

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Ташкент 2011

Работа выполнена в Ташкентской медицинской академии
Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан

Научный руководитель: доктор медицинских наук

Халматова Барно Турдиходжаевна

Официальные оппоненты: доктор медицинский наук, профессор

Шамсиев Фурхат Мухитдинович

доктор медицинских наук

Умарова Адолат Абдурахимовна

Ведущая организация: Ташкентский институт усовершенствования
врачей

Защита состоится «22» декабрь 2011 г. в «13⁰⁰» ч. на заседании
Специализированного совета Д.087.10.01 при Ташкентском педиатрическом
медицинском институте (Ташкент, ул. Богишамол, 223).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ташкентского
педиатрического медицинского института.

Автореферат разослан «16» октябрь 2011 г.

**Ученый секретарь
Специализированного совета
доктор медицинских наук**

М. К. Шарипова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность работы. На сегодняшний день увеличение общей аллергизации населения привело к значительному возрастанию удельного веса бронхитов и пневмоний, протекающих с обструктивным синдромом (Халматова Б.Т., 2006; Зайцева О.В., 2008; Алферов А.В., 2009).

Бронхообструктивный синдром довольно часто встречается в патологии детей раннего возраста (30-35%), однако до настоящего времени не сложилось единых подходов к дифференциальной диагностике заболеваний протекающих бронхообструктивным синдромом, трактовке ее патогенеза, оценке прогноза и лечения. Наиболее часто встречающаяся группа заболеваний, сопровождающихся бронхообструкцией – это острый обструктивный бронхит и бронхиальная астма.

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.

Своевременная диагностика и контроль за течением бронхиальной астмы у детей предотвращает развитие тяжелых его форм (Балаболкин И.И., Каганов С.Ю., 2006; Геппе Н.А., 2008; Зайцева О.В., 2009)

Данные литературы об особенностях иммунологической реактивности детей при заболеваниях с бронхообструктивным синдромом противоречивы. Углубленная оценка иммунологического статуса детей раннего возраста с респираторной патологией начата, но имеющиеся исследования отражают особенности лишь отдельных звеньев системы иммунитета.

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 (Балаболкин И.И., 2003; Симбирцев Ф.С., 2004). Нормально функционирующие механизмы иммунной системы препятствуют бесконтрольному выделению цитокинов и других медиаторов воспаления, обеспечивают адекватную реакцию организма на воспаление.

В литературе мало работ посвященных изучению состояния маркеров активации лимфоцитов, цитокинового профиля у детей с бронхообструктивным синдромом, по изучению их роли в трансформации заболеваний протекающих с бронхообструктивным синдромом в бронхиальную астму.

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

Степень изученности результатов исследования. Во многих случаях патология легких, проявляющаяся бронхиальной обструкцией, своими

корнями произрастает из самого раннего детского возраста, продолжается в старшем детском и в зрелом возрасте.

Гиперреактивность бронхов отражает степень их воспаления и является одной из характерных черт бронхиальной астмы. Установлено, что обструктивный бронхит и бронхолит, перенесенные в раннем детстве, могут дать последствия в виде повышенной реактивности бронхов.

В педиатрии проведены широкие исследования у детей с БОС и бронхиальной астмой (Таточенко В.К., Зайцева О.В., Балаболкин И.И., 2000-2008; Ахмедова Д.И., 2004-2009; Шамсиев Ф.М., 2006-2009). Между тем, неясными на сегодняшний день являются закономерности трансформации заболеваний протекающих БОС в дальнейшем в бронхиальную астму.

Научные исследования посвящены в основном изучению состояния клеточного и гуморального иммунитета у детей с БОС и БА. В то же время, недостаточно работ, посвященных роли маркеров активации лимфоцитов и цитокинов в трансформации заболеваний протекающих БОС в БА. Изучение апоптотических механизмов иммуносупрессии у детей с заболеваниями, протекающими 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 исследования: Изучение отдаленных последствий заболеваний протекающих с бронхообструктивным синдромом у детей и выявление факторов риска перехода в бронхиальную астму.

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 заболеваниями с бронхообструктивным синдромом в анамнезе.

