выявило изменения, которые совпадают с литературными данными.

В частности у детей 1-й и 2-ой и групп отмечено достоверное снижение IgA ($p < 0,001$) и IgG, IgM ($p < 0,05$) **соответственно**. У детей 3-й группы, также было выявлено незначительное снижение уровня IgG ($p < 0,05$) (табл. 4.1.2).

Уровень IgE в основном был повышен у детей 1-й группы как в сравнении с контролем, так и по сравнению со 2-й и 3-й группами.

При этом нужно отметить, что исследования проводились в период ремиссии заболевания.

Таблица 4.1.2.

Значение гуморального звена иммунитета у обследованных детей

Показатели	Контроль $n=20$	1-я группа $n=19$	2-я группа $n=25$	3-я группа $n=21$
Ig A г/л	1,4±0,04	0,96±0,02**	0,96±0,04**	1,28±0,02 ^{°°••}
Ig M г/л	0,97±0,05	1,08±0,02*	1,09±0,03*	0,93±0,02 ^{°°••}
Ig G г/л	12,5±0,9	10,1±0,2*	9,82±0,32*	10,74±0,26*
Ig E, U/ml	<200	297±13,0*	213±15,02* ^{°°}	114±5,0 ^{°°••}

Примечание: Достоверность различия от контроля (* - $P < 0,05$; ** - $P < 0,001$), от данных 1 группы ([°] - $P < 0,05$; ^{°°} - $P < 0,001$) и от данных 2 группы ([•] - $P < 0,05$; ^{••} - $P < 0,001$).

Таким образом, проведенные исследования показали, что у детей 1-й и 2-й групп имело место снижение показателей CD95⁺, CD38⁺ и повышение уровня Ig E, как в сравнении с контрольными значениями, так и в сравнении с данными детей 3-й группы.

4.2. Особенности выработки g-INF и IL-4 у детей в зависимости от исходов бронхообструктивного синдрома

В развитии воспалительной реакции ведущая роль принадлежит цитокинам, которые обеспечивают взаимодействие между клетками, активно участвующими в развитии местной и общей реакции на воспаление путем усиления или угнетения их функции.

Продукция цитокинов зависит от состояния организма. В норме их секреция ничтожно мала, предназначена для обеспечения взаимодействия между продуцирующими их клетками и другими медиаторами воспаления. Но она резко возрастает при воспалении в связи с активацией клеток, вырабатывающих их. Активация клеток, продуцирующих цитокины, происходит под влиянием эндотоксинов, микроорганизмов, гипоксии.

Нормально функционирующие механизмы иммунной системы препятствуют неконтрольному выделению цитокинов и других медиаторов воспаления, тем самым, обеспечивая адекватную реакцию организма на воспаление.

В крови в самом начале воспаления одновременно появляются про- и противовоспалительные интерлейкины. При этих условиях они в функциональном отношении создают равновесие, определяющее благоприятное течение воспалительного процесса, ограничение очага воспаления.

Чрезмерная активация клеток, продуцирующих цитокины, может привести к избыточному выделению интерлейкинов и других медиаторов воспаления. В связи с этим реакция организма на воспаление приобретает системный характер, возникает синдром системного ответа на воспаление. Это сигнал об опасности развития осложнений, нарушения функции иммунной системы, контролирующей продукцию цитокинов и степень тяжести реакции организма на воспаление.

Последующее неконтрольное выделение цитокинов чрезмерно активированными макрофагами и другими цитокинпродуцирующими

клетками приводит к тяжелым последствиям. Цитокины вместе с другими медиаторами воспаления из факторов иммунной защиты организма превращаются в фактор агрессии. Синдром системного ответа на воспаление в этих условиях будет прогрессировать непрерывно, состояние больного будет ухудшаться, а при отсутствии адекватной терапии может перерасти в полиорганную недостаточность.

При нормальном иммунном гомеостазе благоприятное действие медиаторов воспаления преобладает над их повреждающим действием. Реакция жизненно важных систем организма на воспаление носит умеренный, адекватный характер, без признаков системной реакции, без дисфункции органов.

В настоящее время признано, что типы иммунного ответа связаны с одним из вариантов активации лимфоцитов с преимущественным участием клонов Т-лимфоцитов хелперов первого типа (Th₁) или второго типа (Th₂). Продукты Th₁ и Th₂ негативно влияют на активацию противоположных клонов. Хроническая несбалансированность активации Th клонов приводит к развитию иммунопатологических состояний.

Одной из задач нашего исследования было выяснить, является ли цитокиновый ответ вторичным феноменом на раздражение или же, наоборот, экспрессия соответствующих цитокинов определяет реактивность организма, какую роль играет дисбаланс цитокинов в рецидивировании БОС.

Нами было проведено исследование уровня g-INF (Th-1 типа) и IL-4 (Th-2 типа) у детей с БОС в анамнезе.

Уровень сывороточного g-INF и содержание IL-4 в сыворотке крови определяли у 65 детей, которые были распределены в 3 группы:

1-я группа – дети с БА (n=19)

2-я группа – дети с бессимптомной гипервосприимчивостью бронхов (n=25);

3-я группа – «условно здоровые» дети (n=21).

Важную роль в реализации противовоспалительных реакций играет

IL-4, синтезируемый активированными Th2-лимфоцитами. IL-4 стимулирует B-клеточную пролиферацию, индуцирует экспрессию антигенов гистосовместимости II класса, служит фактором роста тучных клеток, выступает в роли основного индуктора синтеза Ig E [52].

В результате проведенных исследований нами было установлено, что имеются достоверные различия уровня синтеза IL-4 у сравниваемых групп. У детей 1-й и 2-й групп отмечено повышение синтеза IL-4 ($12,6 \pm 0,07$ пг/мл и $9,44 \pm 0,71\%$; соотв.) в сравнении с контрольными данными ($p < 0,05$) и с 3-й группой ($p < 0,001$).

У детей 3-й группы выявлено его снижение ($3,36 \pm 0,32\%$) в сравнении с данными контроля ($7,7 \pm 0,8$ пг/мл) (рис.4.2.1).

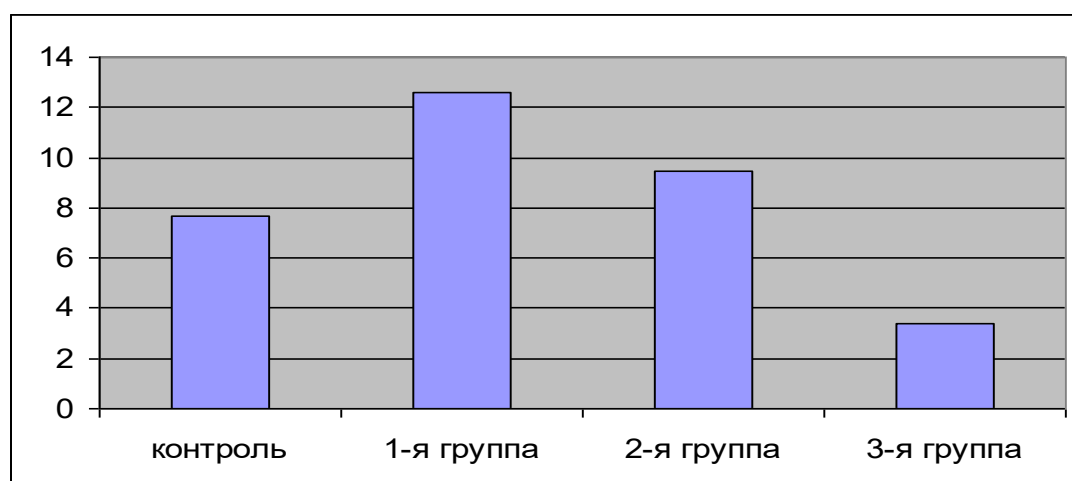


Рис. 4.2.1. Значения IL-4 у обследованных детей

По нашему мнению, именно низкий уровень IL-4 у детей 3-й группы предотвращает, рецидивы БОС, хотя в раннем возрасте у данных детей отмечались частые обструктивные бронхиты.

Антагонистом IL-4 является γ -INF. Способность клеток к продукции иммунного INF- γ отражает противoinфекционную резистентность организма ребенка. Установлено, что этот цитокин активирует макрофаги, стимулирует

фагоцитоз и киллинг нейтрофилов и ЕКК, регулирует силу иммунного ответа, способствует адгезии гранулоцитов к эндотелиальным клеткам.

Изучение выработки g-*INF* у детей в сравниваемых группах выявило наличие разницы. Резкое снижение показателей g-*INF* в сравнении с контрольными данными ($267,1 \pm 18,55$ пг/мл) были отмечены у детей 1-й и 2-й групп ($107,94 \pm 8,21$ и $178,52 \pm 11,43$ соотв. $p < 0,05$).

У детей 3-й группы уровень g-*INF* также был несколько сниженным в сравнении с контрольными значениями ($204,38 \pm 7,15$, $p > 0,05$), но в сравнении с 1-й и 2-й группой он был достоверно выше ($p < 0,05$) (рис. 4.2.2.).

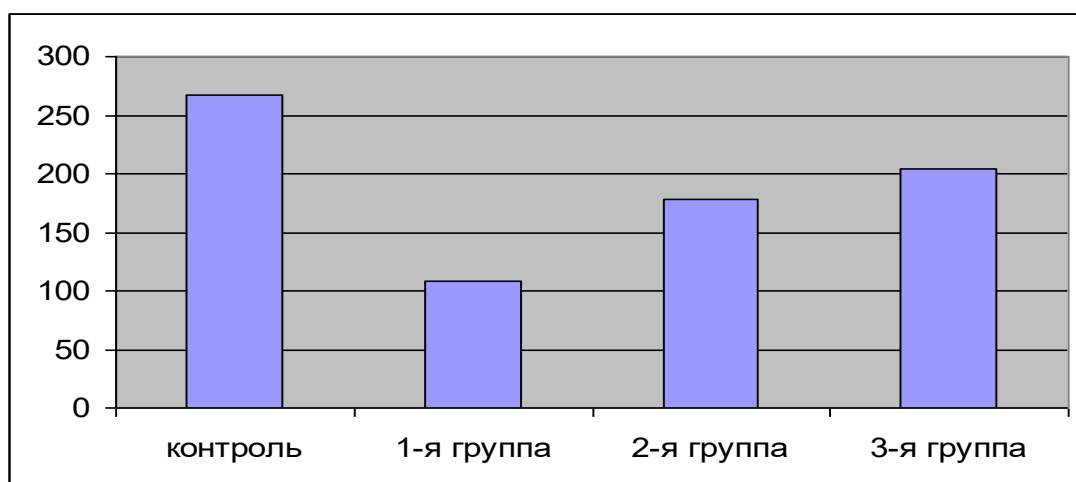


Рис. 4.2.2. Значения g-*INF* у обследованных детей

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о разном участии Th1 и Th2 клеток у детей с БОС в анамнезе. При этом если у детей 1-й и 2-й групп преобладающее значение имеют Th2-клетки, то у детей 3-й группы Th1 клетки. Длительная, бесконтрольная выработка IL-4 способствует поддержанию напряженного состояния иммунной системы у детей с БОС анамнезе и является одной из причин рецидивирования БОС.

