

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«ТЮМЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
ИНСТИТУТ БИОЛОГИИ
Кафедра анатомии и физиологии человека и животных

РЕКОМЕНДОВАНО К ЗАЩИТЕ В ГЭК
Заведующий кафедрой
к.б.н., доцент
_____ А.В. Елифанов
_____ 2021 г.

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА
магистерская диссертация

**ОЦЕНКА СПИРОГРАММ И ЛЕЙКОГРАММ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

06.04.01. Биология
Магистерская программа «*Биотехнология*»

Выполнила работу
студентка 2 курса
очной формы обучения

Михайлова Екатерина Александровна

Научный руководитель
к. б. н., доцент

Турбасова Наталья Вячеславовна

Рецензент
заведующая кафедрой
биологии
ФГБОУ ВО «Тюменский государственный
медицинский университет»,
Министерства здравоохранения РФ
д.м.н.

Соловьёва Светлана Владимировна

Тюмень
2021

АННОТАЦИЯ

с. 123, прил. 10, рис. 16, табл. 18, библи. 95.

Проведена оценка спирограмм и лейкограмм у детей, больных бронхиальной астмой. Выявлено, что преобладающими аллергенами у обследованных явились клещи домашней пыли, эпителий и перхоть кошек и собак, плесневые грибки *Penicillium notatum*, *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus fumigatus*. Из пыльцевых аллергенов значимыми явились: пыльца берёзы, ольхи, яблони, тимopheевки луговой, одуванчика и полыни. Зарегистрировано, что наибольшей аллергизации подвергались пациенты из группы второго детства. У пациентов с БА коэффициент позитивности специфических антител к различным аллергенам имел следующие характеристики: к домашней пыли – 1-й и 4-й класс активности антител; к эпителию и перхоти кошек – 4-й класс; к грибковым аллергенам в целом – 1-й, 3-й и 4-й класс; к пыльце берёзы – 1-й и 4-й класс; яблони – 1-й и 3-й класс; тимopheевки луговой – 2-й и 4-й класс; полыни – 2-й и 4-й класс, одуванчика – 2-й класс активности. ЖЕЛ у всех испытуемых значимо не отличалась от должных величин. Аналогичный характер изменений был отмечен при анализе ОФВ1. Основные скоростные показатели форсированного выдоха у всех обследованных лиц были ниже должных величин, что свидетельствует о наличии обструктивных процессов и слабости дыхательной мускулатуры. Выявлено, что количество эозинофилов, концентрация ECP, FeNO в выдыхаемом воздухе и IgE были значительно выше нормативных значений у всех обследованных лиц. Кроме того, корреляционный анализ, оценивающий силу связи между маркерами аллергии, показал, что сила связи возрастает от средней (у детей второго детства) до очень сильной (у юношей и девушек).

Ключевые слова: бронхиальная астма, алергопонель, иммунный ответ, дети, эозинофильный катионный протеин, оксид азота в выдыхаемом воздухе, спирометрия, лейкограмма, специфические антитела, аллергены.

ANNOTATION

p. 123, appl. 16, fig. 10, tab. 18, bibl. 73.

The assessment of spirograms and leukograms in children with bronchial asthma was carried out. It was revealed that the prevailing allergens in the surveyed were house dust mites, epithelium and dandruff of cats and dogs, molds *Penicillium notatum*, *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus fumigatus*. Among pollen allergens, the following were significant: pollen of birch, alder, apple, timothy, dandelion and wormwood. It was registered that the patients from the second childhood group were exposed to the greatest allergization. In BA patients, the coefficient of positivity of specific antibodies to various allergens had the following characteristics: to house dust - 1st and 4th classes of antibody activity; to the epithelium and dandruff of cats - 4th grade; to fungal allergens in general - 1st, 3rd and 4th grade; to birch pollen - 1st and 4th class; apple trees - 1st and 3rd grade; timothy meadow - 2nd and 4th grade; wormwood - 2nd and 4th grade, dandelion - 2nd activity grade. VC in all the subjects did not differ significantly from the proper values. A similar nature of the changes was noted in the analysis of FEV1. The main speed indicators of forced expiration in all examined individuals were below the proper values, which indicates the presence of obstructive processes and weakness of the respiratory muscles. It was revealed that the number of eosinophils, the concentration of ECP, FeNO in the exhaled air and IgE were significantly higher than the standard values in all examined individuals. In addition, a correlation analysis evaluating the strength of the relationship between allergy markers showed that the strength of the connection increases from moderate (in children of the second childhood) to very strong (in boys and girls).

Key words: bronchial asthma, allergoponel, immune response, children, eosinophilic cationic protein, nitric oxide in exhaled air, spirometry, leukogram, specific antibodies, allergens.

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	6
ВВЕДЕНИЕ.....	7
1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	9
1.1. ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ И КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ.....	9
1.1.2. МЕХАНИЗМЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ БРОНХИАЛЬНЫЙ ПРИСТУП АСТМЫ.....	15
1.1.3. СПЕЦИФИЧЕСКИЕ И НЕ СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ.....	19
1.1.4. ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ.....	24
1.1.5. ПРОФИЛАКТИКА И РЕАБИЛИТАЦИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ.....	28
1.1.6. ПРОБЛЕМЫ И ТЕНДЕНЦИИ В СОВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ.....	29
2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	47
2.1. ХАРАКТЕРИСТИКА МЕСТА ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	47
2.1.2. ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	47
2.2.1. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СОЭ И ЛЕЙКОГРАММЫ В ВЕНОЗНОЙ КРОВИ.....	48
2.2.2. МЕТОД ИССЛЕДОВАНИЯ УРОВНЯ ЭОЗИНОФИЛЬНОГО КАТИОННОГО ПРОТЕИНА.....	54
2.2.3. МЕТОД ИССЛЕДОВАНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКИХ IGE В АЛЛЕРГОПОНЕЛИ.....	56
2.2.4. МЕТОД ИССЛЕДОВАНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ОБЩЕГО IGE В ВЕНОЗНОЙ КРОВИ.....	58

2.2.5. СПИРОМЕТРИЯ КАК МЕТОД ИССЛЕДОВАНИЯ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ.....	59
2.2.6. МЕТОД ИССЛЕДОВАНИЯ УРОВНЯ ОКСИДА АЗОТА В ВЫДЫХАЕМОМ ВОЗДУХЕ.....	62
3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	65
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	94
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК.....	96
ПРИЛОЖЕНИЕ 1 СХЕМА ВАКУУМНОЙ СИСТЕМЫ ВЗЯТИЯ КРОВИ.....	106
ПРИЛОЖЕНИЕ 2 РЕФЕРЕНТНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ЛЕЙКОЦИТАРНОЙ ФОРМУЛЫ.....	107
ПРИЛОЖЕНИЕ 3 НОРМЫ СОЭ У ДЕТЕЙ.....	111
ПРИЛОЖЕНИЕ 4 РЕФЕРЕНТНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ КОЭФФИЦИЕНТА ПОЗИТИВНОСТИ СПЕЦИФИЧЕСКОГО Ig E.....	112
ПРИЛОЖЕНИЕ 5 СПЕЦИФИКАЦИЯ ПРИБОРА NOVREATH.....	113
ПРИЛОЖЕНИЕ 6 РЕФЕРЕНТНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ УРОВНЯ FENO В ВЫДЫХАЕМОМ ВОЗДУХЕ.....	114
ПРИЛОЖЕНИЕ 7 ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С ПРЕОБЛАДАНИЕМ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ФАКТОРА В АНАМНЕЗЕ....	115
ПРИЛОЖЕНИЕ 8 ВЫЯВЛЯЕМОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ АЛЛЕРГЕНОВ У ДЕТЕЙ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С ПРЕОБЛАДАНИЕМ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ФАКТОРА В АНАМНЕЗЕ....	118
ПРИЛОЖЕНИЕ 9 РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ КОЭФФИЦИЕНТА ПОЗИТИВНОСТИ СПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ К РАЗЛИЧНЫМ АЛЛЕРГЕНАМ.....	121
ПРИЛОЖЕНИЕ 10 ОБЩАЯ РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ РАЗНЫХ ГРУПП АЛЛЕРГЕНОВ СРЕДИ ДЕТЕЙ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С ПРЕОБЛАДАНИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ФАКТОРА В АНАМНЕЗЕ.....	123

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БА – бронхиальная астма

БО – бронхообструкция

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ДО – дыхательный объём

ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких

ИГКС – ингаляционные кортикостериды

МВЛ – максимальная вентиляция лёгких

МОД – минутный объём дыхания

ОЕЛ – общая ёмкость лёгких

П – палочкоядерные нейтрофилы

С – сегментоядерные нейтрофилы

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ФВД – функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ – форсированная жизненная ёмкость лёгких