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

Объект и предмет исследования: послужили 284 детей в возрасте от 7 до 14 лет, обследованные в поликлиниках города Ташкента за период 2007-2010 годов.

Методы исследований: ретроспективный анализ историй развития ребенка, клиническое наблюдение, функциональные и иммунологические методы, математический корреляционный и дискриминантный анализ, статистический метод.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. В группу с повышенным риском по трансформации заболеваний протекающих с частыми эпизодами БОС в раннем возрасте в БА в пре- и пубертатном периоде относятся дети имеющие сочетание наследственной отягощенности по аллергическим и бронхолегочным заболеваниям, с неблагоприятным преморбидным фоном в анамнезе (гиперплазия вилочковой железы, белково-энергетическая недостаточность по типу паратрофия, аллергический диатез), имеющие в настоящее время длительный кашель и одышку после физической нагрузки.

2. Наиболее информативным, доступным и прогностически значимым методом определения скрытого бронхоспазма у детей группы риска по развитию бронхиальной астмы в амбулаторных условиях является пикфлоуметрия.

3. Низкий уровень показателя апоптоза, γ -INF в сочетании с неблагоприятным преморбидным фоном, наследственной отягощенностью по аллергическим заболеваниям являются 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. Показано, что основными клиническими критериями трансформации заболеваний протекающих бронхо-обструктивным синдромом в бронхиальную астму являются наличие наследственной предрасположенности по аллергическим и бронхолегочным заболеваниям, гиперплазия вилочковой железы в анамнезе, их сочетание с низкими показателями апоптоза и γ -INF.

Выявлены клиничко-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 после физической нагрузки.

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

На основании математического моделирования выявлены прогностически значимые факторы риска развития бронхиальной астмы у детей с частыми заболеваниями, протекающими 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 гиперреактивностью бронхов поможет предотвратить развитие аллергических заболеваний бронхолегочной системы.

Целенаправленное исследование иммунной системы с изучением состояния маркеров активации и цитокинов поможет своевременно выявить группу риска по трансформации заболеваний протекающих БОС в бронхиальную астму в пре- и пубертатном возрасте.

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» (2007); на VI Съезде Педиатров Республики Узбекистан (2009); Республиканской научно – практической конференции посвященной «Болалар ва усмирлар саломатлигини муҳофаза қилиш микесидаги ютуқлар, муаммолар ва келгусидаги истикболлар» (2010); на кафедральной и межкафедральной апробации (2010). Диссертационная работа обсуждена на заседании апробационного совета Ташкентского педиатрического медицинского института (2010); Научном семинаре при Специализированном Совете Ташкентского педиатрического медицинского института (2011).

Опубликованность результатов. По материалам диссертационной работы опубликовано 8 печатных работ, из них 4 журнальных статей, 3 тезиса и информационное письмо.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 106 страницах и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», 2-х глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, содержащего 171 источника, в том числе 63 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 8 рисунками и содержит 8 таблиц, приведены 2 выписки из историй развития ребенка.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и степень изученности проблемы; связь исследовательской работы с тематическими планами НИР; цель и задачи исследования; основные положения, выносимые на защиту; научная новизна и практическая значимость результатов исследования; внедрение результатов в практику здравоохранения; апробация диссертации; структура и объем диссертации.

В первой главе, посвященной обзору литературы, рассматривается современный взгляд на проблему заболеваний протекающих синдромом бронхиальной обструкции, бронхиальной астмы у детей, иммунологические аспекты при данной патологии.

Во второй главе изложены материалы и методы исследования. В группу обследуемых были включены 284 детей, которые в раннем возрасте неоднократно болели респираторными заболеваниями с обструктивным синдромом (ООБ, РОБ, бронхиальная астма). 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 клиничко-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.

В результате обследования все дети были разделены на 2 группы:

1-я группа – 33 детей с верифицированным диагнозом бронхиальная астма (основная группа);

2-я группа – 113 детей с гиперреактивностью дыхательных путей при отсутствии симптомов бронхиальной обструкции на момент обследования (группа сравнения);

У остальных 138 детей, которые также в возрасте до 3-х лет перенесли несколько эпизодов бронхиальной обструкции на фоне ОРЗ, на момент обследования не выявлены проявления бронхиальной астмы и ГРБ. Данные этих детей в разработке не учитывались.