Дезорганизация функции иммунной системы, потеря контроля над продукцией цитокинов и других медиаторов воспаления приводит к тому, что про- и противовоспалительные цитокины и другие медиаторы воспаления вместо ограничения воспалительного процесса и защиты организма

начинают оказывать деструктивное, повреждающее действие на ткани не только в очаге инфекции, но и в других органах.

На уровне организма цитокины осуществляют связь между иммунной, эндокринной и другими системами и служат для их вовлечения в организацию и регуляцию единой защитной реакции. Как свидетельствуют современные данные, практически все популяции клеток, участвующие в иммунных реакциях, снабжены помимо специфических рецепторов к факторам, реализующим иммунный ответ, также рецепторами к множеству неспецифических, в частности, гормонам, что определяет возможность модулирующего влияния их на функции иммунокомпетентных клеток.

4.3.Отбор дифференциально-диагностических информативных критериев при сравнении клинико-лабораторных данных обследованных детей

Внедрение в практику здравоохранения современных математических методов позволило глубже подойти к решению вопроса дифференциальной диагностики, так как при этом исключается субъективная оценка информации.

Перед нами были поставлены следующие задачи:

- 1.Определить сходства и различия между сравниваемыми группами;
- 2.Определить сходства и различия между анамнестическими данными;
- 3.Определить сходства и различия между лабораторными данными;
- 4.Определить признак, который имеет наибольший вклад в развитии БОС

Основным критерием для отбора симптомов являлся их информативный вес, который определялся отношением частоты каждого симптома у детей с БОС в анамнезе.

Все признаки были разделены на качественные и количественные.

Наиболее важные в дифференциально-диагностическом отношении качественные анамнестические признаки представлены в таблице 4.3.1.

**Наиболее информативные анамнестические признаки,
способствующие трансформации БОС в БА**

<i>Признак</i>	<i>Частота выявляемости</i>
Отягощенная наследственность по:	
- аллергическим заболеваниям	66,7%
- по бронхолегочной патологии	30,3%
Гестоз I половины беременности у матери	63,6%
Экссудативно катаральный диатез	87,8%
Паратрофия	69,6%
Анемия I-II степени	63,6%
Дисплазия соединительной ткани	33,3%
Тимомегалия	45,5%
Сочетание тимомегалии и ДСТ	30,3%
Аллергия у ребенка:	
- пищевая	39,4%
- смешанная	33,3%
Возраст 1-го эпизода БОС	
-до 6 мес жизни	81,8%
БОС больше 3-х раз в год	84,85%
Наличие хронических очагов инфекции	48,4%
Длительный кашель, особенно ночное время	60,6%
Одышка при физической нагрузке	36,3%
Одышка при вдыхании холодного воздуха	30,3%

Из иммунологических данных наиболее информативными явились снижение показателей CD95⁺, CD25⁺, CD38⁺, g-INF, повышение IL-4 и IgE. Для подтверждения данного высказывания нами был проведен корреляционный анализ.

Структурные компоненты органов или систем при предъявлении им функциональных требований распределяют эту функциональную нагрузку между собой, выбирая такое количество и качество структурных компонентов, которое будет адекватно данным конкретным требованиям. Данный принцип называется принципом мозаичности функционирования органов и систем [72]. Если функциональные запросы слишком велики, в работу включаются все структурные компоненты. Однако такое состояние не может длиться долго и, как правило, такой степени длительная функциональная нагрузка приводит к срыву адаптационных возможностей организма и формированию патологии.

В настоящей работе, основанной на данных клинико-лабораторного обследования с привлечением для анализа результатов математического метода, мы попытались выявить наличие принципа мозаичности в функционировании иммунной системы детей с БОС в анамнезе, у которых при проспективном наблюдении диагностирована бронхиальная астма и определить значимость этого принципа для клиники и прогноза.

Нами был проведен корреляционный анализ полученных анамнестических и лабораторных данных. При этом было выявлено наличие 17 корреляционных связей (8 отрицательных и 9 положительных) (табл. 4.3.2.). При этом 11 из них считались сильными (больше $\pm 0,5$).

Таблица 4.3.2.

Корреляционная взаимосвязь показателей у детей с бронхиальной астмой

<i>Корреляционная пара</i>	<i>Значения r</i>
СД 95 и паратрофия в анамнезе	- 0,56
СД 95 и ПСВ	0,55
Паратроф и IL 4	0,52
Паратроф и Ig E	0,51
Частые БОС до 3 лет и IL 4	0,45
Частые БОС до 3 лет и Ig E	0,50

ПСВ и g-INF	0,40
ПСВ и IL 4	-0,59
ПСВ и Ig E	-0,55
лейкоц. и g-INF	0,41
лейкоц. и IL 4	-0,44
СД 95 и g-INF	0,46
СД 95 и IL 4	-0,60
СД 95 и Ig E	-0,66
g-INF и IL 4	-0,71
g-INF и Ig E	-0,57
IL 4 и Ig E	0,73

Интересным на наш взгляд является наличие корреляционных связей между показателями CD95⁺ и g-INF, IL-4, IgE. При этом если между CD95⁺ и g-INF обнаружена положительная корреляционная связь ($r = 0,46$), то между CD95⁺ и IL-4, IgE отрицательная корреляционная связь ($r = -0,60$ и $r = -0,66$ соотв).

По нашему мнению это свидетельствует о том, что при нормальных значениях g-INF в организме ребенка апоптоз не нарушается, а при преобладании IL-4 и IgE отмечается снижение показателей апоптоза.

У детей с паратрофией в анамнезе также отмечено наличие отрицательной корреляционной связи с CD95⁺ ($r = -0,56$).

У детей 1-й и 2-й групп было выявлено наличие положительных корреляционных связей между паратрофией в анамнезе и IL-4 ($r = 0,52$) и IgE ($r = 0,51$). Отсюда можно сделать вывод, что дети с избыточным весом являются группой риска по аллергическим реакциям и часто у них в проспективном наблюдении выявляется переход в БА.

У детей с нормальными значениями ПСВ было выявлено наличие положительных корреляционных связей с CD95⁺ ($r = 0,55$), с g-INF ($r = 0,4$),

тогда как с IL-4 и IgE превалировало наличие отрицательной корреляционной связи ($r = -0,5$ и $r = -0,55$ соотв.).

У детей, которые до 3-х летнего возраста часто переносили БОС было выявлено наличие положительной корреляционной связи с IL-4 ($r = 0,45$) и IgE ($r = 0,5$).

Наличие резко отрицательных корреляционных связей между g-INF и IL-4 ($r = -0,71$), а также g-INF и IgE ($r = -0,57$) еще раз подтверждает их разнонаправленное действие на организм ребенка.

Усиление выработки IL-4 Th2-клетками в организме ребенка, приводит к подавлению синтеза g-INF и как следствие проявляется аллергической реакцией и нарушением противоинфекционной защиты.

Обязательными условиями или критериями нормального функционирования иммунной системы, ее адаптивных возможностей в сохранении имеющегося уровня здоровья являются наличие сильной и отрицательной корреляции между эффекторными и регуляторными пулами клеток (лимфоциты и нейтрофилы) и положительной корреляции между ранними и поздними иммуноглобулинами (IgM и IgG) [72].

В наших исследованиях не было выявлено корреляционные связи между ранними и поздними иммуноглобулинами (IgM и IgG) ($r=0,13$). Возможно, это и объясняет снижение адаптационных возможностей организма детей с БА.

Таким образом, абсолютные критерии, которые помогут отнести ребенка раннего возраста к группе риска по дальнейшему развитию бронхиальной астмы выявить не удалось. Ни один из клинико-anamnestических признаков в отдельности не является дифференциально-диагностическим. Тем не менее на основании совокупности признаков, характеризующих преморбидный фон, наследственную предрасположенность ребенка с БОС, и иммунологических данных можно прогнозировать развитие бронхиальной астмы в пре- и пубертатном возрасте.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По отношению к контингенту детей с синдромом бронхиальной обструкции остается много проблем, требующих решения. До настоящего времени актуально выяснение причин трансформации БОС по истечении времени в БА, изучение патогенетических механизмов иммунодефицитного состояния у данной категории детей. На сегодняшний день практически отсутствуют работы, посвященные длительному проспективному наблюдению за детьми перенесшими в раннем возрасте несколько эпизодов бронхиальной обструкции, изучению маркеров активации лимфоцитов, цитокиновой системы у детей с БОС в анамнезе, недостаточно изучены вопросы прогноза повторных эпизодов БОС.

На сегодняшний день отмечается смещение начала бронхиальной астмы в более ранний возраст. Своевременная диагностика и контроль за течением бронхиальной астмы у детей предотвращает развитие тяжелых его форм.

Все вышесказанное свидетельствует об актуальности данной проблемы, и предопределило цель и задачи работы.

Цель работы: изучение отдаленных последствий бронхообструктивного синдрома у детей и выявление факторов риска перехода в бронхиальную астму.

Под нашим наблюдением находилось 284 детей в возрасте от 7 до 14 лет, которые в раннем возрасте неоднократно лечились по поводу респираторных заболеваний с обструктивным синдромом. В результате клинико-anamнестических данных все обследованные дети были разделены на 3 группы:

1-я группа – 33 детей с верифицированным диагнозом atopическая бронхиальная астма;

2-я группа – 113 детей с гипертворимчивостью дыхательных путей при отсутствии симптомов бронхиальной обструкции;

3-я группа – 138 «условно здоровых» детей на момент обследования (без хронических заболеваний бронхолегочной системы).

Если в 1-й группе преобладали в основном девочки (54,5%), то во 2-й и 3-й группе мальчики (60,1% и 60,8% соотв.).