ЧД – частота дыхания

ЭКП – эозинофильный катионный протеин

ЕСР – эозинофильный катионный протеин (международное обозначение)

FeNO – измерение оксид азота в выдыхаемом воздухе (международное обозначение)

FEF 2575 – СОС Средняя объёмная скорость в интервале между 25% и 75%

FEV1 – ОФВ1 Объём форсированного выдоха за 1 секунду

FEV1/FVC – ИТ Индекс Тиффно

FVC – ЖЕЛ Жизненная ёмкость лёгких

Hb – гемоглобин

IgE – Иммуноглобулин класса E

NO – оксид азота

PEF – ПОС Пиковая объёмная скорость выдоха

pH – водородный показатель

Th2 – Т-хеллеры

ВВЕДЕНИЕ

Среди заболеваний детей в настоящее время преобладают болезни органов дыхания, в частности БА. Среди них встречаются критические состояния, требующие неотложной помощи. Поэтому интенсивная терапия и реанимация становится важным разделом педиатрии. Огромное значение имеет своевременная диагностика первых проявления и ведущих признаков заболевания, позволяющих объективно оценить состояние больного ребёнка, а так же организовать неотложные мероприятия при них. От этого зависит здоровье детей впоследствии [Геппе, 2014. с. 20].

Эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют о том, что от 4 до 10 % населения планеты страдают различной степени тяжести и является весьма распространённым [Федеральный центр..., с 4].

Создание педиатрической программы позволило обратить внимание на особенности течения БА у детей, связанные с анатомо-физиологическими особенностями респираторного тракта, иммунной системы, метаболизма лекарственных препаратов и путей их доставки, определяющими подходы к диагностике, терапии, профилактике и образовательным программам [Международные клинические рекомендации..., с. 2].

Реализация БА происходит в результате взаимодействия внутренних факторов и воздействий внешней среды [Global Initiative..., 2016. с 8].

Одним из главных факторов риска БА является атопия-наследственная предрасположенность к аллергическим заболеваниям, связанная с преобладанием Th2-клеточного механизма, обуславливающего гиперпродукцию общего и специфических IgE и провоспалительных цитокинов с развитием последующей гиперчувствительности к аллергенам [Таточенко, с. 208].

На ряду с этим, более современные диагностические показатели, такие как уровень азота в выдыхаемом воздухе, концентрация

эозинофильного катионного протеина, в совокупности с уже давно практикующими методами, дают более ясную картину о характере течения астмы у детей с преобладанием аллергического компонента.

Можно считать, что проблема своевременной первичной диагностики БА у детей остается актуальной на сегодняшний день. Литературные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения вопроса и поиска эффективных методов своевременной диагностики БА у детей, ориентированных, прежде всего, на использование в условиях амбулаторно-поликлинического этапа с использованием информационных технологий.

В связи с вышеизложенным, целью работы явилась оценка спирограмм и лейкограмм у детей больных бронхиальной астмой, с преобладанием аллергического фактора.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1) изучить наличие превалирующих аллергенов у детей больных бронхиальной астмой с преобладанием аллергического фактора в анамнезе;

2) определить коэффициент позитивности превалирующих аллергенов у детей больных бронхиальной астмой с преобладанием аллергического фактора в анамнезе;

3) определить некоторые аллергомаркеры (количество эозинофилов, концентрацию эозинофильного катионного протеина, уровень азота в выдыхаемом воздухе, концентрацию иммуноглобулина Е) у детей больных бронхиальной астмой с преобладанием аллергического фактора в анамнезе;

4) изучить некоторые показатели функции внешнего дыхания (жизненная ёмкость лёгких, объём форсированного выдоха за 1 секунду, индекс Тиффно, средняя объёмная скорость форсированного выдоха, пиковая экспираторная объёмная скорость выдоха) у детей больных бронхиальной астмой с преобладанием аллергического фактора в анамнезе.

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ И КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Бронхиальная астма (БА) – хроническое, гетерогенное заболевание с симптомами и признаками, включающими свистящее дыхание, кашель (особенно в ночное время и при физическом напряжении), затруднение дыхания и стеснение в грудной клетке, обратимую бронхиальную обструкцию и гиперреактивность.

Дебютируя в детском возрасте, БА зачастую продолжается и у взрослых, что обуславливает необходимость своевременного выявления заболевания [Paul, с 1193]. В детском возрасте выделяют три основные формы БА: atopическую, инфекционно-аллергическую и смешанную.

Эпидемиология. В нашей стране по данным эпидемиологического исследования (декабрь 2016г.) распространенность БА среди взрослых составляла 6,9%, а среди детей и подростков – около 10%. Большинство пациентов, страдающих БА, хорошо отвечают на традиционную терапию, достигая контроля заболевания. Однако существенная часть больных (20–30%) с трудными для терапии фенотипами БА, к которым относятся тяжелая atopическая БА, БА при ожирении, БА курильщика, БА с поздним дебютом, БА с фиксированной бронхиальной обструкцией, могут быть рефрактерны к традиционной терапии. У них отмечалась высокая частота обострений и обращений за неотложной медицинской помощью. В приемных отделениях и отделениях неотложной помощи стационаров развитых стран на долю больных с обострением БА приходится до 12% всех поступлений, причем 20–30% больных нуждаются в госпитализации в специализированные отделения и около 4% больных – в отделения реанимации и интенсивной терапии. Около 5% всех больных с обострением БА требуют проведения интубации трахеи и искусственной вентиляции легких ИВЛ, в случае

проведения ИВЛ летальность больных достигает 7% [Эпидемиология..., с. 11-14].

На сегодняшний день распространенность БА в нашей стране в разных регионах варьирует от 0,66% (г. Нальчик) до 9,6% (г. Ангарск), причем отмечается тенденция к росту как общей, так и первичной заболеваемости [Ненашева, с. 30-38].

Проведенные исследования наглядно демонстрируют рост тяжелых, неконтролируемых случаев БА во всем мире [International ERS..., с. 343-373].

Этиология. В развитие атопической формы имеет значение сенсibilизация к инфекционным аллергенам, к которым относятся пищевые и лекарственные аллергены, домашняя пыль, не редко содержащая клещей, пыльца растений, шерсть и перхоть животных. Особую роль в возникновении инфекционно-аллергической формы играют вирусы (гриппа, парагриппа, РС-вирусы), бактерии и грибы.

Развитию заболевания способствуют неблагоприятные психогенные и метеорологические воздействия, чрезмерная физическая нагрузка [Геппе, 2017. с. 218].

О роли наследственной предрасположенности при БА известно давно - среди родственников больных БА аллергические заболевания встречаются в 41- 80% случаев. Однако отсутствие среди родственников аллергической патологии не исключает возможности развития БА [Глобальная стратегия..., с.72], [Национальная программа, с. 58.], [Global Initiative..., 2016. с. 19].

По данным отечественных и зарубежных ученых у детей, матери которых страдали БА, выявлена высокая частота случаев атопического дерматита, поллиноза и БА, при проведении спирометрии чаще регистрировались случаи обструктивных нарушений внешнего дыхания. [Намазова- Баранова, 2011. с.468].

Таким образом, был сделан вывод о наследовании склонности к развитию атопии, а не конкретно БА [Баранов, 2012. с. 82], [Национальная программа..., с. 61].

Имеются данные о преобладании роли отягощенного аллергологического анамнеза со стороны матери, [Национальная программа..., с. 63], [Геппе, 2014. с. 76-82], [Геппе, 2017. с. 58-64].

Одним из главных факторов риска БА является атопия- наследственная предрасположенность к аллергическим заболеваниям, связанная с преобладанием Th2-клеточного механизма, обуславливающего гиперпродукцию общего и специфических иммуноглобулинов E (IgE) и провоспалительных цитокинов с развитием последующей гиперчувствительности к аллергенам [Баранов, 2012. с. 83-84], [Assessment of total..., с. 162].

Атопия является фактором высокого риска развития БА, но выявляется лишь у 80-90% пациентом и поэтому не может считаться абсолютным дифференциально-диагностическим признаком [Глобальная стратегия..., с. 116]. Несмотря на гетерогенность БА, наиболее частым фенотипом является аллергический, связанный с реакциями, опосредованными иммуноглобулином E (IgE). Установлена прямая корреляционная связь между уровнем IgE и риском развития БА.

Патогенез. В развитие всех форм БА важное значение имеют аллергические механизмы. Склонность к аллергическим реакциям в значительной мере определяется наследственной предрасположенностью и конституцией больного.