Контролем служили данные практически здоровых детей аналогичного возраста.

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 (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 INF-g 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 тщательный сбор аллергологического анамнеза, определение уровня общего IgE в сыворотке крови иммуноферментным методом.

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

Пикфлоуметрию проводили по общепринятой методике. 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 (15 приседаний в течение 2 минут).

Статистические методы. Для статистических расчетов использовали стандартные (MS Excel 2002, Statistica 6,0) и специально разработанные программы. Применяли корреляционный анализ Пирсона и 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.

В третьей главе (результаты собственных исследований) описана клиническая характеристика исследуемого материала. В работе проведено комплексное обследование 284 детей в возрасте от 7 до 14 лет. В 1-й группе преобладали в основном девочки (54,5%), а во 2-й группе мальчики (60,1%).

18 детей основной 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 последующем этим детям на основании клинико-лабораторных данных нами был выставлен экспертный диагноз БА.

2-ю группу составили дети с гиперреактивностью бронхов при отсутствии симптомов бронхиальной обструкции. Данные дети на момент обследования считались «здоровыми». Гиперреактивность бронхов у данных детей была диагностирована нами с помощью определения ПСВ после физической нагрузки.

В ходе изучения историй развития ребенка было обращено внимание на структуру заболеваний протекающих БОС по записям в истории развития ребенка. При этом было выявлено, что у 54,3% диагностирован ООБ, у 21,6%- детей пневмония с обструктивным синдромом, у 12,4% детей ОРИ с обструктивным синдромом и 11,7% рецидивирующий обструктивный

бронхит. По нашему мнению данные по пневмонии с обструктивным синдромом являются завышенными, так как по данным различных авторов бронхообструктивный синдром при пневмонии встречается до 3-5% (Таточенко В.К., 2008)

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 (Kusel M.M. et. al., 2006). ГРБ в таких случаях сохраняется длительное время, усиливая воздействие на холинорецепторы провоспалительных медиаторов в периоды инфекционных заболеваний и аллергических реакций.

33% детей основной группы 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 диспансерном учете у невропатолога.

57,6% детей основной 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 с бронхиальной астмой первый эпизод бронхиальной обструкции был диагностирован 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 основной группы наследственная отягощенность была отмечена по аллергическим (66,3%) и бронхолегочным заболеваниям (30,3%), тогда как у детей 2-й группы преобладали бронхолегочные (49,56%) и сердечно-сосудистые заболевания (38,9%).

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 аллергический диатез (87,8 и 58,4% соотв), белково-энергетическая недостаточность по типу паратрофия (69,6 и 58,4% соотв), анемия I-II степени (63,6 и 52,2% соотв).

Изучение историй развития детей показало, что у большинства детей 1-й и 2-й групп в раннем возрасте была диагностирована гиперплазия вилочковой железы. У 45,4% детей 1-й группы в раннем возрасте была диагностирована гиперплазия вилочковой железы II-III степени. При этом 8 детей (24,2%) получали лечение по этому поводу. У детей 2-ой группы гиперплазия вилочковой железы I-II степени была диагностирована в 21,2 % случаях.

Нами также было обращено внимание на наличие аллергических реакций у детей. При этом полученные результаты выявили различия в сравниваемых группах. У детей с БА в основном превалировала пищевая аллергия (40%), тогда как у детей с ГРБ медикаментозная (32%).

Анализируя особенности течения заболевания в раннем возрасте, нами были выделены 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 ОРИ, только в последующем стали возникать приступы затрудненного дыхания под действием неинфекционных факторов. У детей 2-й группы эпизоды бронхообструкции возникали в основном под действием неинфекционных факторов. У детей, которые в раннем возрасте также перенесли несколько эпизодов бронхиальной обструкции и на сегодняшний день считающиеся здоровыми, в периоды между заболеваниями в основном не возникало никаких респираторных симптомов, эпизоды обструкции у них возникали значительно реже и исключительно на фоне ОРИ.

Изучение историй развития детей 1-й и 2-ой групп выявило, что при каждой госпитализации по поводу заболеваний протекающих 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.