В ходе изучения историй развития ребенка нами было обращено внимание на структуру БОС. При этом было выявлено, что у 54,3% диагностирован ООБ, у 21,6% детей пневмония с обструктивным синдромом, у 12,4% детей ОРВИ с обструктивным синдромом и 11,7% рецидивирующий обструктивный бронхит.

У всех наблюдавшихся детей дебют заболевания сопровождался катаральным синдромом, умеренно выраженными симптомами интоксикации, субфебрильной температурой тела, приступообразным кашлем. На 3-5-й день от начала заболевания появлялись симптомы обструкции бронхов виде умеренной экспираторной одышки, усиления приступообразного кашля, «оральной крепитации». Длительность БОС составляла от 5 до 14 дней.

Изучение анамнестических данных показало, что вскоре после выписки у детей появлялся умеренно выраженный БОС, протекавший без существенного нарушения самочувствия. Проводившаяся консервативная стандартная терапия была малоэффективна, у детей отсутствовала клиническая ремиссия заболевания. В условиях стационара больным проводили аналогичное лечение с включением антибиотиков, муколитиков и физиотерапии. После успешного купирования СБО дети выписывались из стационара. Однако спустя короткое время (2-3 недели после выписки) дети вновь госпитализировались по поводу усиления симптомов бронхиальной обструкции.

Основное внимание нами было уделено детям 1-й и 2-ой группы, так как дети 3-й группы на момент обследования считались «условно здоровыми».

18 детей 1-й группы (54,5%) в течение длительного времени находились, под нашим наблюдением и им был выставлен диагноз БА. 15 детей состояли на диспансерном учете с диагнозом «рецидивирующий обструктивный бронхит». В последующим этим детям на основании клинико-лабораторных данных нами был выставлен экспертный диагноз БА, атопическая форма.

2-ю группу составили дети с гиперреактивностью бронхов при отсутствии симптомов бронхиальной обструкции. Данные дети на момент обследования считались условно здоровыми и не наблюдались в диспансерной группе. ГРБ у данных детей была диагностирована нами с помощью ПСВ после физической нагрузки.

Изучение анамнестических данных выявило, что 60,6% детей 1-й группы и 55,75% детей 2-й группы родились от первой беременности и родов. В большинстве случаев беременность у матерей протекала на фоне гестоза первой половины (63,6% и 54,8% соотв.).

33% детей с БА и 46,3% детей с ГРБ родились в асфиксии. ПЭП была диагностирована у 78,7% детей 1-й группы и 56,6% детей 2-й группы, по поводу данного диагноза дети находились на учете у невропатолога.

57,6% детей 1-й группы находились на раннем искусственном и смешанном вскармливании. 49,5% детей 2-й группы находились на грудном вскармливании. На наш взгляд, именно это способствовало тому, что у большинства детей этой группы первый эпизод бронхиальной обструкции диагностирован в возрасте старше 6 месяцев (66,3%), тогда как у 81,8% детей 1-й группы первый эпизод бронхиальной обструкции был диагностирован в до 6 месяцев жизни.

Изучение наследственности у обследованных детей выявило, что в основном преобладали отягощенность по аллергическим заболеваниям, бронхолегочной и сердечно-сосудистой патологии. При этом в сравниваемых группах данные отличались.

У детей 1-й группы наследственная отягощенность была отмечена по аллергическим (66,3%) и бронхолегочным заболеваниям (30,3%), тогда как у детей 2-й группы бронхолегочные (49,56%) и сердечно-сосудистые заболевания (38,9%). У детей 3-й группы в основном выявлены хронические бронхолегочные заболевания у родителей (42,75%).

Интересным на наш взгляд является тот факт, что аллергическая предрасположенность у детей 1-й группы была в основном по материнской линии (64,3%), тогда как у детей 2-й группы чаще по линии отца (62,4%).

Ретроспективное изучение преморбидного фона обследованных детей также выявило различия в сравниваемых группах.

У детей 1-й и 2-й групп чаще отмечались ЭКД (87,8 и 58,4% соотв), паратрофия (69,6 и 58,4% соотв), анемия (63,6 и 52,2% соотв). В 3-й группе встречаемость данных состояний было достоверно ниже, чем в сравниваемых группах ($p < 0,05$).

Изучение историй развития детей показало, что у большинства детей 1-й и 2-й групп в раннем возрасте была диагностирована тимомегалия.

У 45,4% детей 1-й группы в раннем возрасте была диагностирована тимомегалия I-III степени. При этом 8 детей (24,2%) получали лечение по этому поводу. У детей 2-ой группы тимомегалия I-II степени диагностирована в 21,2 % случаях.

Признаки дисплазии соединительной ткани отмечены у 33,3% детей 1-й группы и 15,9% детей 2-ой группы. Но в анкетных данных данный диагноз не был выставлен. ДСТ мы диагностировали по наличию внешних фенотипических признаков. Наиболее частыми клиническими проявлениями внешних фенотипических признаков у обследованных детей оказались следующие: большие оттопыренные уши (13%), гипертелоризм (12%), гипертрихоз (28%), редкие зубы (48%), готическое небо (33%), приросшие мочки (3-4%), голубые склеры (7%), нарушение осанки (19%), деформация грудной клетки (7%), гипермобильность суставов (50%), гипотония мышц

(17%), плоскостопие (18%), высокое небо (33%), приросшие мочки (3-4%), голубые склеры (7%), нарушение осанки (19%), сандалевидная щель (38%).

У 30,3% детей 1-й группы отмечено сочетание тимомегалии и ДСТ, что на наш взгляд является отягощающим фактором, неблагоприятно влияющим как на функционирование иммунной системы, так и бронхолегочной системы.

Анализируя особенности течения заболевания в раннем возрасте можно выделить следующие симптомы, свойственные преимущественно детям с БА: нарастание с течением времени степени тяжести обструкции; кашель, одышка при физической и эмоциональной нагрузке. У большинства детей первый эпизод бронхиальной обструкции развился на фоне ОРВИ, только в последующем стали возникать приступы затрудненного дыхания под действием неинфекционных факторов. В сравниваемой группе здоровых на сегодня детей в периоды между заболеваниями в основном не возникало никаких респираторных симптомов, эпизоды обструкции у них возникали значительно реже и исключительно на фоне ОРВИ. У детей 2-й группы эпизоды бронхообструкции возникали под действием неинфекционных факторов.

Изучение историй развития детей 1-й и 2-ой групп выявило, что при каждой госпитализации по поводу БОС им назначались антибиотики широкого спектра действия, иногда их сочетание, часто на фоне нормальной или субфебрильной температуры.

По нашему мнению, такие необоснованные ятрогенные вмешательства приводят к снижению функции не только иммунной системы, но и паренхиматозных органов.

У детей 1-й и 2-ой групп отмечено наличие хронических очагов инфекции (48,4 и 42,5% соотв). В основном это были хронический тонзиллит и кариес зубов.

При расспросе детей 1-й и 2-ой групп, и их родителей основными жалобами на момент обследования были длительный кашель (60,6 и 9,4%

соотв.), появление одышки после физической нагрузки (36,3 и 63,7% соотв.), появление одышки при эмоциональном напряжении (12,12 и 7,1% соотв.), одышка при вдыхании холодного воздуха (30,3 и 10,6% соотв.).

Таким образом, проведенный тщательный анализ анамнестических данных и объективного обследования детей помог выявить наиболее информативные факторы риска рецидивирования обструктивного синдрома. К таким факторам по нашим данным относятся неблагоприятное течение периода беременности, неблагоприятный преморбидный фон, наследственная предрасположенность по аллергическим и бронхолегочным заболеваниям, наличие хронических очагов инфекции, неоправданное назначение антибиотиков.

Изучение функционального состояния бронхов, степени бронхиальной проходимости у детей сравниваемых групп выявило некоторые различия.

В педиатрии мониторинг бронхиальной астмы с помощью пикфлоуметрии еще не получил широкого признания, особенно в поликлинических условиях. Хотя одной из задач педиатра должно быть донесение до родителей ребенка о важности контроля над астмой.

Рассчитанное для популяции в целом должное значение ПСВ может не соответствовать конкретному пациенту. Поэтому лучше в качестве нормального значения брать усредненное наилучшее, которое измеряется в период ремиссии, в период наилучшего стабильного самочувствия пациента.

Несмотря на то, что в момент обследования дети 1-й группы были в периоде ремиссии показатели ПСВ оказались низкими в сравнениями с контрольными значениями ($266,06 \pm 9,62$, $p < 0,001$). У детей 2-й группы также отмечены низкие показатели ПСВ ($317,04 \pm 6,76$, $p < 0,05$). У детей 3-й группы показатели в пределах возрастной нормы ($508,51 \pm 5,89$).

В патогенезе аллергических болезней, в том числе БА, важное место занимает вторичная иммуносупрессия, в развитии которой предполагается нарушение апоптотических процессов, в частности связанная с эффектом негативной активации (Сепиашвили Р.И., 2000).

Среди маркеров апоптоза наиболее изученным является клеточный рецептор CD95⁺ (FAS), по которому судят об активации иммунных клеток и их готовности к FAS-индуцированному апоптозу, в том числе при аллергической патологии (Барышников А.Ю., 2002; Порядин Г.В. с соавт 2002).

Изучение показателя апоптоза показало, что у детей 1-й и 2-ой групп имело место резкое снижение CD95⁺, как в процентном, так и абс. значении.

У детей 1-й группы относительное количество CD95⁺ в 2 раза было ниже контрольных значений, а абсолютное в 3,2 раза ($p < 0,01$), тогда как у детей 2-ой группы относительное количество CD95⁺ в 1,5 раза было ниже контрольных значений, а абсолютное в 2,1 раза ($p < 0,01$).

Напротив, у детей 3-й группы было отмечено достоверное повышение показателя CD95⁺ ($p < 0,05$), хотя абсолютный уровень несколько был сниженным ($p > 0,05$).

У детей с БА, которые длительное время находились под нашим наблюдением, в анамнезе также отмечались низкие показатели CD95⁺ ($p < 0,05$). У всех детей в анамнезе было увеличение вилочковой железы, по поводу которого получали иммунотерапию. Но проспективное наблюдение за этими детьми показало, что уровень CD95⁺ с возрастом не повысилось. У 2 детей из наблюдавшихся было в дальнейшем отмечено развитие аутоиммунных заболеваний.

По нашему мнению, низкий уровень апоптоза у данных детей поддерживается другими механизмами, которые требуют специального генетического исследования.