Приступ БА обусловлен обструкцией дыхательных путей вследствие повышенной чувствительности трахеи и бронхов к различным раздражителям. Нарушение проходимости бронхов связано с сокращением гладкой мускулатуры (бронхоспазмом), отёком слизистой, воспалительной инфильтрацией слизистой и подслизистой бронхов, обструкцией мелких бронхов вязкой, плохо эвакуируемой мокротой [Асирян, с. 52-57].

Реализация БА происходит в результате взаимодействия внутренних факторов и воздействий внешней среды. В настоящее время определены генетические факторы, играющие важнейшую роль в развитии БА

[International ERS..., с. 343-373], [Генетические маркеры..., с. 37-40]. Известно 2 группы генов, имеющих значение в наследовании БА: гены, ответственные за атопию и гены, ответственные за гиперреактивность бронхов. В настоящее время определены молекулярно-генетические маркеры БА, применяемые в медико-генетическом консультировании. Однако на сегодняшний день ученые говорят о наследовании не конкретных генов, а определенных типов иммунного ответа [Global Initiative..., 2016. с. 81]. Беляевой Л.М. с соавторами (2018) было установлено, что генотип 590ТТ гена IL-4 ассоциирован с развитием интермиттирующей формы БА и приведены результаты исследований генотипов IL-4, IL-13, IL4Ra и IL13Ra1 у детей с различными фенотипами БА [Иванова, с. 64-69]. D. Ierodiakonou с соавторами (2019) выявили ассоциацию между изменением вентиляционной функции легких в ответ на длительную экспозицию загрязненного воздуха и генами, вовлеченными в клеточную адгезию, оксидативный стресс, воспаление и метаболические пути [Глобальная стратегия..., с. 239-249].

Современная концепция патогенеза БА основана на признании ведущей роли IgE-опосредуемого аллергического воспаления бронхов, которое характеризуется гиперсекрецией слизи, гиперемией и отеком слизистой оболочки и сужением просвета бронхов. При БА наблюдается инфильтрация слизистой оболочки бронхов тучными клетками, Т-лимфоцитами, эозинофилами, которые запускают и поддерживают каскад воспалительных реакций [Глобальная стратегия..., с. 101], [Национальная программа..., с. 110]. Воспаление носит персистирующий характер и сохраняется в период между обострениями [Глобальная стратегия..., с. 102], [Мещеряков, с. 40-44]. Иммуно-эндокринные механизмы, опосредуемые через функционирование желез внутренней секреции, участвуют в регуляции иммунного ответа при БА [Национальная программа..., с. 109-113].

Структурные изменения (ремоделирование) в дыхательных путях являются одним из основополагающих аспектов патогенеза БА. По

последним данным ремоделирование не только является результатом персистирующего аллергического воспаления, но и независимым фактором, участвующим в патогенезе БА и поддержании воспаления [Глобальная стратегия..., с. 99], [Национальная программа..., с. 105], [Таточенко, 2012. с. С 147]. Установлено, что структурное ремоделирование дыхательных путей встречается среди всех возрастных групп, включая дошкольников.

Со стороны клеточного звена дисбаланс в работе иммунной системы представлен в виде нарушения количества и функционального состояния нарушения соотношения Th1/Th2 субпопуляций лимфоцитов с преобладанием последних у больных БА [Овсянников, 2011, с. 88-91], [Bush, с. 45]. Отмечается ослабление Т-супрессорного звена, что способствует гиперпродукции антител (IgE, IgG, IgM и формирование иммунных комплексов) [Чернушенко, с. 19-21]. Со стороны В-клеточного звена иммунной системы наблюдается повышение числа В-лимфоцитов, дисбаланс в содержании сывороточных иммуноглобулинов, проявляющийся как снижением, так и увеличением концентрации иммуноглобулинов различных классов [Асирян, 2017. с. 52-57], [Лебедев, с. 285], [Чернушенко, с. 19-21]. Основным биомаркером БА является повышение уровня IgE, который выявляется у большинства больных БА [Глобальная стратегия..., с. 115]. Частые вирусные инфекции способствуют угнетению местного иммунитета и снижению секреции IgA [Чернушенко, с. 19-21]. Снижение неспецифической резистентности выразилось в снижении фагоцитарной активности, фагоцитарного числа метаболической активности фагоцитирующих клеток [Чернушенко, с. 19-21]. Кусельман А.И. (2010) с соавторами установили, что клеточные и гуморальные нарушения сохраняются и в период реконвалесценции [Кусельман, 2010. с. 88-94]. Обсуждаются показатели уровня цитокинов и нейропептидов как предикторов БА [Калматов, с. 112-118]. Bush A. (2019) было проведено исследование секреции Th2-воспалительных цитокинов и

прогрессирования заболевания от эпизодов БО у дошкольников до эозинофильного фенотипа БА [Bush, 2019. с. 38].

Клиническая картина. В течение заболевания выделяют период предвестников, приступ удушья, постприступный и межприступный периоды.

Период предвестников (предприступный) наступает за несколько минут, иногда дней, до приступа и характеризуется появлением беспокойства, раздражительности, психической депрессии, нарушением сна. Нередко отмечаются чихание, зуд глаз и кожи, заложенность и серозное выделение из носа, навязчивый сухой кашель, головная боль.

Приступ удушья имеет следующую симптоматику. Появляется ощущение нехватки воздуха, сдавление в груди, выраженная экспираторная одышка. Вдох становится коротким, выдох медленный (в 2-4 раза медленнее вдоха), сопровождающийся громкими, свистящими хрипами, слышимыми на расстоянии. Маленькие дети испуганы, мечутся в постели, дети старшего возраста принимают вынужденное положение, сидя наклонившись вперёд, опираясь локтями на колени, ловят ртом воздух. Речь почти невозможна. Лицо бледное с синюшным оттенком, покрытое холодным потом. Крылья носа раздуваются при вдохе. Грудная клетка в положении максимального вдоха, в дыхании участвуют мышцы плечевого пояса, спины, брюшной стенки. Межрёберные промежутки и надключичные ямки втягиваются при вдохе. Шейные вены набухшие. Больного беспокоит кашель с трудно одеваемой, вязкой, густой мокротой. При перкуссии определяется коробочный звук. Аускультативно на фоне жёсткого или ослабленного дыхания выслушивается большое количество сухих свистящих хрипов, нередко сочетающихся с грубой крепитацией. Тоны сердца приглушены, характерна тахикардия.

В раннем детском возрасте отёк и гиперсекреция преобладают над бронхоспазмом, поэтому приступ удушья развивается относительно медленно и протекает более продолжительно и тяжело. В лёгких наряду с

сухими выслушиваются и разнокалиберные влажные хрипы. В конце приступа обычно выделяется густая мокрота, ребёнок успокаивается и часто засыпает.

При лёгком течении заболевания приступы редкие, 1 – 2 раза в год, легко купирующиеся. Среднетяжёлые приступы возникают 1 раз месяц, купируются применением противоастматических лекарств, нередко вводимых парентерально. При тяжёлом течении приступы удушья частые, длительные, трудно купируются и переходят в астатическое состояние, при котором приступ не удастся купировать в течение 6 – 8 часов и более.

У больного с астматическим состоянием нарастают признаки дыхательной недостаточности, усиливается эмфизема, выслушивается множество сухих и (или) влажных хрипов. В последующем дыхание становится резко ослабленным, исчезают хрипы в лёгких – формируется «немое лёгкое». При прогрессировании процесса развивается гипоксемическая кома: состояние больного крайне тяжёлое, сознание отсутствует, отмечаются генерализированный цианоз, редкое поверхностное дыхание, гипотония и падение сердечной деятельности.

В послеприступном периоде состояние больного постепенно улучшается, но в течение нескольких дней сохраняется влажный кашель с отхождением светлой слизистой мокроты, могут прослушиваться хрипы.

Осложнениями заболевания являются острая сердечная недостаточность, атеросклероз, пневмония, пневмоторакс, бронхоэктазы, эмфизема, деформация грудной клетки [Адо, с. 47-58].

1.1.2. МЕХАНИЗМЫ ВЫЗЫВАЮЩИЕ БРОНХИАЛЬНЫЙ ПРИСТУП АСТМЫ

Природа аллергических реакций до сих пор окончательно не изучена. Безусловно, в их развитии играет роль и индивидуальная предрасположенность. В принципе, у каждого человека может развиться аллергия, т. е. повышенная чувствительность к какому-либо веществу. При

этом организм синтезирует специальные антитела, которые, встречаясь с аллергенами, вызывают приступ астмы [Рачинский, с. 15-18].