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

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

(гиперплазия вилочковой железы, аллергический диатез, белково-энергетическая недостаточность по типу паратрофия), наследственная предрасположенность по аллергическим и бронхолегочным заболеваниям, проявления эпизодов бронхиальной обструкции до 6 месяцев жизни и их повторение более 3 раз в течение года, наличие хронических очагов инфекции, неоправданное назначение антибиотиков.

Всем детям с заболеваниями, протекавшими БОС в анамнезе нами было проведено определение ПСВ с помощью пикфлоуметрии. В зависимости от групп, значения ПСВ были разными. У детей 1-ой и 2-й группы значения отличались как в сравнении друг с другом, так и с контролем ($p < 0,05$).

У детей контрольной группы значения ПСВ составили в среднем $508,51 \pm 5,89$ л/мин.

У детей 1-й группы среднее значение ПСВ составило $266,06 \pm 9,62$ л/мин 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.

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.

В четвертой главе анализируются особенности изменений маркеров активации и цитокинов у обследованных детей в зависимости от исходов заболеваний протекавших с синдромом бронхиальной обструкции.

Изучение показателей маркеров активации лимфоцитов показало, что 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 ($p < 0,05$) (рис 1).

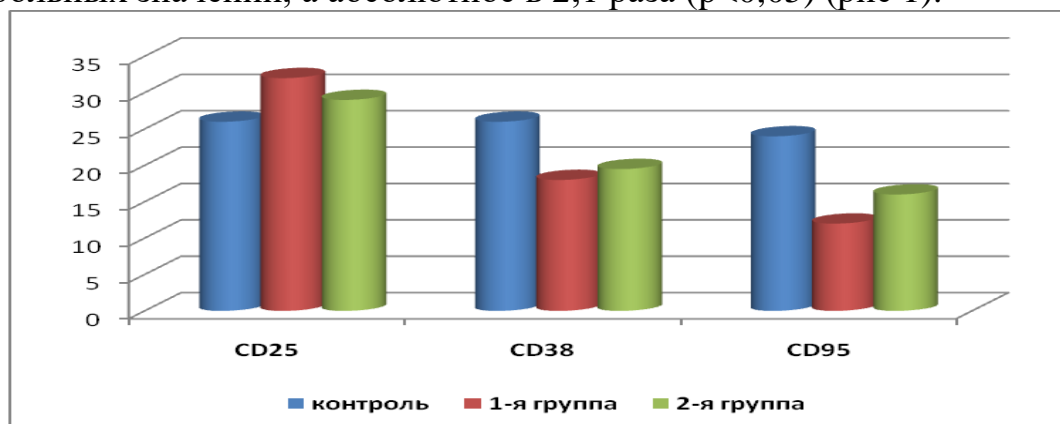


Рис 1. Состояние маркеров активации обследованных детей

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 выявлено 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 группы наблюдения в дальнейшем было отмечено развитие аутоиммунных заболеваний.

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

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

Изучение CD38⁺ клеток у обследованных выявило его 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 ($p < 0,01$).

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

На наш взгляд у детей сравниваемых групп резервные возможности организма истощены 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 увеличение коэффициента до $2,3 \pm 0,5$ ($p < 0,01$), а у детей 2-й группы до $1,8 \pm 0,45$ ($p < 0,05$). Данный факт указывает на то, что у детей с бронхиальной астмой и гиперреактивностью бронхов преобладают маркеры поздней активации над ранними.

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.

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

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 ($p > 0,05$).

Уровень IgE в основном был повышен у детей 1-й группы ($296,7 \pm 13,0$) как в сравнении с контролем ($p < 0,05$), так и в сравнении со 2-й группой ($213,14 \pm 15,02$).

У детей с частыми эпизодами БОС в анамнезе проводили также исследование уровня сывороточного γ -INF и содержание IL-4 в сыворотке крови. В результате проведенных исследований нами было установлено, что имеются достоверные различия уровня синтеза IL-4 у сравниваемых групп. У обследованных детей отмечено повышение синтеза IL-4 ($12,6 \pm 0,07\%$ и $9,44 \pm 0,71\%$; соотв.) в сравнении с контрольными данными ($p < 0,05$) (рис.2).