Из маркеров активации лимфоцитов нами было также изучено состояние CD25⁺ и CD38⁺.

Изучение CD25⁺ у обследованных детей выявило его повышение у всех детей. При этом у детей 1-й и 2-ой групп значения были достоверными по сравнению с контрольными значениями, тогда как у детей 3-й группы отмечено незначительное его повышение ($p > 0,05$). При этом абсолютные

значения CD25⁺ у детей 1-й группы в 1,5 раза ниже контрольных значений ($p < 0,05$), тогда как у детей 2-й и 3-й групп отмечено незначительное его снижение.

CD25⁺ - маркер лимфоцитов, несущих рецептор к ИЛ-2. ИЛ-2 – представляет собой неспецифический ростовой фактор Т-клеток, вызывает функциональную активацию Т-лимфоцитов. ИЛ-2 является антагонистом ИЛ4.

На наш взгляд снижение абсолютного количества CD25⁺ клеток у детей 1-й группы препятствует подавлению синтеза ИЛ-4.

Изучение CD38⁺ клеток у обследованных выявило его резкое снижение (в 1,5 раза) у детей 1-й и 2-й групп ($p < 0,05$). При этом абсолютное его содержание было снижено у детей 1-й группы в 2,5 раза, а у детей 2-й группы в 2 раза в сравнении с контрольными значениями ($p < 0,01$).

Известно, что рецепторы для CD38⁺ клеток несут на своей поверхности незрелые В- и Т-лимфоциты, активированные Т-лимфоциты, плазмоциты (клетки, секретирующие иммуноглобулины заданной специфичности).

Снижение уровня данных клеток свидетельствует об истощении компенсаторно-приспособительных резервов иммунной системы.

На наш взгляд у детей 1-й и 2-й групп резервные возможности организма истощена из-за повторных вирусных инфекций и частого назначения антибактериальных препаратов. Если своевременно не корректировать иммунологические нарушения у этих детей, может случиться срыв адаптационных возможностей организма.

Нами также было обращено внимание на коэффициент CD25⁺/ CD95⁺, т.е. соотношение маркеров ранней и поздней активации, которое в норме составляет $1,08 \pm 0,2$.

У детей 1-й группы выявлено резкое увеличение коэффициента до $2,3 \pm 0,5$ ($p < 0,01$), а у детей 2-й группы до $1,8 \pm 0,4$ ($p < 0,05$).

Данный факт указывает на то, что у детей с бронхиальной астмой и гипервосприимчивостью бронхов преобладают маркеры поздней активации

над ранними. Напротив, у детей 3-й группы отмечено недостоверное снижение данного коэффициента ($0,9 \pm 0,02$; $p > 0,05$).

Снижение готовности клеток к апоптозу создает благоприятные условия для репродукции вирусов. Частые вирусные инфекции у детей раннего возраста на фоне сниженного апоптоза по нашему мнению способствует рецидивированию бронхиальной обструкции.

Одной из задач нашего исследования было изучение состояния гуморального иммунитета. Изучение показателей гуморального иммунитета у обследованных детей выявило изменения, которые совпадают с литературными данными.

В частности у детей 1-й и 2-ой групп отмечено достоверное снижение IgA ($p < 0,05$) и IgG ($p < 0,05$), и незначительное повышение IgM ($p > 0,05$). У детей 3-й группы было выявлено незначительное снижение уровня IgG ($p > 0,05$).

Уровень IgE в основном был повышен у детей 1-й группы как в сравнении с контролем, так и по сравнению со 2-й и 3-й группами.

При этом нужно отметить, что исследования проводились в период ремиссии заболевания.

Таким образом, проведенные исследования показали, что у детей 1-й и 2-й групп имело место снижение показателей CD95⁺, CD38⁺ и повышение уровня Ig E, как в сравнении с контрольными значениями, так и в сравнении с данными детей 3-й группы.

В настоящее время признано, что типы иммунного ответа связаны с одним из вариантов активации лимфоцитов с преимущественным участием клонов Т-лимфоцитов хелперов первого типа (Th₁) или второго типа (Th₂). Продукты Th₁ и Th₂ негативно влияют на активацию противоположных клонов. Хроническая несбалансированность активации Th клонов приводит к развитию иммунопатологических состояний.

Одной из задач нашего исследования было выяснить, является ли цитокиновый ответ вторичным феноменом на раздражение или же, наоборот,

экспрессия соответствующих цитокинов определяет реактивность организма, какую роль играет дисбаланс цитокинов в рецидивировании БОС.

Нами было проведено исследование уровня g-INF (Th-1 типа) и IL-4 (Th-2 типа) у детей с БОС в анамнезе.

Уровень сывороточного g-INF и содержание IL-4 в сыворотке крови определяли у 65 детей, которые были распределены в 3 группы:

1-я группа – дети с БА (n=19)

2-я группа – дети с бессимптомной гипервосприимчивостью бронхов (n=25);

3-я группа – «условно здоровые» дети (n=21).

В результате проведенных исследований нами было установлено, что имеются достоверные различия уровня синтеза IL-4 у сравниваемых групп. У детей 1-й и 2-й групп отмечено повышение синтеза IL-4 ($12,6 \pm 0,07\%$ и $9,44 \pm 0,71\%$; соотв.) в сравнении с контрольными данными ($p < 0,05$) и с 3-й группой ($p < 0,001$).

У детей 3-й группы выявлено его снижение ($3,36 \pm 0,32\%$) в сравнении с данными контроля ($7,7 \pm 5,8$ пг/мл). По нашему мнению, именно низкий уровень IL-4 у детей 3-й группы предотвращает, рецидивы БОС, хотя в раннем возрасте у данных детей отмечались частые обструктивные бронхиты.

Антагонистом IL-4 является g-INF. Способность клеток к продукции иммунного INF- γ отражает противoinфекционную резистентность организма ребенка. Установлено, что этот цитокин активирует макрофаги, стимулирует фагоцитоз и киллинг нейтрофилов и ЕКК, регулирует силу иммунного ответа, способствует адгезии гранулоцитов к эндотелиальным клеткам.

Изучение выработки g-INF у детей в сравниваемых группах выявило наличие разницы. Резкое снижение показателей g-INF в сравнении с контрольными данными ($267,1 \pm 18,55$ пг/мл) были отмечены у детей 1-й и 2-й групп ($107,94 \pm 8,21$ и $178,52 \pm 11,43$ соотв. $p < 0,05$).

У детей 3-й группы уровень g-INF также был несколько сниженным в сравнении с контрольными значениями ($204,38 \pm 7,15$, $p > 0,05$), но в сравнении с 1-й и 2-й группой он был достоверно выше ($p < 0,05$).

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о разном участии Th1 и Th2 клеток у детей с БОС в анамнезе. При этом если у детей 1-й и 2-й групп превалирующее значение имеют Th2-клетки, то у детей 3-й группы Th1 клетки. Длительная, бесконтрольная выработка IL-4 способствует поддержанию напряженного состояния иммунной системы у детей с БОС анамнезе и является одной из причин рецидивирования БОС.

Внедрение в практику здравоохранения современных математических методов позволило глубже подойти к решению вопроса дифференциальной диагностики, так как при этом исключается субъективная оценка информации.

Перед нами были поставлены следующие задачи:

1. Определить сходства и различия между сравниваемыми группами;
2. Определить сходства и различия между анамнестическими данными;
3. Определить сходства и различия между лабораторными данными;
4. Определить признак, который имеет наибольший вклад в развитии БОС

Основным критерием для отбора симптомов являлся их информативный вес, который определялся отношением частоты каждого симптома у детей с БОС в анамнезе.

Все признаки были разделены на качественные и количественные.

Наиболее важные в дифференциально-диагностическом отношении качественные анамнестические признаками были: отягощенная наследственность по аллергическим (66,7%) и бронхолегочным заболеваниям (30,3%), гестоз I половины беременности у матери (63,6%), ЭКД (87,8%), паратрофия (69,6%), анемия I-II степени (63,6%), развитие первого эпизода БОС в возрасте до 6 месяцев жизни (81,8%), частота БОС в год больше 3-х раз (84,85%), длительный кашель, особенно ночное время

(60,6%), тиомегалия и ДСТ (45,5% и 33,3% соотв.), а также их сочетание (30,3%).

Из иммунологических данных наиболее информативными явились снижение показателей $CD95^+$, $CD25^+$, $CD38^+$, $g\text{-INF}$, повышение $IL\text{-}4$ и IgE . Для подтверждения данного высказывания нами был проведен корреляционный анализ.

При этом было выявлено наличие 17 корреляционных связей (8 отрицательных и 9 положительных) (табл. 4.3.2.). При этом 11 из них считались сильными (больше $\pm 0,5$).

Интересным на наш взгляд является наличие корреляционных связей между показателями $CD95^+$ и $g\text{-INF}$, $IL\text{-}4$, IgE . При этом если между $CD95^+$ и $G\text{-INF}$ обнаружена положительная корреляционная связь ($r = 0,5$), то между $CD95^+$ и $IL\text{-}4$, IgE отрицательная корреляционная связь ($r = -0,60$ и $r = -0,66$ соотв.).

По нашему мнению это свидетельствует о том, что при нормальных значениях $g\text{-INF}$ в организме ребенка апоптоз не нарушается, а при преобладании $IL\text{-}4$ и IgE отмечается снижение показателей апоптоза.

У детей с паратрофией в анамнезе также отмечено наличие отрицательной корреляционной связи с $CD95^+$ ($r = -0,56$).

У детей 1-й и 2-й групп было выявлено наличие положительных корреляционных связей между паратрофией в анамнезе и $IL\text{-}4$ ($r = 0,52$) и IgE ($r = 0,51$). Отсюда можно сделать вывод, что дети с избыточным весом являются группой риска по аллергическим реакциям и часто у них в проспективном наблюдении выявляется переход в БА.

У детей с нормальными значениями ПСВ было выявлено наличие положительных корреляционных связей с $CD95^+$ ($r = 0,55$), с $g\text{-INF}$ ($r = 0,4$), тогда как с $IL\text{-}4$ и IgE превалировало наличие отрицательной корреляционной связи ($r = -0,5$ и $r = -0,55$ соотв.).

У детей, которые до 3-х летнего возраста часто переносили БОС было выявлено наличие положительной корреляционной связи с IL-4 ($r = 0,45$) и IgE ($r = 0,5$).