Если молекула этого аллергена попадает в тело, — в большинстве случаев это происходит через легкие, — и реагирует с антителом, связанным с какой-нибудь клеткой, то эта встреча вызывает целый ряд феноменов, в которых интенсивное участие принимает вся ткань легких. Гладкие мышцы мельчайших бронхиальных путей (бронхиолы) спазмируются, что снижает объем воздуха, поступающего в альвеолы. В результате этого при газообмене между кровью легочных капилляров и альвеол в кровь поступает меньше кислорода. Слизистая, выстилающая внутреннюю поверхность бронхов, отекает и выделяет большое количество бронхиального секрета, из-за чего поступление воздуха частично блокируется.

Большое количество клеток, производящих слизь в бронхах, в нормальной ситуации приносят большую пользу, сохраняя эластичность стенок, но при приступе бронхиальной астмы их секрет еще больше закупоривает дыхательные пути. Слизь становится вязкой и густой, что приводит к уменьшению ее текучести и задержке в бронхиолах и бронхах [Федосеев, с. 107].

Ведущим патофизиологическим механизмом при БА является гиперреактивность - повышенная реакция бронхов на различные раздражители [Глобальная стратегия..., с 27], [Национальная программа..., с. 93]. Имеются данные о генетической детерминированности гиперреактивности [Национальная программа..., с. 94]. В ряде популяционных исследований было установлено, что гиперреактивность может предшествовать заболеванию и связана с повышенным риском БА [Национальная программа..., с. 97]. Однако, было показано, что у людей с клинической картиной БА может быть нормальная бронхиальная реактивность, и при отсутствии клинической картины БА может быть повышенная реактивность [Геппе, 2014. с. 76-82], [Международные клинические..., с. 30], [Национальная программа..., с. 104].

Много исследований посвящено изучению роли сопутствующей тактика в течении БА. Известно, что наиболее часто наблюдается сочетание БА с другими аллергическими заболеваниями (атопический дерматит, аллергический ринит) [Глобальная стратегия..., с. 91].

Есть мнение, что хроническая гастродуоденальная патология, инфицированность *Helicobacter pylori* может быть причиной тяжелого течения БА, неполного контроля над заболеванием и снижения легочной функции [*Helicobacter pylori*..., с. 132-135]. Доказано, что гельминтозы (токсокароз, аскаридоз, прямая описторхоз) могут являться причиной тяжелого, неконтролируемого течения БА [Глобальная стратегия..., с. 92]. В работе Макаровой И.В. (2011) врожденный стридор гортани был выявлен у 68% детей с БА и, возможно, являлся одной из причин неполного контроля над БА [Макарова, 2011. с. 79-81]. В целом установлено, что сопутствующие заболевания утяжеляют течение БА, являются одной из причин неполного контроля над заболеванием, ухудшают качество жизни пациентов и влияют на прогноз [Глобальная стратегия..., с. 59], [Национальная программа..., с. 116], [Global Initiative..., 2017. с. 32].

Внешние факторы непосредственно запускают манифестацию БА, либо служат причинами обострений. К числу основных из них относят аллергены [Global Initiative..., 2017. с. 34].

Подводя итог, можно выделить три главных механизма, вызывающих бронхиальный приступ астмы: спазм гладких мышц бронхов (бронхоспазм); отек слизистой оболочки; дискриния (повышенная секреция слизи).

Эти три фактора объясняют дыхательную недостаточность, цианоз (синюшный цвет кожи и слизистых оболочек), хрипы и свисты при дыхании и судорожный вдох. Поскольку мышцы груди и диафрагмы находятся в большом напряжении, то движения грудной клетки малоэффективны [Княжеская, с. 23-27]. Поза, которую ищет астматик, — та, что может в его положении лучше всего поддержать дыхательную деятельность.

Причиной приступа аллергической бронхиальной астмы, как мы уже говорили, являются аллергены. Ими могут быть многочисленные вещества — от обычных, распространенных в повседневной жизни, до более или менее редких и экзотических. Разумеется, приступы тем чаще, чем больше распространен аллерген. Кроме того, пути, которыми он попадает в организм, могут в разных случаях быть разными. В 80-90 % всех случаев аллергены поступают при дыхании вместе с воздухом. Среди них пыльца определенных растений, шерсть животных и частицы кожи, особенно кошек, собак, коз, лошадей и овец, а также частицы от матрацев с конским волосом, перьев и пуха из подушек и перин, зерновая мука, растительные волокна (лен, хлопок, конопля) и домашняя пыль.

Среди взрослых очень распространена аллергия на домашнюю пыль и споры грибов. В настоящее время бытует мнение, что аллергия на бытовую пыль основывается на клещах, принадлежащих к семейству дерматофагов и живущих за счет частиц человеческой кожи. Популяции клещей особенно велики в сырых домах и в сырое время года. Поэтому состояние астматиков значительно ухудшается именно весной и осенью [Княжеская, с. 23-27], [Чернушенко, с. 19-21].

У детей это часто связано с характером пищи, вызывающей приступы астмы: яйца, молоко и молочные продукты, рыба, ракообразные, определенные фрукты (земляника, персики, яблоки, орехи, цитрусовые, киви) и овощи (шпинат). Во всяком случае можно сделать вывод, что аллергия на продукты питания редко является единственной причиной бронхиальной астмы

Признаком, свидетельствующим о разрешении удушья, является возобновление кашля, увеличение количества хрипов и отхождение мокроты [Княжеская, с. 23-27].

1.1.3. СПЕЦИФИЧЕСКИЕ И НЕ СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

В настоящее время установлено, что экспозиция высоких доз аллергенов в раннем возрасте значительно увеличивает риск сенсibilизации и развития аллергического заболевания [Глобальная стратегия..., с. 37], [Национальная программа..., с. 109]. Проведенные исследования указывают на преобладание бытовой сенсibilизации у детей с БА, особенно к аллергенам домашней пыли, клещей и тараканов, частое сочетание с другими видами сенсibilизации [Глобальная стратегия..., с. 38],[Global Initiative..., с. 81],[Национальная программа..., с. 110]. Проживание в запыленных, плохо проветриваемых помещениях, сырость, плесень, наличие в квартире ковров, старой мебели, перьевых подушек и пуховых одеял способствует сенсibilизации у предрасположенных детей и развитию БА. Нсоблюдение гипоаллергенного режима и домашний контакт с животными (кошки, собаки, аквариумные рыбки, птицы, хомячки) приводит к эпидермальной сенсibilизации [Global Initiative..., с. 81]. Сенсibilизация к аллергенам тараканов выявлялась у 9-14% детей с БА [Global Initiative..., с. 81]. Пыльцевая аллергия также встречалась детей с БА и часто сочеталась с другими видами поллиноза (аллергический ринит и конъюнктивит) [Национальная программа..., с. 110]. Среди плесневых грибов сенсibilизация чаще других наблюдается к родам *Alternaria*, *Aspergillus*, *Candida*, *Penicillium* и способствует более тяжелому течению БА [Эльканова, с. 80-81]. Приступы БА могут быть связаны с употреблением некоторых пищевых продуктов, напитков, но в отдельных случаях пищевые продукты являются единственной причиной приступов БА [Ненашева, 2016. с. 30-38]. Пищевая аллергия по данным Friedlander J.L. et al. (2013) отмечалась у 24% детей с БА и повышала риск госпитализации [Food allergy..., 479-484] и может являться причиной тяжелого, торпидного к терапии, течения БА [Борисова, с. 92]. По данным Мачарадзе Д.Ш. (2013) дети с пищевой

аллергией имеют 4-кратное увеличение вероятности развития БА [Мачарадзе, 2013. с. 110-121].

Содержащиеся в пище консерванты, красители, пищевые добавки могут провоцировать приступы БА [Национальная программа..., с 107]. Обсуждается связь обострений БА с непереносимостью аспирина и других нестероидных противовоспалительных препаратов [Мачарадзе, 2001. с. 7-13].

Имеются убедительные доказательства того, что пол также является фактором риска БА [Геппе, 2014. с. 76-82], [Глобальная стратегия..., с. 48], [Национальная программа..., с. 107], [Global Initiative..., 2016. с. 375]. В раннем возрасте чаще болеют мальчики, чем девочки, однако в пубертатном периоде частота заболеваний становится одинаковой у лиц обоего пола [Глобальная стратегия..., с. 49], [Национальная программа..., с. 107].

Отмечается связь между ожирением и развитием БА, что может быть обусловлено генетической предрасположенностью [Национальная программа..., с. 109].