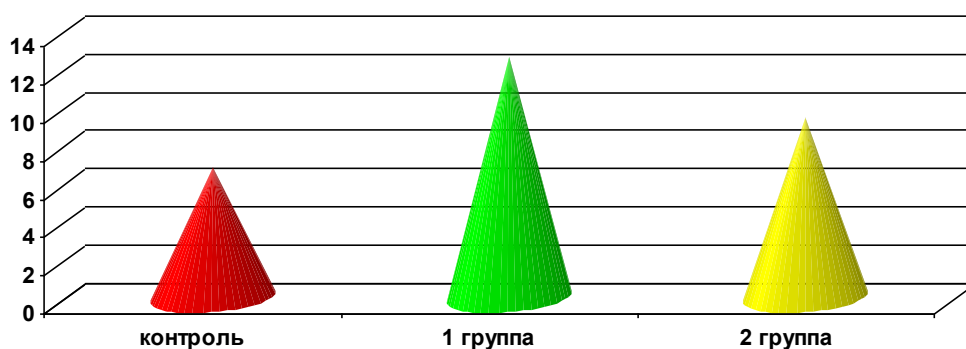


Рис. 2. Значения IL-4 у обследованных детей

Антагонистом IL-4 является γ -INF. Способность клеток к продукции иммунного γ -INF 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 γ -INF у детей в сравниваемых группах выявило наличие разницы. Резкое снижение показателей γ -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. $p < 0,05$) (рис. 3.).

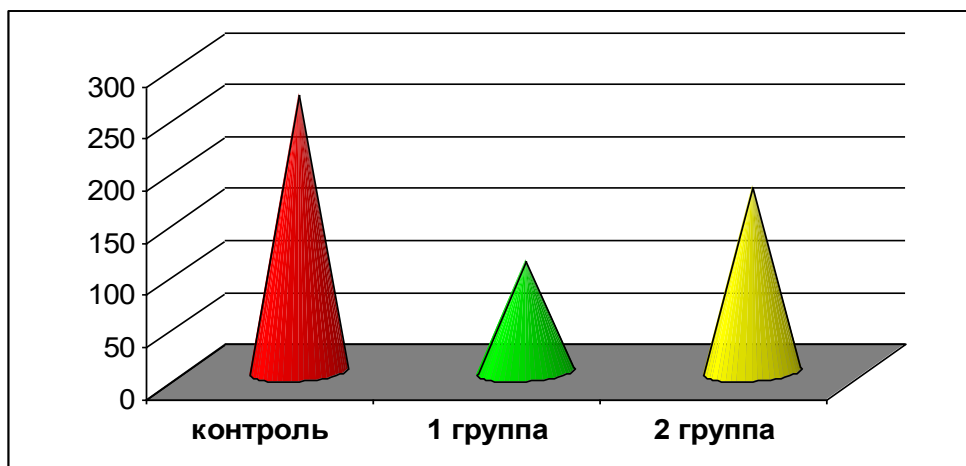


Рис. 3. Значения γ -INF у обследованных детей

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

В результате проведенного дискриминантного анализа были выявлены наиболее информативные анамнестические признаки, способствующие трансформации частых заболеваний с БОС в БА. К таким признакам были отнесены: отягощенная наследственность по аллергическим заболеваниям (66,7%), гестоз I половины беременности (63,6%), аллергический диатез (87,8%), белково-энергетическая недостаточность по типу паратрофия (69,6%), анемия (63,6%), гиперплазия вилочковой железы (45,5%), появление первого эпизода БОС до 6 мес возраста (81,8%), повторение эпизодов БОС в течение года больше 3-х раз (84,85%), длительный кашель, особенно ночное время (60,6%).

Из иммунологических данных наиболее информативными явились снижение показателей CD95⁺, CD25⁺, CD38⁺, γ -INF, повышение IL-4 и IgE.

Нами был проведен корреляционный анализ полученных анамнестических и лабораторных данных. При этом было выявлено наличие 17 корреляционных связей (8 отрицательных и 9 положительных).