Наличие резко отрицательных корреляционных связей между g-INF и IL-4 ($r = -0,71$), а также g-INF и IgE ($r = -0,57$) еще раз подтверждает их разнонаправленное действие на организм ребенка.

Таким образом, абсолютные критерии, которые помогут отнести ребенка раннего возраста к группе риска по дальнейшему развитию бронхиальной астмы выявить не удалось. Ни один из клинико-anamнестических признаков в отдельности не является дифференциально-диагностическим. Тем не менее на основании совокупности признаков, характеризующих преморбидный фон, наследственную предрасположенность ребенка с БОС, и иммунологических данных можно прогнозировать развитие бронхиальной астмы в пре- и пубертатном возрасте.

ВЫВОДЫ

1. В структуре БОС у детей преобладает ООБ (54,3%). Также отмечено частая встречаемость пневмонии с обструктивным синдромом (21,3%), ОРВИ с обструктивным синдромом (12,4%) и рецидивирующего обструктивного бронхита (11,7%). Отдаленными последствиями заболеваний протекающих БОС являются трансформация в БА (11,6%), приобретенная гиперреактивность бронхов (39,7%) и выздоровление (48,5%).
2. В группу риска по развитию БА относятся дети с частыми эпизодами БОС в раннем возрасте, с наследственной отягощенностью по аллергическим и бронхолегочным заболеваниям, с неблагоприятным преморбидным фоном в анамнезе (тимомегалия, ДСТ, ЭКД, паратрофия), с длительным кашлем и одышкой после физической нагрузки в сочетании с низким уровнем показателя апоптоза и γ -INF.
3. Значения ПСВ у детей зависят от исходов заболеваний протекающих БОС, и наиболее низкие значения имеют место у детей с трансформацией в БА ($266,06 \pm 9,62$ л/мин) и гиперреактивностью бронхов ($317,04 \pm 6,76$ л/мин).
4. Ранняя диагностика фоновой гиперреактивности бронхов и своевременная коррекция факторов способствующих его развитию является одним из компонентов профилактики бронхообструктивных заболеваний и их перехода в бронхиальную астму.
5. Оценка уровня маркеров активации лимфоцитов и апоптоза может быть использована в качестве дополнительного и прогностического критерия тяжести БА у детей, служить методом иммуномониторинга и прогностическим критерием отбора детей для проведения иммунотерапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В группу риска по трансформации заболеваний протекающих с БОС в БА нужно включать детей с наследственной предрасположенностью по аллергическим и бронхолегочным заболеваниям, с неблагоприятным преморбидным фоном (тимомегалия, ДСТ, ЭКД, паратрофия) в сочетании с низкими показателями CD95⁺ и γ -INF.
2. Для выявления гиперреактивности бронхов детям из группы риска (частые респираторные заболевания с БОС) нужно проводить определение ПСВ после физической нагрузки (15 приседаний за 2 минуты). Снижение показателей после пробы на 60-80% от должных величин или от наилучшего показателя пациента указывает на наличие скрытого бронхоспазма.
3. Детям с повторными эпизодами бронхообструкции в анамнезе в пре- и пубертатном возрасте 2 раза в год нужно проводить пикфлоуметрию в амбулаторных условиях для своевременного выявления степени сужения воздухоносных путей.
4. С целью оказания эффективной медико – социальной помощи детям с частыми респираторными заболеваниями с БОС в анамнезе необходимо создать компьютерную базу пациентов и проводить реабилитационные мероприятия по укреплению иммунной системы (санация хронических очагов инфекции, профилактика бронхолегочных заболеваний).

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеевских Ю.Г., Магруппов Б.А., Колыбин В.С. Реакция иммунной системы при пневмониях у детей первого года жизни //Архив патологии -1991 -Т.53 -10 -С.12-18
2. Алимухамедова М.Р. Клиническая эффективность иммунокорректирующей терапии при тяжелых пневмониях у детей раннего возраста в зависимости от преморбидного фона в условиях приаралья: Автореф...канд. мед. наук. -Т.,1998. - 18 с.
3. Алексеев В.П. Этиология и клиничко-патогенетические варианты осложненных форм острых бронхолегочных заболеваний у детей: Автореф ... докт. мед. наук. –Бишкек., 2001. -39 с.
4. Алексеева Н.П. Диагностические критерии и механизмы формирования рецидивующих, хронических бронхитов и бронхиальной астмы у детей: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.10 //Харк. держ. мед. ун-т. - Х., 2000. - 20 с. – укр.
5. Александрова, В.А. Пищевая сенсбилизация у детей. Клиника и лечение /Александрова В.А. – СПб., 2002. – 15 с.
6. Алешкин В., Афанасьев С., Феклисова Л. Иммуноглобулины и цитокины – перспективные основы лекарственных препаратов //Ж.Врач.-2001.-8.- С.33-35
7. Аллергология и иммунология: клинические рекомендации /под ред. А.А. Баранова, Р.М. Хайтова. – М., 2010 – 248 с.
8. Алтибаева С.Ш., Алтибаева Д.Д. Болаларда бронх-упка касалликларининг кайта ривожланишига сабаб булувчи омиллар //Ж.Педиатрия,-Т,2000, - №2-3,- С.32-33
9. Астафьева Н.Г. Бронхиальная астма у подростков // Аллергология. – 2005. – № 2.
10. Ахмедова Д.И., Ашурова Д.Т., Арифова Г.А. Факторы риска развития синдрома бронхиальной обструкции у детей раннего возраста // Ж.Педиатрия.- Т., 2000. - 2-3. - С. 52-53

11. Ашурова Д.Т. Клинико-иммунологическая характеристика синдрома бронхиальной обструкции у детей раннего возраста.// Материалы 9 съезда педиатров России, Москва. - 2001. –С. 54.
12. Балаболкин, И.И. Современная концепция патогенеза и принципы терапии аллергических заболеваний у детей /Балаболкин И.И. //Педиатрия. – 2003. – № 4. – С. 52-57.
13. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей М.: Медицина, 2003
14. Балаболкин, И.И., Смирнов И.Е., Булгакова В.А. и др. Современная концепция патогенеза бронхиальной астмы у детей. Иммунология, аллергология, инфектология. 2006; 1: 26-35
15. Балаболкин И.И. Вирусная инфекция и бронхиальная астма у детей //Рос.мед.журнал. -2006.-3.-С.38-40
16. Баранов, В.С. Генетические основы предрасположенности к некоторым частым мультифакторным заболеваниям /В.С. Баранов //Медицинская генетика. – 2004. – Т. 3, № 3. – С. 102-112.
17. Байжанова М.М., Чукумова С.Т. Факторы риска развития БА детей .// Материалы 9 съезда педиатров России, Москва. - 2001.-С. 60.
18. Белан Э.Б. Th-феномен иммунного ответа как фактор риска развития бронхиальной астмы у детей раннего возраста // Ж.Цитокины и воспаление.-2004.- 4.- С.26-28
19. Белушкина И.Н., Северин С.Е. Молекулярные основы патологии апоптоза // Ж.Арх. патологии. -2001. -1.- С.51-60
20. Блохин Д.Ю. Программированная гибель клеток: путь от индукции до исполнения. Патогенез. 2003; 2: 25-33
21. Бойчук С.В., Мустафин И.Г. FAS-рецептор и его роль при atopических заболеваниях // Ж. Иммунология.- 2001.- 3.- С.24-28
22. Богданова А.В. и др. Дифференциальная диагностика бронхиальной астмы у детей. Педиатрия 1998; 1: 66-70.
23. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Лечение и профилактика бронхиальной астмы: По материалам совместного доклада

- Национального института Сердце, Легкие, Крови и Всемирной организации здравоохранения// Русский Медицинский журнал. - 1996. - №10 - С. 622-677.
- 24.Бронхиальная астма у детей: уч._метод. пособие /Садовничая Л.Г. и др. – Ростов н/Д: Феникс, 2007. – С. 166.
- 25.Вельтищев Ю. Становление иммунной системы (клиническая лекция) //Ж.Врач.- 1991.- 12. - С.7-10
- 26.Волков И.К. Дифференциальная диагностика бронхообструктивного синдрома у детей // Ж.Лечащий врач. -2003. -8. - С.26-29
- 27.Гавалов С.М., Зеленская В.В. «Особенности клинических проявлений и течения различных форм бронхолегочной патологии у детей с малыми формами дисплазии соединительной ткани». - //Ж.Педиатрия -1999 - №1 -С.49-53.
- 28.Геппе Н.А. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика... /Н.А. Геппе //www.polbu.ru/geppe_astma [Электронный ресурс]
- 29.Геппе Н.А. Современные представления о тактике лечения бронхиальной астмы у детей //Русский мед. журнал, -2002,-т.10,-№7,- С. 353-358
- 30.Гельцер Б.И., Маркелова Е.В., Силич Е.В. и др. Система цитокинов при нозокомиальных пневмониях // Пульмонология. -2003.-Vol. 13.- 4. - С.30-35
- 31.Григорьева Т.Ю., Никонова М.Ф., Варфоломеева М.И. и др. Неравномерное вовлечение в активационный апоптоз Т-лимфоцитов субклассов CD4 и CD8 и высокая чувствительность к нему CD30-клеток крови здоровых лиц и больных с иммунопатологией //Ж.Иммунология.-2002.- 5. - С.262-268
- 32.Григорьева В.Н., Федоров Г.Н. Клинико-иммунологические особенности бронхиальной астмы у детей с тимомегалией //Медицинская иммунология. -2004.- Т.6. -3-5. - С.266-267

33. Деев, И.А. Гиперреактивность дыхательных путей при бронхиальной астме; основы патогенеза /Деев И.А., Петровский Ф.Н., Огородова Л.М. //Бюллетень сибирской медицины. – 2004. – № 4. – С. 65-74.
34. Дегтярова С.М. Нейроэндокринные, иммунологические и метаболические показатели системы адаптации и пути восстановления их гомеостатического равновесия у детей, часто болеющих острыми респираторными заболеваниями: Автореф.... докт. мед. наук. – Киев.,1992. - 32 с.
35. Детская аллергология: руководство для врачей /под ред. А.А. Казакова, И. И. Балаболкина. – М., 2006.
36. Детская аллергология. Под ред. А.А. Баранова, И.И. Балаболкина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
37. Джумагазиев А.А., Козина Т.Ф., Хасьянов Э.А. Факторы, способствующие развитию частых респираторных заболеваний в раннем детстве //7 национ. конгресс по болезням органов дыхания: Тез. докл. – М.,1997. – С. 132
38. Динамика аллергического марша у школьников г. Новосибирска /Е.Г. Кондюрина, Т.Н. Елкина, Т.А. Филатова и др. //Аллергология. – 2003. – № 4. – С. 36-39.
39. Добродеева Л.К., Добродеев Н.Г., Миролюбова О.А. Содержание в периферической крови CD95 – лимфоцитов // Ж.Иммунология. -1998. – 6. - С.13-14
40. Друк И. В, « Бронхиальная астма, ассоциированная с дисплазией соединительной ткани: Особенности течения заболевания». Автореф.дисс.к.м.н.Омск. 2004.
41. Зайцева, О.В. Бронхиальная астма у детей /Зайцева О.В. //Русс. мед. журнал. – 2007. – Т. 15, № 7. – С.582. www.rmj.ru/numbers-309.htm [Электронный ресурс]
42. Зайцева О.В., Малиновская В.В. Роль интерферона γ в генезе бронхиальной астмы у детей // Ж.Астма.- 2001.- Том 2. - 2. - С.15-23.