Тургановой Е.А. с соавторами (2018) было установлено, что для большинства обследованных детей характерна поливалентная сенсibilизация, начиная с раннего возраста (от 73 до 93%). Сенсibilизация к домашней пыли отмечалась с 1-го года, достигая максимума к 6-7 годам; пыльцевая сенсibilизация также встречалась у детей с самого раннего возраста, при этом в спектре присутствовали sIgE только к пыльце деревьев [Турганова, с. 23-27].

Сенсibilизация к различным аллергенам происходит в определенной последовательности. Обычно в первые годы жизни проявляется пищевая и лекарственная аллергия, затем сенсibilизация к бытовым, эпидермальным и грибковым аллергенам, а с трех-четырех лет - к пыльцевым аллергенам, [Геппе, 2014. с. 76-82], [Национальная программа..., с. 130]. Ранние проявления аллергии являются фактором

риска развития в дальнейшем БА [Национальная программа..., с. 131]. В работе Sahiner U.M. et al. (2013) показан низкий уровень сенсибилизации аэроаллергенами детей первых двух лет жизни. По данным Ревякиной В.А. (2016) связь обострений БА с пищевой аллергией наблюдается у 15-20% детей [Ревякина, с. 48]. В ряде работ отмечается преобладание у детей старше 2 лет с БА поливалентной сенсибилизации (более, чем к 3 аллергенам) [Мещеряков, с. 40-44].

Среди факторов, увеличивающих риск развития БА и провоцирующих развитие обострений, важная роль принадлежит вирусным инфекциям [Генетические маркеры..., с. 14-18]. Часто болеющие респираторными заболеваниями дети раннего возраста составляют группу риска по БА. Механизм негативного воздействия вирусов на бронхи заключается в усилении гиперреактивности бронхов, повреждению эпителия дыхательных путей, гиперпродукции IgE и прогрессированию иммунной недостаточности [Булгакова, с. 9-13], [Вирусиндуцированная, с. 99-105]. Многие авторы подчеркивают роль респираторно-синтициальной вирусной инфекции, риновирусов в качестве триггера [Геппе, 2016. с. 71-71], носительство цитомегаловируса. Бактериальные инфекции, по мнению ряда исследователей, также могут служить причиной рецидивирующих обструктивных бронхитов и БА [Геппе, 2016. с. 71-71], [Суханова, с. 54-60].

По мнению Корчевой Е.Г. (2012) своевременное выявление бактериальной контаминации и санация верхних дыхательных путей позволяет добиться уменьшения длительности обострения БА [Корчева, с. 151-158]. В ряде случаев при БА требуется уточнение сопутствующей патологии. Многими авторами признается роль внутриклеточных возбудителей в качестве триггеров БА [Национальная программа..., с. 119], [Тобacco use..., с. 35].

Курение табака имеет огромное значение для развития БА у детей

и рассматривается как один из сильнейших факторов риска [Тобассо use..., с. 37]. Доказано, что при курении матери во время беременности приводит к снижению легочной функции у новорожденных, увеличивает риск возникновения обструкции и БА [Национальная программа..., с. 135], [Global Initiative..., 2016. С. 78]. Важная роль в манифестации и возникновении обострений БА принадлежит экологическим факторам [Глобальная стратегия..., с. 150], [Национальная программа..., с. 136], [Global Initiative..., 2016. с. 79]. Загрязнение воздуха жилых помещений, вредные для здоровья органические соединения, содержащиеся в отделочных и лакокрасочных материалах, могут провоцировать приступы БА [Национальная программа..., с. 136], [Экология жилища..., с. 21-24]. Доказано, что пренатальная и постнатальная экспозиция аэроаллергенов и курение матери увеличивают риск формирования БА у детей. Частое использование бытовой химии в домашних условиях, особенно в форме спреев, может также быть фактором риска БА [Global Initiative..., 2016..., с. 262-267].

Длительное сохранение грудного вскармливания является протективным фактором по отношению к развитию атопии и БА [Глобальная стратегия..., с. 151], [Национальная программа..., с. 149]. Показано, что у детей с БА, находившихся на естественном вскармливании до 4-6 месяцев преобладали легкие формы заболевания [Намазова-Баранова, с. 363], [Национальная программа..., с. 149]. Quigley M.A. с соавторами (2018) доказали, что грудное вскармливание в течение 6-9 месяцев было ассоциировано с низким риском БО в течение первых 5 лет жизни [Quigley, с. 1651-1661]. В ряде исследований установлена роль социально-демографических факторов, таких как проживание в неполных семьях и неблагоприятных социально-экономических условиях, низкая доступность медицинской помощи [Геппе, 2014. с. 76-82].

По последним данным выявлена взаимосвязь между применением ацетаминофена и антибиотиков на первом году жизни развитием в последующем аллергических заболеваний [Muc, с. 393-400].

Обсуждается роль факторов риска антенатального и перинатального периодов [Глобальная стратегия..., с. 115], [Национальная программа..., с. 140], [Global Initiative..., с. 171]. Неблагоприятным фоном для развития БА являлось перинатальное поражение центральной нервной системы вследствие патологического течения беременности и родов, анте- и интранатальной гипоксии плода, родовых травм. Патологическое течение беременности, нарушение барьерных свойств плаценты ведет к поступлению в амниотическую жидкость аллергенов и развитию внутриутробной сенсибилизации. Показано, что дети, родившиеся путем кесарева сечения, имеют предрасположенность к развитию БА. Юровой И.Ю. с соавторами (2012) были выявлены факторы риска развития БА у детей, родившихся недоношенными, которым проводилась искусственная вентиляция легких и интенсивная терапия [Юрова, 2012. с. 5-9]. У детей с БА с перинатальным поражением центральной нервной системы отмечается дисбаланс функциональной активности Т- и В-клеточных звеньев иммунитета, системы фагоцитоза, что способствует более ранней манифестации БА и ее персистирующему течению [Баранова, 2012. с. 82-89], [Маринич, с. 69-73]. Различные соматические заболевания матери во время беременности, в частности сахарный диабет, ассоциированы с риском БА у ребенка.

Среди основных неспецифических факторов, служащих триггерами обострений БА можно назвать физические нагрузки, эмоциональный стресс и изменение метеоситуации [Глобальная стратегия..., с. 118], [Национальная программа..., с. 140]. Физическая нагрузка является наиболее распространенным триггером обострений БА. В основе бронхоспазма при этом лежит гиперреактивность бронхов.

Возникновение обострений БА при изменении метеоситуации может быть связано как с бронхиальной гиперреактивностью, так и с резким изменением содержания аллергенов в атмосферном воздухе.

1.1.4. ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Лечение бронхиальной астмы у детей предусматривает применение комплексных мер для достижения стойкого затихания болезни. Цель лечения – повышение качества жизни маленького пациента независимо от степени тяжести его заболевания.

Основы лечебной тактики, применяемой для ведения детей, больных астмой: прекращение воздействия причинных аллергенов; составление индивидуального плана базисной противовоспалительной терапии; составление индивидуального плана лечения обострений болезни; создание плана лёгочной реабилитации и регулярного диспансерного наблюдения; обучение самих детей, больных астмой, и членов их семьи; предупреждение прогрессирования болезни.

Современные способы лечения астмы воздействуют на все известные звенья патогенеза болезни – механизма её развития.

Цели лечебных мероприятий, назначаемых больным астмой детям: прекращение аллергического воспаления в дыхательных путях; снижение излишней чувствительности бронхов – гиперреактивности; восстановление нормальной проходимости бронхов для воздуха; предупреждение утолщения и мышечно-фиброзного перерождения стенки бронхов.

Для купирования приступа применяются следующие группы бронхоспазмолитических препаратов: 1. β - адреностимуляторы (Адреналин, Орципреналин, Сальбутамол, Тербуталин, Изадрин); 2. препараты метилксантинового ряда (Теofilлин, Эуфиллин); 3.

холинолитики (Атропин, Платифиллин); 4. комбинированные препараты (Теофедрин, Антастман, Солутан, Беродуал) [Эпидемиология..., с. 53-58].

Прогноз. У детей с повторяющимися эпизодами свистящих хрипов на фоне острой вирусной инфекции, не имеющих признаков атопии и атопических заболеваний в семейном анамнезе, симптомы обычно исчезают в дошкольном возрасте, и БА в дальнейшем не развивается, хотя могут сохраняться минимальные изменения функции легких и бронхиальная гиперреактивность. При возникновении свистящих хрипов в раннем возрасте (до 2 лет) вероятность того, что симптомы будут сохраняться и в более позднем возрасте, невелика. У детей раннего возраста с частыми эпизодами свистящих хрипов, БА в семейном анамнезе и проявлениями атопии риск развития БА в возрасте 6 лет значительно увеличивается. Мужской пол является фактором риска для возникновения БА в препубертатном периоде, однако существует большая вероятность того, что БА по достижении взрослого возраста исчезнет. Женский пол является фактором риска персистирования БА во взрослом возрасте [Юдин, с. 103-119].