Интересным на наш взгляд является наличие корреляционных связей между показателями CD95⁺ и γ -INF, IL-4, IgE. При этом если между CD95⁺ и γ -INF обнаружена положительная корреляционная связь ($r = 0,5$), 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 γ -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 имеет место трансформация в БА.

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

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 γ -INF и IL-4 ($r = -0,71$), а также γ -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 γ -INF и как следствие проявляется аллергической реакцией и нарушением противоинфекционной защиты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования позволили сформулировать следующие **выводы:**

1. В структуре БОС по данным ретроспективного анализа основное место занимают ООБ (54,3%), пневмония с обструктивным синдромом (12,6%), ОРИ с обструктивным синдромом (12,4%), рецидивирующий обструктивный бронхит (11,7%) и БА (8,9%). Отдаленными последствиями заболеваний протекающих БОС в раннем возрасте являются трансформация в БА (11,6%), приобретенная гиперреактивность бронхов (39,7%) и выздоровление (48,5%).

2. В группу риска по развитию бронхиальной астмы в пре- и пубертатном возрасте относятся дети с частыми эпизодами заболеваний с бронхообструктивным синдромом в раннем возрасте, с наследственной отягощенностью по аллергическим и бронхолегочным заболеваниям в сочетании с неблагоприятным преморбидным фоном в анамнезе (гиперплазия вилочковой железы, аллергический диатез, белково-энергетическая недостаточность по типу паратрофия), с длительным кашлем и одышкой после физической нагрузки, а также с низким уровнем показателей CD95⁺ и γ -INF.

3. Значения ПСВ у детей зависят, от исходов заболеваний протекавших с бронхообструктивным синдромом в раннем возрасте, и наиболее низкие значения имеют место у детей с трансформацией в бронхиальную астму (266,06±9,62 л/мин) и гиперреактивностью бронхов (317,04±6,76 л/мин).

4. Ранняя диагностика приобретенной гиперреактивности бронхов и своевременная коррекция факторов способствующих его развитию являются 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 бронхиальной астмы у детей.

Практические рекомендации

1. В группу риска по трансформации заболеваний протекающих с бронхообструктивным синдромом в раннем возрасте бронхиальную астму в пре- и пубертатном возрасте нужно включать детей с наследственной предрасположенностью по аллергическим и бронхолегочным заболеваниям в сочетании с неблагоприятным преморбидным фоном (гиперплазия вилочковой железы, аллергический диатез, белково-энергетическая недостаточность по типу паратрофия) и низкими показателями CD95⁺ и γ -INF.

2. Для выявления скрытого бронхоспазма детям из группы риска по развитию бронхиальной астмы нужно проводить пикфлоуметрию 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, перенесшим повторные эпизоды бронхообструкции в раннем возрасте, для предотвращения трансформации в бронхиальную астму в пре- и пубертатном периоде в амбулаторных условиях нужно проводить пикфлоуметрию 2 раза в год (весной и осенью).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сотиболдиева Н.Р., Халматова Б.Т., Худойкулов Э.А. Исходы рецидивирующего бронхообструктивного синдрома у детей. //VI съезд педиатров Республики Узбекистан: Сб.тез. –Ташкент, 2009. – С.407-408.
2. Халматова Б.Т., Сотиболдиева Н.Р. Сочетанное применение препаратов Саламол-Эко и Беклазон-Эко в лечение повторных эпизодов БОС. //VI съезд педиатров Республики Узбекистан: Сб.тез. –Ташкент, 2009. – С.467
3. Халматова Б.Т., Сотиболдиева Н.Р., Абдуллаева Д.Т. Отдаленные последствия бронхообструктивного синдрома у детей //Врач-аспирант – Воронеж, 2010.- 6 (43).- С.57-61.
4. Абдуллаева Д.Т., Сотиболдиева Н.Р. Клинико-биохимические изменения у детей с бронхиальной астмой на фоне дисплазии соединительной ткани //Жур. Врач-аспирант. – Воронеж, 2010. – № 1. – С. 84-88.
5. Сотиболдиева Н.Р., Халматова Б.Т. Болаларда бронхал астма ривожланишида преморбид холатларнинг ахамияти.// Республиканская научно-прапктическая конференция “Достижения, проблемы и перспективы охраны здоровья детей и подростков”: Сб.статей. – Ташкент, 2010. – С.112-115
6. Халматова Б.Т., Сотиболдиева Н.Р. Состояние маркеров активации у детей с частыми эпизодами бронхиальной обструкции в анамнезе. //Вестник ассоциации пульмонологов Центральной Азии. – Ташкент, 2010. – Выпуск 14 (№3-4). – С.193
7. Халматова Б.Т., Сотиболдиева Н.Р., Миррахимова М.Х. Пикфлоуметрия усулининг анамнезида тез-тез обструктив синдром утказган болалардаги диагностик ахамияти //Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент, 2011. - №1. – С.100-102
8. Даминов Т.А., Халматова Б.Т., Сотиболдиева Н.Р. Выявление группы риска по развитию бронхиальной астмы у детей и прогнозирование отдаленных последствий заболеваний с бронхообструктивным синдромом: Информационное письмо (№8п/53). – Т., 2011. – 4 с.