43. Зайцева О.В., Лаврентьев А.В., Самсыгина Г.А. Роль некоторых цитокинов при бронхиальной астме у детей. // Педиатрия. – 2001 – 1 – С. 13-19
44. Зайцева О.В. Бронхиальная астма у детей (факторы риска, принципы первичной и вторичной профилактики): Автореф. дисс.... докт. мед. наук.— М., 2001.— 48 с.
45. Заплатников А.Л. Клинико-патогенетическое обоснование иммунотерапии и иммунопрофилактики вирусных и бактериальных заболеваний у детей: Автореф. ... докт. мед. наук. – М., 2003. – 32 с.
46. Зайцева О.В., Зайцева С.В. Бронхообструктивный синдром у детей // Российский медицинский журнал, -№3, -2009, С.38-44
47. Зайцева О.В. Муколитические препараты в терапии болезней органов дыхания у детей: современный взгляд на проблему // Русский мед. журнал. -2003. -Т.11. -1. - С. 49-52
48. Зайцева О.В. Бронхообструктивный синдром у детей раннего возраста: отдаленный прогноз //12 Национ. Конгресс по болезням органов дыхания: Тез. докл.- М.,2002. – С.48
49. Зигангирова Н.А., Гинцбург А.Л. Роль апоптоза в регуляции инфекционного процесса // Ж.микробиологии. - 2004. – 6. - С.106-113
50. Игнатьева Г.А. Современные представления об иммунитете (контуры общей теории) //Ж.Пат.физиологии и эксперимент. терапия.-2003. – 2. - С.2-7
51. Измайлова Т.Д., Петричук С.В., Агейкин В.А. и др. Изменения адаптации и их коррекция у детей грудного возраста с постгипоксическими изменениями ЦНС // Педиатрия.- 2002.- 1. - С.27-30.
52. Казимирский А.Н., Порядин Г.В., Сампаси Ж.М. Механизмы развития иммунодефицита при неспецифическом воспалении инфекционного генеза // Ж.Пат. физиолог. и эксперимент. терапия. -2003. – 3. - С.23-25

53. Камалов З.С., Алимова М.Т., Арипова Т.У. Функционирование естественных киллеров и продукция интерлейкинов 1 и 2 у часто болеющих детей // Ж. Педиатрия. – Т., 2000. – 2-3. – С. 120-123
54. Кайбырова Л.К. Бронхообструктивный синдром при острой пневмонии у детей раннего возраста: Автореф ... канд. мед. наук. – Бишкек., 1995. – 21 с.
55. Ковальчук Л.В., Чередеев А.Н. Актуальные проблемы оценки иммунной системы человека на современном этапе // Ж. Иммунология. – 1990. – 5. – С. 4-6
56. Ковальчук Л.В., Павлюк А.С. CD4, CD25 иммунорегуляторные (супрессорные?) Т-лимфоциты человека *ex vivo* и *in vitro* в норме и патологии // Ж. Микробиология. – 2002. – 5. – С. 40-45
57. Кондрашова И.Г., Филатов А.В., Москалева Е.Ю и др. Характеристика моноклональных антител UT1 и UT2 к белку Fas и исследование экспрессии белков Fas, FasL и Fas-зависимого апоптоза в опухолевых клетках человека различных линий // Ж. Иммунология. – 2004. – 2. – Т. 25. – С. 68-72
58. Кролик Е.Б., Лукина О.Ф., Реутова В.С., Дорохова Н.Ф. Бронхообструктивный синдром при ОРВИ у детей раннего возраста. Педиатрия 1990; 3: 8-13.
59. Кузин М.И. Синдром системного ответа на воспаление // Ж. Хирургия. – 2000. – 2. – С. 54-59.
60. Куимова, И.В. Особенности иммунного ответа у детей с реинвазией лямблиями / Куимова И.В., Никифорова Н.А., Зобина Н.А. // Матер. 4-го Рос. съезда инфекционистов. – СПб., 2003. – С. 194.
61. Куличенко Т.В., Климанская Е.В., Лукина О.Ф., Баяндина Г.Н. Дифференциальная диагностика бронхиальной астмы у детей раннего возраста. // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. 2000; 6: 25–29.

62. Лебедев А.Б., Рывкин А.И., Антонова С.Н. Способы лечения тяжелого бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста // 12 Национ. Конгресс по болезням органов дыхания: Тез. докл. – М., 2002
63. Лечение аллергических болезней у детей /под ред. И.И. Балаболкина. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – С. 74.
64. Лебедев А.Б., Рывкин А.И., Антонова С.Н., Решетова Т.Г. Способы лечения тяжелого бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста //Материалы 12 Национ. Конгресса по болезням органов дыхания, - Москва,-2002
65. Лыкова Е.А., Воробьев А.А., Боковой А.Г. Нарушения интерферонового статуса у детей с острой респираторной инфекцией и его коррекция бифидумбактерином-форте //Ж.Микробиологии.- 2001.- 2.-С.65-67
66. Лукина О.Ф., Балаболкин И.И., Куличенко Т.В. и др. Клинико-функциональные критерии оценки тяжести бронхиальной астмы у детей. Пульмонология. 2002; 1: 62–68.
67. Макарова Е.Н., Зайцева О.В., Малиновская В.В. Продукция интерферонов у детей с бронхиальной астмой, часто болеющих респираторными инфекциями //12 национ. конгресс по болезням органов дыхания: Тез. докл. – М., 2002
68. Маркелова Е.В., Гельцер Б.И., Корявченкова И.В. Состояние системы цитокинов при нозокомиальных пневмониях // Ж.Цитокины и воспаление. -2003. – 1. – С.36-38
69. Малахов А.Б., Макерова С.А., Малахов М.А. и др. Новые возможности в лечение бронхообструктивного синдрома у детей //Ж.Пульмонология. -2001. - 4. - С.55-59
70. Мамонтова Т.В., Кайдашев И.П. Состояние CD95-, MHC I и MHC II-опосредованного апоптоза у больных атопической бронхиальной астмой // Ж.Иммунология. -2004. – 4. - С.198-201

- 71.Маршалкина Т.В., Ормантаев К.С., Байжанова и др. Оценка уровня общего Ig E и ИЛ- 4 при хронических неспецифических обструктивных заболеваниях легких у детей// Материалы III съезда иммунологов и аллергологов СНГ.-Сочи.-Россия.-2000.-Т.1.-С.78.
- 72.Михайленко А.А., Федотова Т.А. Роль корреляционных взаимосвязей в оценке функциональных возможностей иммунной системы // Ж.Иммунология. -2000. – 6. - С.59-61
- 73.Мусаджанова Р.А., Хайдарова М.М., Шамсиев Ф.М. Клинико-иммунологическая характеристика обструктивного бронхита у детей раннего возраста // Ж.Проблемы биологии и медицины. -1998. – 2. - С.29-31
- 74.Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» - 3-е изд., испр. и доп. – М.: ИД «Атмосфера», 2008. – 108 с.
- 75.Назаренко И.М., Кузьменко Л.Г., Петрук Н.И. Особенности фагоцитоза, иммунного и интерферонового статусов у детей раннего возраста с рецидивирующим обструктивным бронхитом //Ж.Педиатрия. - 2001. 5.-С.20-23
- 76.Назарова Т.И., Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г. и др. Острая пневмония с бронхообструктивным синдромом у детей //13 национ. конгресс по болезням органов дыхания: Тез. докл. - С.Петербург.,1997
- 77.Намазова Л.С., Ревякина В.А., Балаболкин И.И. Роль цитокинов в формировании аллергических реакций у детей //Ж.Педиатрия.- 2000. - 1.- С.56-65.
- 78.Нелюбов М.В., Абидов М.Т., Нагоев Б.С. и др. Количество CD25-лимфоцитов в крови пациентов с хроническим вирусным гепатитом С //Объединенный иммунологический форум: Тез. докл. – Екатеринбург.,2004. - С.174
- 79.Невзорова В.А, Суровенко Т.Н, Коновалова Е.Н. Апоптоз и воспаление при бронхиальной астме. Тер.архив. – 2001. № 12; С.92-96.

80. Невзорова В.А, Коновалова Е.Н., Суровенко Т.Н, Пазич С.А. Апоптоз и CD95 анитигенная детерминанта эффекторных клеток в индуцированной мокроте у больных бронхиальной астмой и хроническим обструктивным бронхитом. Материалы XI Национального конгресса по болезням органов дыхания. М., 2001: 124
81. Нечаева Г.И., Викторова И.А., Друк И.В. и др. // Бронхиальная астма ассоциированная с наследственной дисплазией соединительной ткани. Профилактика заболеваний и охрана здоровья. – 2003. № 6. – С.26-30
82. Осаковский В.Л., Федоров А.И., Кривошапкина В.Г. Содержание некоторых цитокинов при различных уровнях сывороточного IgA // Ж.Иммунология. -2002. – 2. - С.125-127
83. Осипян Н.А., Романюк Ф.П., Орлов А.В. Этиопатогенетические особенности бронхообструктивного синдрома у детей // 12 национ. конгресс по болезням органов дыхания: Тез. докл. – М., 2002. – С. 52
84. Паттерсон Р., Грэммер Л.К., Гринбергер П.А. Аллергические болезни: диагностика и лечение: Пер. с англ. — М., 2000
85. Петрук Н.И. Клинико-иммунологические нарушения и их коррекция при обструктивном бронхите и бронхиальной астме у детей раннего возраста: Автореф. ...канд.мед.наук. –М.,1992. -20 с.
86. Потапнев М.П. Апоптоз клеток иммунной системы и его регуляция цитокинами //Ж. Иммунология.- 2002. - 4. - С.237-243.
87. Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Журавлева Н.Е. и др. Интерлейкин-4 стимулирует индукцию апоптоза лимфоцитов больных бронхиальной астмой //12 национ. конгресс по болезням органов дыхания: Тез докл. – М., 2002
88. Практическая пульмонология детского возраста /Под ред. В.К.Таточенко.-М., 2000
89. Румянцев А.Г., Зиновьева Н.В., Продеус А.П. и др. Ig А дефицит: вопросы клиники и патогенеза (лекции) //Ж.Педиатрия.- 2001. - 4. - С.51-54.