За последние годы принципы терапии БА претерпели существенные изменения [Геппе, 2017. с. 38-41]. Согласно новым положениям, изложенным в международном согласительном документе GINA, целью лечения БА должно быть достижение стойкой ремиссии и высокого качества жизни у всех пациентов вне зависимости от тяжести заболевания [Геппе, 2014. с. 76-82], [Глобальная стратегия..., с. 128-136], [Global Initiative..., 2016. с. 235-240]. Современные подходы к лечению БА направлены на устранение триггеров; разработку индивидуального плана ведения БА; плана реабилитации и диспансерного наблюдения; устранения аллергического воспаления слизистой оболочки бронхов, уменьшение бронхиальной гиперреактивности, восстановление бронхиальной проходимости и предупреждение структурной

перестройки стенки бронхов; выбор лечения, определяемый тяжестью течения и периодом БА, достижением контроля; образование и обучение детей с БА и членов семьи [Актуальная тактика..., с. 443-458].

Залогом успешного лечения БА является проведение элиминационных мероприятий, направленных на уменьшение или исключение воздействия причинных аллергенов [Национальная программа..., с.130-146]. Основой фармакотерапии БА является базисная (профилактическая, противовоспалительная) терапия, под которой понимают регулярное длительное применение препаратов, купирующих аллергическое воспаление в слизистой оболочке дыхательных путей [Ревякина, с. 45-48]. Наибольшая клиническая и патогенетическая эффективность в настоящее время показана при использовании ингаляционных ИГКС, их рекомендуют как препараты первого выбора для лечения персистирующей БА любой степени тяжести [Геппе, 2016. с. 63-66], [Почивалов, с. 124-127]. Применение этих препаратов в низких и средних дозах является безопасным; при назначении высоких доз возможно развитие побочных эффектов [Национальная программа..., с. 146-150]. ИГКС входят в состав комбинированных препаратов для лечения БА, которые могут применяться в том случае, если терапия низкими дозами ИГКС у детей не позволяет достичь контроля, показана эффективность комбинированной терапии при среднетяжелой БА [Эпидемиология..., с. 53-58]. Ежедневное использование ИГКС у дошкольников более эффективно в случае аллергического фенотипа и персистировании симптомов, в то время как эпизодическая терапия эффективна у детей с интермиттирующей БА; использование ИГКС- у детей с положительным модифицированным API (mAPI), а азитромицина- у детей и с положительным, и с отрицательным mAPI. Было показано, что у детей дошкольного возраста с эпизодами рекуррентной БО и высоким риском формирования БА снижается смертность при ежедневном

использовании ИГКС [Национальная программа..., с. 226-229].

Характеристика фенотипов / эндотипов и открытие новых биомаркеров позволила персонифицировать терапию и появлению новых подходов к лечению в будущем [Hugg, с. 51-58].

В последнее время проводится большое число научных исследований, посвященных использованию различных препаратов при лечении БА у детей, изучается обоснованность их применения, сравнительная эффективность [Национальная программа... с. 148-156]. Abrams E.M. (2019) предлагают детям старше 5 лет при ухудшении контроля БА назначать увеличенную дозу ИГКС на 7-14 дней [Abrams, с. 842-847].

К лекарственным средствам, применяющимся в период обострения относят β_2 -адреномиметики короткого действия- самые эффективные из существующих бронхолитиков [Paul, с. 88-104]. Антихолинергические препараты имеют ограниченное применение у детей.

Целью лечения БА является достижение и поддержание контроля над клиническими проявлениями заболевания. В зависимости от текущего уровня контроля назначается ступенчатая терапия (при необходимости в режиме step-up); в процессе лечения проводятся постоянная оценка и коррекция терапии на основе изменений уровня контроля над БА [Ревякина, с. 27-34]. В настоящее время разработано несколько инструментов для интегральной оценки уровня контроля над БА, одним из которых является Тест по контролю над БА у детей (Childhood Asthma Control Test) - вопросник, позволяющий врачу и пациенту (родителю) быстро оценить выраженность проявлений БА и потребность в увеличении объема терапии [Национальная программа..., с. 151].

В настоящее время в лечении БА активно применяется аллегенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) - введение в организм

малых доз причинно-значимых аллергенов в возрастающих концентрациях. В результате уменьшается выраженность симптомов и потребность в лекарственных препаратах, снижается аллергенспецифическая и неспецифическая бронхиальная гиперреактивность [Баранов, с. 82-89].

Хронический характер течения БА, длительный характер фармакотерапии, невозможность выполнения определенных видов физической нагрузки, ограничения в выборе профессии и социальной активности оказывают существенное негативное влияние на качество жизни детей с БА [Мис, с. 78-82].

Необходимой и важной составной частью лечения детей с БА является образование и обучение пациентов, составление индивидуального плана лечения БА и действий при обострении, использование немедикаментозных методов [Актуальная тактика..., с. 443-458].

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов могут быть альтернативой ИГКС и применяться в качестве терапии первой линии при легкой персистирующей БА и в качестве дополнения к ИГКС при легкой и среднетяжелой персистирующей БА. Анти- IgE-препараты (антитела к IgE) содержат гуманизированные моноклональные антитела к IgE, и являются принципиально новым классом лекарственных средств, используются для улучшения контроля среднетяжелой и тяжелой персистирующей БА [Ненашева, 2016. с. 30-38].

1.1.5. ПРОФИЛАКТИКА И РЕАБИЛИТАЦИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Профилактика. Первичная профилактика БА заключается в наблюдении за детьми, страдающими обструктивным бронхитом, бронхиолитом. Острым стенозом гортани, пищевой и лекарственной аллергией. Вторичная профилактика направлена на предупреждение

приступов у больных БА. Среди профилактических мероприятий важное значение имеет поддержание комфортных условий в квартире, обработка помещения препаратами, уничтожающими клещей, борьба с запылённостью, использование систем фильтрации, позволяющих удалять из воздуха споры грибов, пыльцу, домашнюю пыль и другие частицы, приём пролонгированных препаратов теофиллина (теопек) и β – адреностимуляторов, а так же Интала, Кетотифена, Бромбексина [Ненашева, 2016. с. 30-38].

По мнению Кузиной Е.Н. с соавторами (2018) определение фенотипа БА по уровню физического здоровья и степени контроля заболевания позволяет персонифицировать программы реабилитации детей с атопической бронхиальной астмой [Актуальная тактика..., с. 19-23].

1.1.6. ПРОБЛЕМЫ И ТЕНДЕНЦИИ В СОВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Для унификации подходов к диагностике, лечению и профилактике БА был подготовлен международный согласительный документ - Глобальная стратегия лечения и профилактики БА (GINA). Созданные на основе GINA национальные руководства включают в себя новейшие данные контролируемых рандомизированных исследований с высоким уровнем доказательности, проведенных отечественными и зарубежными учеными, отражают мнение ведущих специалистов, работающих в области БА [Геппе, 2016. с. 69-73], [Глобальная стратегия..., с. 128-136], [Global Initiative..., 2016. с. 118-126]. Создание педиатрической программы позволило обратить внимание на особенности течения БА у детей, связанные с анатомо-физиологическими особенностями респираторного тракта, иммунной системы, метаболизма лекарственных препаратов и путей их доставки, определяющими подходы к диагностике, терапии, профилактике и

образовательным программам [Международные клинические..., с. 198]. Итогом внедрения в Российской Федерации Национальной программы явилось улучшение диагностики БА у детей [Геппе, 2016. с. 69-73] , [Национальная программа..., с. 150-158].

Диагностика БА у детей базируется на основании оценки данных анамнеза, жалоб и клинических симптомов, а также данных дополнительных исследований [Таточенко, 2006. с. 189], [Таточенко, 2012. с. 329].

Клинически в период обострения у ребенка определяется сухой приступообразный кашель, экспираторная одышка, диффузные сухие свистящие, особенно на выдохе, иногда в сочетании с разнокалиберными влажными хрипами в легких, вздутие грудной клетки, коробочный оттенок перкуторного звука. Эквивалентами приступа могут выступать такие симптомы, как эпизоды затрудненного свистящего дыхания с удлинением выдохом (wheezing) [Намазова-Баранова, с. 546], [Таточенко, 2012. с. 332]. Симптомы могут усиливаться ночью или в предутренние часы. Однако достаточно часто, особенно в детской практике, встречаются случаи атипичных проявлений БА, основным из которых является упорный кашель. Кашлевой вариант БА особенно сложен для диагностики, поскольку проявляется лишь кашлем на фоне бронхиальной гиперреактивности, одышка не характерна. При спирометрии нарушения функции внешнего дыхания (ФВД) не выявляются, так как отсутствует бронхообструкция [Paul, с. 907-913].