РЕЗЮМЕ

диссертации Н.Р.Сотиболдиевой на тему: «Прогнозирование отдаленных последствий заболеваний с бронхообструктивным синдромом у детей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.09. – Педиатрия

Ключевые слова: дети, бронхообструктивный синдром, бронхиальная астма, гиперреактивность бронхов.

Объекты исследования: Обследовано 284 ребенка в возрасте от 7 до 14 лет на базе детских поликлиник города Ташкента за период 2007-2010 годов.

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

Методы исследования: Ретроспективный анализ историй развития ребенка, проспективное клиническое наблюдение с комплексом иммунологических, аллергологических и функциональных методов исследования, статистический метод, математический корреляционный анализ, дискриминантный анализ.

Полученные результаты и их новизна: Выделены основные клинические критерии трансформации заболеваний протекающих с бронхообструктивным синдромом в бронхиальную астму. Выявлены клиничко-функциональные особенности дыхательных путей детей, перенесших в раннем возрасте повторные эпизоды синдрома бронхиальной обструкции. Показано, что низкие значения апоптоза, γ -INF и высокие показатели IL-4 и IgE в сочетании с неблагоприятным преморбидным фоном являются прогностически значимыми в плане трансформации заболеваний протекающих БОС в бронхиальную астму.

Практическая значимость: Раннее выявление детей с гиперреактивностью бронхов поможет предотвратить развитие аллергических заболеваний бронхолегочной системы. Применение пикфлоуметрического исследования у детей группы риска позволит выявить детей с проявлениями скрытого бронхоспазма. Целенаправленное исследование иммунной системы с изучением состояния маркеров активации и цитокинов поможет своевременно корректировать нарушения, и предотвратить трансформацию заболеваний протекающих БОС в БА.

Степень внедрения и экономическая эффективность: Основные положения диссертационной работы внедрены в диагностический процесс поликлиник города Ташкента, в учебный процесс кафедры инфекционных болезней и педиатрии ТМА.

Область применения: медицина (педиатрия).

Тиббиёт фанлари номзоди илмий даражасига талабгор Н.Р.Сотиболдиеванинг 14.00.09-Педиатрия ихтисослиги бўйича “Бронхообструктив синдром билан кечувчи касалликларни ўтказган болаларда кейинги оқибатларни башорат қилиш” мавзусидаги диссертациянинг

РЕЗЮМЕСИ

Таянч (энг мухим) сўзлар: болалар, бронхообструктив синдром, бронхиал астма, бронхлар гиперреактивлиги.

Тадқиқот объектлари: 2007-2010 йиллар оралиғида Тошкент шаҳар поликлиникаларидаги 7 ёшдан 14 ёшгача бўлган 284 бола текширилган.

Ишнинг мақсади: Бронхообструктив синдром билан кечувчи касалликларни ўтказган болаларда кейинги оқибатларни ўрганиш ва бронхиал астмага ўтишга олиб келувчи хавф омилларини аниқлаш.

Тадқиқот усуллари: Болаларнинг ривожланиш тарихини ретроспектив тахлили, иммунологик, аллергологик ва функционал текширув усуллари қўллаб клиник проспектив текшириш, статистик усул, математик корреляцион анализ, дискриминант анализ.