- 90.Робинсон М.В., Труфакин В.А. Апоптоз клеток иммунной системы // Успехи совр. Биологии. – 1991. -Т.111. – 2. - С.246-259
- 91.Смоленов, И.В. Первичная профилактика бронхиальной астмы у детей //И.В. Смоленов, Н.Г. Машукова //Consilium medicum. Приложение. – 2001. – С. 17-21.
- 92.Самойлова Н.Е. Апоптоз лимфоцитов при хроническом обструктивном бронхите // Объединенный иммунологический форум: Тез.докл. – Екатеринбург, 2004. - С.12
- 93.Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии //Ж.Педиатрия. -2005. – 1. - С.66-73
- 94.Сергеева, Г.Р. Эффективность выявления бронхиальной астмы при исследовании международных опросников /Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Иванова Н.И. //Тер. архив. – 2002. – Т. 74, № 3. – С. 12_14.
- 95.Сепиашвили Р.И., Шубич М.Г., Колесникова Н.В. и др. Апоптоз в иммунологических процессах. Аллергология и иммунология. 2000; 1 (1): 15-23
- 96.Светлова Г.Н., Жестков А.В., Лимарева Л.В. Изменения цитокинового профиля у больных бронхиальной астмой //13 нац. Конгресс по болезням органов дыхания: Тез докл. - С.Петербург.,2003
- 97.Симбирцев Ф.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Ж.Цитокины и воспаление. – 2004. – 2. - С.16-22
- 98.Сурнакова Н.Е., Шатихин А.И., Ткаченко Е.В. Поверхностный рецептор CD95 (FAS/APO-1): возможная мишень при лечении пациентов с ревматическими пороками сердца //Ж.Иммунология. - 2004. – 3. - С.174-176
- 99.Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма //Ж.Цитокины и воспаление. – 2002. – 1. - С.9-16
100. Тютеева Е.Ю. Состояние местных факторов защиты при бронхообструктивном синдроме у детей: Автореф ...канд. мед. наук. – Томск.,1991. -17 с.

101. Ушаков И.Б., Сорокин О.Г. Адаптационный потенциал человека // Вестник Росс. Академии мед.наук. -2004. – 3. - С.8-13
102. Федорова, О.С. Эпидемиологическое исследование эффективности превентивной фармакотерапии бронхиальной астмы (ЕТАС) /О.С. Федорова, Ю.А. Петровская, М.М. Федотова //Бюлл. Сиб. медицины. – 2004. – № 3. – С. 31-34.
103. Филин В.А., Ефимова С.Н. Интерфероновый статус у детей с гастродуоденальной патологией //Российский педиатрический журнал. -2001. – 5. - С.7-9
104. Фрухт Э.Л., Тонкова-Ямпольская Р.В. Некоторые особенности развития и поведение детей с перинатальным поражением нервной системы // Росс.педиатрический журнал. – 2001. -1. - С.9-13
105. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии //Ж.Иммунология.- 2001. - 4. - С.4-6.
106. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о защите организма от инфекции //Ж.Иммунология.- 2000. - 1. - С.61-64.
107. Чебуркин А.В., Чебуркин А.А. Конституциональная (врожденная) гиперреактивность бронхов – фактор предрасположенности к бронхообструктивным заболеваниям у детей //Педиатрия.-2008.-том 87.- 4.- С.116-119
108. Чередеев А.Н., Ковальчук Л.В. Развитие патогенетического принципа оценки иммунной системы человека // Ж.Микробиологии.- 1997. - 6. - С.89-92.
109. Черных Е.Р., Курганова Е.В., Шевела Е.Я. и др. Характеристика INF- γ и IL-4 продуцирующих клеток у больных тяжелым сепсисом // Объединенный иммунологический форум: Тез. докл. – Екатеринбург.,2004. - С.154
110. Шабалин В.Н., Серова Л.Д. Клиническая иммуногематология. – Л: Медицина.,1988. - 312 с.

111. Шамирзаев Н.Х. Апоптоз // Узбекистон тиббиёт журнали. – 2002. - 2-3. - С.92-98
112. Шевченко С.С., Шемитов В.Ф., Р.Я.Мешкова Р.Я. и др. Сравнительное изучение уровня интерлейкина-4 и показателей иммунного статуса у детей раннего возраста при пневмонии и острой респираторной инфекции // Российский педиатрический журнал.- 2001. - 3. - С.15-17.
113. Шиляев Р.Р., Смирнова Т.Л., Чемоданов В.В. Синдром вегетативно-висцеральных дисфункций у младенцев и его влияние на течение острого обструктивного бронхита //Российский педиатрический журнал.- 1999. - 1.- С.11-16.
114. Эшонов О.Ш. Система иммунитета у детей грудного возраста с острой респираторной вирусной инфекцией осложненной пневмонией и эндотоксикозом // Ж.Теоретической и клинической медицины. – 2000. - 5. - С.120-122.
115. Яблучанский Н.И. Цитокиновый оркестр: дирижируют интерлейкины //http://www.medicusamicus.com,#2,-2005
116. Якушенко М.Н., Камышева Е.А. Дифференциальная диагностика бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста //12 национ. конгресс по болезням органов дыхания: Тез. докл. –М., 2002
117. Ярилин А.А. Апоптоз: природа феномена и его роль в норме и при патологии //Актуальные проблемы патофизиологии. Под ред. Б.Б.Мороза. –М: Медицина, 2001.- С.13-56
118. Ярилин А.А., Никонова М.Ф., Ярилина А.А. и др. Апоптоз, роль в патологии, значимость его оценки при клинико-иммунологическом обследовании больных. Мед. иммунология. 2000; 2: 7-16
119. Abbas A., Lichtman A., Rober J. Cellular and molecular immunology // New York: W.B.Saunders Company; 1991
120. Abastado J.-P. Apoptosis: function and regulation of cell death // Res.Immunol. -1996. - v. 147. - p.443-456.

121. Abramson MJ, Pay RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; CD 001186.
122. Arends M.J., Wyllie A.H. Apoptosis. Mechanism and role in pathology // *Intern.Rev.Exp.Pathol.* – 1991. - v.32. - p.223-254.
123. Bateman T.D., Bousquet J., Braunstein G.L. Is over all asthma control being achieved? A hypothesis-generating study. *Eur. Respir. J.* 2001; 17 (4): 589-595.
124. Belanger C, Gravel A, Tomoiu A et al. Human herpesvirus 8 viral FLICE-inhibitory protein inhibits Fas-mediated apoptosis through binding and prevention of procaspase-8 maturation. *J.Hum. Virol.* 2001; 4 (2): 62–73.
125. Barnes P.J. Asthma/ Bone RC, ed. *Pulmonary and critical care medicine. Vol.1.* St Louis: Mosby-Year Book, 1993.- P. 1-14.
126. Bergner A, Sanderson MJ. Acetylcholine induced calcium signaling and contraction of airway smooth muscle cells in lung slices. *J. Gen. Physiol.* 2002; 119: 187–198.
127. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, et al. Effects of glucocorticoids on the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in children and adults. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2005; 25:541–555.
128. Bierbaum H., Baumann S., Herr I. et al. Early activation and induction of apoptosis in T-cells is independent of c-Fos // *Ann NY Acad Sci.* - 2003;Dec; -1010:225-31
129. Bonegio R., Lieberthal W. Role of apoptosis in the pathogenesis of acute renal failure // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* -2002. -vol.11(3): 301-308
130. Brandt P.L., Hoekstra M.O. Diagnosis and treatment of recurrent coughing and wheezing in children younger than 4 years old. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997; 141: 467-470.
131. Brugman S.M., Larsen G.L. Asthma in infants and small children. *Chest* 1995; 16: 4: 637-656.

132. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 1403–1406.
133. Cebra J. Influences of microbiota on intestinal immune system development. *AJCN.* 1999; 69 (Suppl.): 1046S–1051S.
134. Cornican L., O’ Sullivan S., Burke G.M. IFN – gamma but not IL-4 T cells of the asthmatic bronchial wall show increased incidence of apoptosis. *Clin. Exp. Allergy.* – 2001. – Vol. 31, № 5- P.731-739.
135. Costimulatory molecules in the developing human gastrointestinal tract: a pathway for fetal allergen priming III /Jones C.A., Vance G.H., Power L. et al. // *Allergy and Clin. Immunol.* – 2001. – V. 108. – P. 225-241.
136. Clerici M., Fusi M.L., Ruzzante S. et al. Type 1 and type 2 cytokines in HIV infection-A possible role in apoptosis and disease progression // *Aim Med.* -1997. -29,3 -p.185-188
137. Mc Conkey D.J., Zhivotovsky B., Orrenius S. Apoptosis – molecular mechanisms and biomedical implications // *Molec. Aspects Med.* -1996. - vol.17.-p.1-110
138. Druilhe A, Letuves, Pretolani M. Eosinophil apoptosis in asthma. *Patol. Biol.* 2000; 48 (6): 566–573.
139. Dakhama A, Park JW, Taube C et al. The enhancement or prevention of airway hyperresponsiveness during reinfection with respiratory syncytial virus is critically dependent on the age at first infection and IL13 production. *J. Immunol.* 2005; 175:1876–1883.
140. Farstad I.N., Malavasi F., Haraldsen G. et al. CD38 is a marker of human lacteals // *Virchows Arch.* -2002 Dec; 441 (6): 605-13
141. Go R.O., Martin T.R., Lester M.R. A wheezy infant unresponsive to bronchodilators. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78: 449-56.
142. Gustafson, L.E. Exhaled nitric oxide as a marker in asthma /Gustafson L.E. // *Eur. Resp. J. Suppl.* – 1998. – V. 26. – P. 49-52.