В последнее время при БА предлагается выделение отдельных фенотипов - когорт детей с возрастными, патогенетическими, клиническими особенностями этого заболевания, которые целесообразно учитывать при диагностике, подборе индивидуальной терапии и организации наблюдения этих больных [Ненашева, 2014. с. 2-11]. Наиболее значимыми критериями, определяющими фенотип БА у

детей, являются возраст и триггеры, преимущественно вызывающие обострения БА [Стройкова, с. 52-53]. У детей первых двух лет жизни для диагностики БА важна роль отягощенной наследственности по аллергическим заболеваниям, особенно по материнской линии. Дебют БА в 70-80% случаев отмечается в раннем возрасте [Геппе, 2016. с. 76-82]. Раннему началу БА способствует внутриутробная сенсibilизация плода вследствие повышенной проницаемости фето-плацентарного барьера, обусловленной неблагоприятными воздействиями. У большинства детей появлению приступов экспираторной одышки предшествует появление атопического дерматита, острые аллергические реакции на пищу, медикаменты в виде экзантемы, крапивницы, отека Квинке, повторные респираторные заболевания [Мельникова, с. 116-120].

Наиболее часто в педиатрической практике встречается атопический фенотип БА, однако встречается и комбинация фенотипов, которая модифицирует течение заболевания и представляет сложности в диагностическом плане [Фурман, с. 175-177].

Желениной Л.А. было установлено, что в формирование БА с атопическим фенотипом наиболее значимый вклад вносят наличие у матери БА, особенно астмы с дебютом в раннем возрасте, патологическое течение беременности и курение матери в период беременности, при котором возрастает частота тяжелого течения БА у потомства. Для атопического фенотипа БА характерны более частый дебют в возрасте до 1 года, диагностика до 7 лет, наличие пищевой сенсibilизации в 70-90% случаев и высокий уровень гипериммуноглобулинемии E [Вклад перинатальных..., с. 47-56].

Поскольку клиническая картина БА сходна с обструктивным бронхитом, и распознавание заболевания на начальных этапах представляет собой сложную задачу, были предложены различные методики расчета риска БА. В международных согласительных

документах предлагается использование предиктивного индекса по развитию астмы (API), разработанного в Американской академии педиатрии [Bush, с. 137-141]. У детей грудного возраста, имевших 3 и более эпизодов свистящих хрипов, связанных с действием триггеров, при наличии атопического дерматита и/или аллергического ринита, эозинофилии в крови следует подозревать БА, проводить обследование и дифференциальную диагностику [Национальная программа..., с. 3-7]. Также была предложена методика расчета модифицированного API (mAPI) для оценки риска формирования БА у ребенка к 11 годам. По данным отечественных ученых начало клинических проявлений старше 1 года, развитие экспираторной одышки с первого дня ОРВИ, отчетливый эффект от бронхолитической терапии свидетельствует в пользу БА [Bush, с. 283-995]. Однако, практически ни один из этих показателей в отдельности (даже уровень IgE) не может служить достаточно достоверным дифференциально-диагностическим критерием обструктивного бронхита и БА. [Глобальная стратегия..., с. 43-52]. Несмотря на то, что в настоящее время не существует валидных диагностических критериев для установления диагноза БА у детей раннего возраста, отечественные и зарубежные авторы предлагают ранние большие и малые факторы риска БА, сочетание которых с некоторой вероятностью определяет риск формирования заболевания у детей [International ERS..., с. 976-997]. В литературе описаны фенотипы вирус-индуцированной астмы и астмы физического напряжения. Для диагностики БА у детей до 5 лет используют клинический вероятностный подход, основанный на оценке клинической картины, семейного и личного аллергологического анамнеза; подтверждении сенсibilизации к экзогенным неинфекционным аллергенам, эффективности противовоспалительной терапии.

Стройковой Т.Р с соавторами (2016) было обследовано 177 детей, у детей дошкольного возраста преобладающим вариантом был

смешанный фенотип, у школьников-аллергоиндуцированный. У последних достижение контроля получалось легче [Стройкова, 2017. с. 52-53], [Стройкова, 2016. с. 83-87].

Дети дошкольного возраста с эпизодическими, но тяжелыми обструкциями с госпитализацией имеют высокий риск персистирующей астмы к 5-10 годам. Необходимо оценивать риск астмы у таких детей с целью мониторинга течения заболевания и раннего назначения контролирующей терапии [Геппе, 2016. с. 25-29].

В ходе постановки диагноза имеет значение также характер течения заболеваний органов дыхания. Частые ОРВИ, обструктивные бронхиты, бронхиты с астматическим компонентом, протекающие на фоне нормотермии, сопровождающиеся затрудненным, свистящим дыханием должны настораживать в отношении БА [Мельникова, с. 116-120]. Вместе с тем, по мнению ведущих специалистов, чем младше ребенок, тем выше вероятность того, что повторяющиеся эпизоды бронхиальной обструкции не связаны с БА.

Повторные респираторные инфекции верхних дыхательных путей приводят к формированию вторичной бронхиальной гиперреактивности, которая при наличии аллергической предрасположенности у ребенка реализуется в аллергическое воспаление и формирование шокового органа [Национальная программа..., с. 129]. Чрезвычайно важно учитывать данный факт в ходе постановки диагноза, особенно в случае появления респираторных симптомов (сухого приступообразного кашля, затрудненного дыхания, свистящего дыхания) при воздействии неспецифических факторов-физической нагрузки, эмоционального стресса, изменении метеоситуации, резкой смены температуры воздуха. Появление указанных симптомов вне ОРВИ на фоне нормотермии, отсутствия интоксикации, внезапность появления должно стать поводом для верификации диагноза БА.

В анализах крови больных БА характерных изменений нет. Часто выявляют эозинофилию, однако ее нельзя считать патогномичным признаком [Актуальная тактика..., с. 443-458]. Рентгенологическая картина при БА переменна и неспецифична. Бронхоскопия целесообразна лишь в затруднительных случаях для дифференциальной диагностики БА с другими заболеваниями [Актуальная тактика..., 112-125].

У детей младше 5 лет диагноз БА основывается главным образом на данных анамнеза и клинического обследования. Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) является обязательным у детей старше 5 лет для диагностики и оценки степени тяжести и контроля БА. Исследование ФВД в рутинной практике проводится методом спирометрии с оценкой основных параметров (объем, поток и время). С помощью данного исследования возможно выявить нарушения ФВД и установить их тип (обструктивный, рестриктивный и смешанный). В период обострения БА обычно выявляются обструктивные нарушения, при которых наиболее информативным показателем является объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁). Для БА типична обратимость бронхиальной обструкции, что выражается в приросте ОФВ₁ как минимум на 12% после ингаляции β_2 -агонистов короткого действия [Стручков, 2005. с. 319-324]. Обструкция наиболее выражена в период обострения, но может сохраняться и в период ремиссии. В сомнительных случаях для выявления бронхиальной гиперреактивности применяется бронхо-провокационный тест с метахолином или гистамином, физической нагрузкой [Анохин, с. 43-47]. В детской практике применение этих исследований ограничено и проводится по строгим показаниям.

В последние годы для своевременного выявления БА и прогнозирования ее появления используется метод оценки спокойного дыхания (Tidal breathing analyses), бронхофонография, которые могут

применяться для оценки ФВД даже у грудных детей предложена методика неинвазивной диагностики БА на основе микроволновых технологий [Международные клинические..., с. 35-38].

Пикфлоуметрия (ПФМ) – важный метод диагностики и последующего контроля за течением БА у пациентов старше 5 лет с целью ежедневного объективного мониторинга течения заболевания. Вариабельность ПСВ- важный критерий тяжести и стабильности состояния, так как она коррелирует с гиперреактивностью бронхов.

Аллергологическое обследование является обязательным для всех больных с БА и включает сбор аллергологического анамнеза, проведение кожного тестирования и определение уровня общего и специфических IgE, а также эозинофильного катионного протеина (ЭКП) [International E.R.S ..., с. 20-24]. В последние годы проводится аллергологическое обследование по технологии ImmunoCAP. В результате обследования более чем у 40% детей была определена сенсibilизация. Данные анамнеза, кожные тесты с аллергенами и определение уровней специфических IgE, помогают выявить аллергический характер заболевания, установить причинно-значимые аллергены, более точными являются прик-тесты. Из провокационных тестов у детей предпочтительно использовать назальные, так как они являются более щадящими. На этой основе может быть рекомендован соответствующий контроль факторов окружающей среды (элиминационный режим) и разработаны схемы специфической иммунотерапии [Актуальная тактика..., с. 93-97].