Олинган натижалар ва уларнинг янгилиги: Бронхообструктив синдром билан кечувчи касалликларнинг бронхиал астмага ўтишига олиб келувчи асосий клиник мезонлар ажратилди. Эрта ёшда тез-тез бронхиал обструкция синдромини ўтказган болаларнинг нафас йўлларидаги клинко-функционал хусусиятлари ажратилди. Апоптоз ва γ -ИФнинг паст кўрсаткичлари, IL-4 ва IgEнинг юқори кўрсаткичлари ноқулай преморбид фон билан бирга БОС билан кечувчи касалликларнинг бронхиал астмага ўтишига олиб келувчи омиллардан эканлиги кўрсатилган.

Амалий ахамияти: Бронхлар гиперреактивлиги бўлган болаларни эрта аниқлаш бронх-ўпка системасининг аллергик касалликлари ривожланишининг олдини олишга ёрдам беради. Хавф гуруҳидаги болаларда бронхоспазм белгиларини аниқлашда пикфлоуметрия усулини қўллаш мумкин. Активация маркерлари ва цитокинларни мақсадли ўрганиш, иммун системасидаги ўзгаришларни вақтида коррекция қилиш БОС билан кечувчи касалликларнинг бронхиал астмага ўтиш хавфини камайтиради.

Татбиқ этиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги: Диссертацион ишнинг асосий ҳолатлари Тошкент шаҳридаги поликлиникаларнинг ташҳисот жараёнига, ТТА юқумли касалликлар ва педиатрия кафедрасининг ўқув жараёнига татбиқ этилган.

Қўлланиш (фойдаланиш) соҳаси: медицина (педиатрия)

RESUME

Thesis of Sotiboldieva N.R. on the scientific degree competition of the candidate of medical sciences on specialty 14.00.09 – Pediatrics, subject: “Predicting long-term effects of diseases with bronchoobstructive syndrome in children”

Key words: children, bronchoobstructive a syndrome, bronchial asthma, hyper reactance of bronchial tubes.

Subjects of the research: there have been studied 284 children ages from 7 till 14 years on the basis of children's polyclinics of city of Tashkent for the period of 2007-2010 are surveyed.

Purpose of work: studying of the remote consequences of diseases preceding with bronchoobstructive a syndrome at children and revealing of risk factors of transition in a bronchial asthma.

Methods of research: the retrospective analysis of histories of development of the child, prospective clinical observation with a complex of immunological, allergologik and functional methods of research, a statistical method, the mathematical correlation analysis, discriminates the analysis.

The results achieved and their novelty: The basic clinical criteria of transformation of diseases proceeding bronchoobstructive by a syndrome in a bronchial asthma are allocated. Clinical-functional features of respiratory ways of children who have transferred at early age repeated episodes of a syndrome of bronchial obstruction are revealed. It is shown; that low values apoptosis, γ -INF and high parameters IL-4 and IgE are prognostic adverse by way of transformation of diseases proceeding is barefooted in a bronchial asthma.

Practical value: Early revealing of children with hyper reactance of bronchial tubes will help to prevent development of allergic diseases bronchopulmonary systems. Application picfloumetrik researches at children of group of risk will allow revealing children with displays of the latent bronchospasm. Purposeful research of immune system with studying a condition of markers of activation and cytokine will help due time compensate infringements, and to prevent transformation of diseases proceeding is BOS in a bronchial asthma.

Degree of embed and economic effectivity: Substantive provisions of dissertational work are introduced in diagnostic process of polyclinics of city of Tashkent, in educational process of faculty of infectious diseases and pediatrics Tashkent medical academy, that finally promotes early diagnostics of a bronchial asthma at children.

Field of application: medicine (pediatrics).

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АЗ	– аллергические заболевания
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
РОБ	– рецидивирующий обструктивный бронхит
СД	– кластеры дифференцировки
ТМ	– гиперплазия вилочковой железы
ДМЖП	– дискинезия желчевыводящих путей
Th-1 – Т	– хелперы первого типа
Th-2 – Т	– хелперы второго типа
УЗИ	– ультразвуковое исследование