143. Gustafson, L.E. Exhaled nitric oxide as a marker in asthma /Gustafson L.E. //Eur. Resp. J. Suppl. – 1998. – V. 26. – P. 49-52.
144. Grzegorezyk J., Kowalski M.Z., Pilat A. Increased apoptosis of peripheral blood mononuclear cells in patients with perennial allergic asthma / rhinitis: relation to serum markers of apoptosis. Mediators inflamm.- 2002. Vol 11, № 4. s 225-233.
145. Hay S, Kannourakis G. A time to kill: viral manipulation of the cell death program. J. of General Virology. 2002; 83: 1547-1564
146. Hockenbery D. Defining apoptosis Review //Amer. J. Pathol.-1995. - 146(1):16-19
147. Holgate, S.T. Asthma; past, present and future /Holgate S.T. //Eur Resp. J. – 1993. – V. 6. – P. 1507-1520.
148. Jacobson M.D., Weil M., Raff M.C. Programmed cell death in animal development // Cell. -1997. -88:347-354
149. Jenmalm MC, Van Snick J, Cormont F et al. Allergen-induced Th1 and Th2 cytokine secretion in relation to specific allergen sensitization and atopic symptoms in children. Clinical&Experimental Allergy. 2001; 31 (10): 1528-1535
150. Johnson, C.C. Potential history of atopic disease and concentration of card blood Ig E /Johnson C.C., Owuby D.R., Peterson E.L. //Clin. Exp. Allergy. – 1996. – V. 26. – P. 624- 629.
151. Kasow KA., Chen X., Knowles J et al. Human CD4+ CD25+ regulatory T cells share equally complex and comparable repertoires with CD4+ CD25+ - counterparts // J Immunol.- 2004 May 15.-172 (10).-p.6123-6128
152. Kuo ML et al. Evaluation of Th1/Th2 ratio cytokine production profile during acute exacerbation and convalescence in asthmatic children. Ann. Allergy Asthma immunol. 2001; 86 (3): 272-276

153. Kusel MM, De Klerk NH, Holt PG et al. Role of respiratory viruses in acute upper and lower respiratory tract illness in the first year of life: a birth cohort study. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2006; 25: 680–686.
154. Lin, Y.T. Comparison of serum specific IgE antibodies to staphylococcal enterotoxins, between atopic children with and without atopic dermatitis /Lin Y.T., Hwang Y.W. // *Allergy*. – 2000. – V. 55, N 7. – P. 641-646.
155. Magno G., Joris I. Apoptosis, oncosis, necrosis // *Amer. J. Pathol.* 1995, v.146, N,1, p.3-15315. Mehta K., Malavasi F. Human CD38 and Related Molecules // Basel -2000. -p.99-116
156. Martinez F.D., Wright A.Z., Taussig Z.M. et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N. Engl. Med.* 1995, 332: 133-138.
157. Moverare R. et al. Study of the Th 1/ Th 2 balance, including IL-10 production, in cultures of peripheral blood mononuclear cells from birch-pollen – allergic patients. *Allergy* 2000; 55: 2: 11-45-1148.
158. Marra F., Lynd L., Coombes M., Richardson K., Legal M., Fitzgerald J.M., Marra C.A. Does antibiotic exposure during infancy lead to development of asthma?: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2006; 129(3):610-8.
159. Magno G., Joris I. Apoptosis, oncosis, necrosis // *Amer. J. Pathol.* 1995, v.146, N,1, p.3-15315. Mehta K., Malavasi F. Human CD38 and Related Molecules // Basel -2000. -p.99-116
160. Melis M., Siena L., Vignola A et al. Effects of zafirlukast on peripheral-blood-lymphocyte apoptosis in asthma // *Abstracts of European Respiratory Society. Annual Congress. -Berlin. -1997. - p.1984*
161. Mehta K., Malavasi F. Human CD38 and Related Molecules // Basel. -2000. - p.99-116
162. Nagata S., Golstein P. Apoptosis by death factor // *Cell*. – 1997. - vol.88-p.355-365

163. Nakamura T., Lee R., Nam Sang I et al. Roles of IL-4 and g-INF in stabilizing the T helper cell type 1 and 2 phenotype // J. Immunology. - 1997.-Vol.158.-#6.-p.2648-2653
164. O'Connor L., Huand D.C., O'Reilly L.A. Apoptosis and cell division // Curr. Opin. Cell Biol. - 2000. - 12:257-263
165. Ober C, Hoffian S. Asthma genetic 2006: the long and winding road to gene discovery genes. Immun. 2006; 7: 95–100.
166. Peat J.K. “Prevention of asthma” Ibid. 1996; 9;1545-1555.
167. Pedersen .S. What are the goals of freating pediatric asthma. Pediaric Pulmonol .1997. 5 (suppl 15) ; 22-26.
168. Prevalence of childhood and adolescent atopic dermatitis in a Japanese population: comparison with the disease frequency examined 20 rears ago. /Sugiura H., Umemeto N., Degychi H. et al. //Asthma Dermatol. Venerol. – 1998. – V. 78. – P. 293-294,.
169. Ries A.L., Kaplan R.M., Limberg T.M., Prewitt L.M. Influence of respiratory rehabilitation physiological and psychosocial issue in patients with chronic obstructive pulmonary disease (CORD). Ann Intern Med 1995; 122: 823-32.
170. Romagnani S. The role of lymphocytes in allergic disease //Allergy Clin Immunol.-2000. - vol.105.- p.399-408
171. Romagnani S. The increased prevalence of allergy and the hygiene hypothesis: missing immune deviation, reduced immune suppression or both? Immunology. 2007; 112: 352–363.
172. Roux Ph., Alfieri C., Hrimech M et al. Activation of transcription factors NfkB and NF-IL-6 by human immunodeficiency virus type 1 protein R (Vpv) induces interleukin-8 expression // J. Viral. -2000.-74. -10. -p.4658-4665
173. Savill J., Fadok V., Henson P. Phagocyte recognition of cells undergoing apoptosis / /Immunol Today. -1993. -vol.14:131-136

174. Strasser A., O'connor Z., Dixi V.M. Apoptosis signaling. *Annu. Rev. Biochem* -2000, Vol. 69. P. 217-245.
175. Steen Johansen J., Bolle R., Holt J. et al. Impact of pollution and place of residence on atopic diseases among schoolchildren in Telemark Country, Norway II *Pe-diatr Allergy Immunol* 1995.- Vol.6, №4.- P. 192-199.
176. Sterk P.J., Bel E.H. Bronchial hyperresponsiveness: the need for a distinction between Hypersensitivity and excessive airway narrowing.// *Eur.Resp.J.*1989;2: 267-274.
177. Schroeder S., Lindemann C., Decker D. et al. Increased susceptibility to apoptosis in circulating lymphocytes of critically ill patients // *Langenbeck's Arch. Surg.*-2001. -vol.386.-p.42-46
178. Sudo N, Sawamura S, Tanaka K et al. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J. Immunol.* 1997; 159: 1739–1745.
179. Takahashi T., Sakaguchi S. Naturally arising CD25+CD4+ regulatory T-cells in maintaining immunologic self-tolerance and preventing autoimmune disease // *Curr. Mol Med.* - 2003 Dec;3 (8):693-706. Review
180. Trautmann A., Schmid – Yrendelmeier P., Kruger R. et al. T cell and eosinophils cooperate in the induction of bronchial epithelial cell apoptosis in asthma. *J.Allergy Clin Immunol.* -2002. – Vol. 109, № 2. P. 329-337.
181. Taylor W.R., Newachek P.W. Impact of childhood Asthma in Health// *Pediatrics* 1992.- Vol.90, №5.- P.657-662.
182. To T., Dick P., Feldman W., Hernandez R. A cohort study on childhood asthma admissions and remissions// *Pediatrics* 1996.- Vol.98(2PT1).- P.191-195.
183. Thomson A. *The cytokine handbook* // London: Acad. Press.-1992
184. Thornton A., Shevach E. Suppressor effector function of CD4 CD25 immunoregulatory T cells is antigen nonspecific // *J. Immunol.*-2000.- 164:183-190

185. Uchida T., Suto H., Ra C. et al. Preferential expression of T(h)2-type chemokine and its receptor in atopic dermatitis //Int. Immunol. -2002 Dec; 14(12):1431-8
186. Vondra V., Reisova M. The prevalence of Bronchial asthma is increasing and mortality varies// Cos Lee Cec 1996.- Vol.135.- №15.- P.471^76.
187. Vandenbark A, Barnes D, Finn T et al. Differential susceptibility of human Th1 versus Th2 cells to induction of anergy and apoptosis by ECDCI/antigen-coupled antigen-presenting cells.Int. Immunol. 2000; 12 (1): 57-66.
188. Wald M., Olejar T., Sebkova V. et al. Mixture of trypsin, chymotrypsin and papain reduces formation of metastases and extends survival time of C57B16 mice with syngenic melanoma B16 //Cancer Chemother Pharmacol. – 2001. -Vol.47 (Suppl),-p.S16-S22
189. Walker S, Monteil M, Phelan K et al. Anti-IgE for chronic asthma in adults and in children. Cochrane Database Syst. Rev. 2006; CD 003559.
190. Weitzman M., Gortmaker S., Sobol A. Racial, social and environmental risks for childhood asthma// AmJDis Child 1995.- Vol.144.- P.1 189-1194
191. Wess J. Molecular basis of muscarinic acetylcholine function.//TIPS.- 1993 – 14 -308 – 308-313
192. Wolf FM, Guevara JP, Crum CM et al. Educational interventions for asthma in children. Cochrane Database Syst. Rev 2003; CD 000326.
193. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: ISAAC. // Lancet.— 1998.— Vol. 351.— P. 1225—1232.
194. Yang, K. Asthma management issues in infancy and childhood /Yang K. //Treat. Respir. Med. – 2005. – V. 4. – P. 9_20.
195. Zhang P., Chen Z., Chen F et al. Expression of IFN-gamma and receptor alfa in the peripheral blood of patients with chronic hepatitis C //Chin Med J. – 2004. -117 (1):79-82

196. Zheng B., Ozen Z.Z., Cao S et al. CD4-deficient T helper cells are capable of supporting somatic hypermutation and affinity maturation of germinal center B cells //Eur. J. Immunol. - 2002 Nov; 32 (11):3315-25