Поскольку основой патогенеза БА является аллергическое воспаление бронхов, в настоящее время разработаны методы оценки этого воспаления. Проводится исследование мокроты, спонтанно продуцируемой или индуцированной ингаляцией гипертонического раствора на клетки воспаления - эозинофилы или нейтрофилы. Федоровым И.А., Рыбаковой О.Г. (2017) показано, что при диагностике

БА у детей раннего и дошкольного возраста из группы риска можно с успехом использовать возможности метода индуцированной мокроты для выявления наличия эозинофильного фенотипа [Федоров, 2017. с. 543-545].

Также существует методика определения уровня оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе для оценки воспаления в респираторном тракте [Мачарадзе, 2013. с. 110-121], и контроля эффективности лечения [James, с. 439-452]. Была предложена методика определения уровня эозинофильного катионного протеина как маркера интенсивности эозинофильного воспаления и возможного предиктора БА у детей раннего возраста.

Ценным диагностическим методом, отражающим характер воспалительного процесса респираторного тракта, является риноцитограмма, поскольку назальная и бронхиальная слизистые оболочки имеют структурное сходство [Разработка новых методов..., с. 72-76].

Современная классификация БА у детей основана на этиологии, степени тяжести и ответа на терапию, периода болезни [International ERS..., с. 976-997]. По этиологии выделяют атопическую и неатопическую БА. Среди детей встречается преимущественно атопическая БА. Классификация по степени тяжести ориентирована на клинико-функциональные параметры заболевания (количество дневных и ночных приступов в день/ неделю, кратность применения β_2 -адреномиметиков короткого действия, значения ПСВ и ОФВ₁ и суточная вариабельность ПСВ). Уровень контроля БА отражает ответ на проводимую терапию и должен периодически пересматриваться, также проводится оценка риска в будущем [International ERS..., с. 976-997]. По периоду болезни различают обострение (эпизоды нарастания респираторных симптомов), контроль (устранение проявлений

симптомов заболевания на фоне базисной терапии) и ремиссию (отсутствие симптомов заболевания на фоне отмены базисной терапии).

Детям с тяжелой астмой требуется комплексный подход, рассмотрение альтернативных диагнозов и коморбидных состояний, контроля комплаенса и факторов окружающей среды, а также постоянный мониторинг заболевания [Lee, с. 243-257].

Проблема своевременной диагностики БА - одна из наиболее актуальных в современной педиатрии. Остаются недостаточно эффективными критерии дифференциальной диагностики БА и ряда заболеваний органов дыхания, сопровождающихся синдромом бронхиальной обструкции [Федоров, с. 56-70]. Диагностика БА нередко вызывает затруднения у практических врачей и приводит к ошибкам [Бородина, с. 156-158]. Частота ошибочных диагнозов при БА по данным разных авторов составляет от 5 до 60% [Bush, с. 283-995]. Чрезвычайно высокая вариабельность клинических признаков и лабораторных показателей затрудняет их использование в дифференциально-диагностических целях. Практически ни один из этих показателей в отдельности не может служить достаточно достоверным дифференциально-диагностическим критерием обструктивного бронхита и БА [Разработка новых методов..., с. 72-76].

Диагностика БА у детей раннего возраста является чрезвычайно сложной задачей, поскольку кашель и эпизоды свистящих хрипов являются клиническим признаком большого количества заболеваний органов дыхания. Синдром бронхиальной обструкции является распространенной патологией детей всех возрастных групп, обструктивные состояния на фоне вирусной инфекции регистрируют у 10-30%, и только у одной трети пациентов они являются манифестацией БА [Овсянников, 2017. с. 100-106]. Повторные эпизоды бронхиальной обструкции могут встречаться при многих врожденных и приобретенных заболеваниях [Федоров, с. 56-70], и отягчаются

развитием БА более чем в 80% случаев. Известно, что в подавляющем большинстве случаев БА начинается с эпизодов обструктивного бронхита, однако не всегда последний трансформируется в БА [Разработка новых методов..., с. 72-76].

Многими авторами признается важность выявления БА на ранних этапах [Бородина, с. 156-158], [Разработка новых методов..., с. 72-76]. В последние годы отмечается начало проявлений БА у детей все более раннего возраста [Геппе, 2016. с. 76-82]. По данным Соколовой Л.В. (2001) лишь у 15,9% детей диагноз БА устанавливается в первые 6 месяцев от начала болезни [Соколова, с. 1-5]. Более чем у $\frac{3}{4}$ детей симптомы БА развиваются до 7 лет [Геппе, 2016. с. 76-82]. Две трети пациентов с БА заболевают в первые 3 года жизни, у 50-80% детей с БА первые симптомы появляются в возрасте младше 5 лет [Геппе, 2016. с. 76-82]. Детская астма может возникнуть в любом возрасте, однако дебют заболевания чаще отмечается в раннем возрасте и в 50-80% случаев – у детей до 5 лет. Именно в этот период наиболее трудна верификация диагноза БА [Бронхиальная обструкция..., с. 43-52]. У 74-87% детей с БА заболевание продолжается во взрослом периоде жизни [Global Initiative..., 2016. с. 118-126].

Остается открытым вопрос запоздалой диагностики БА у детей. Продолжительность периода между первыми симптомами болезни и установлением диагноза в среднем превышает 4-5 лет. Такая ситуация может быть обусловлена, в первую очередь, негативным отношением родителей ребенка к диагнозу хронического заболевания, необходимости в стационарном обследовании для установления диагноза и в последующем диспансерном наблюдении и др. [Bush, с. 283-295]. По мнению ряда авторов, поздняя диагностика БА связана с отсутствием специализированной помощи в отдаленных районах, недооценкой тяжести состояния врачом, несоблюдением стандарта лечения, отсутствием контроля наблюдения и образования пациента [Бородина, с.

156-158]. К сожалению, участковые педиатры редко диагностируют БА, диагноз, как правило, через определенное время устанавливает аллерголог-иммунолог или пульмонолог, что существенно влияет на прогноз и исход БА [Bush, с. 283-295]. В клинической практике диагноз БА у детей часто подменяют понятиями «обструктивный синдром», «обструктивный бронхит», «астматический компонент при респираторных вирусных инфекциях», «рецидивирующий обструктивный бронхит» и т.д. [Разработка новых методов..., с. 72-76], [Соколова, с. 1-5].

Это приводит к существенной гиподиагностике БА, особенно в раннем и дошкольном возрасте. По данным Мизерницкого Ю.Л. (2012) примерно у 20% детей, наблюдавшихся в поликлинике в группе часто болеющих, при углубленном обследовании выявляют аллергическую патологию легких. Для детей, перенесших острый обструктивный бронхит на фоне перинатального поражения ЦНС гипоксического генеза легкой степени тяжести, характерны высокая респираторная заболеваемость; ранний дебют бронхиальной обструкции; длительное купирование бронхиальной обструкции; высокая частота развития дыхательной недостаточности 2-й степени при остром обструктивном бронхите. У этих пациентов более чем в 2 раза чаще формируется бронхиальная астма, развиваются повторные эпизоды бронхообструкции. При помощи ROC-анализа разработаны дополнительные клинико-функциональные критерии прогноза формирования бронхиальной астмы у детей в раннем возрасте БА [Bush, с. 283-295]. Ранняя диагностика и своевременное начало соответствующей терапии во многом определяют прогноз заболевания.

Трудности в диагностике касаются в основном больных с легкой формой БА БА [Bush, с. 283-295]. По мнению ряда авторов, имеющиеся статистические данные в полном объеме не отражают истинную картину распространенности аллергических заболеваний, так как

учитывают в основном их среднетяжелые и тяжелые формы БА [Bush, с. 283-295]. По мнению Баранова А.А. с соавторами (2010), у детей с легким течением БА диагноз редко выявляется, а у значительной части пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением БА диагностируется только через несколько лет от начала болезни [Разработка новых методов..., с. 72-76].

Все вышесказанное обуславливает большой теоретический и практический интерес к проблеме своевременного выявления БА. Особенно актуальной, в данном аспекте, является проблема поиска методов диагностики болезни на ранних этапах. Совершенно очевидно, что в диагностике дебюта БА основная роль принадлежит участковому педиатру. Несвоевременная диагностика БА приводит к продолжению контакта с причинно-значимыми аллергенами, назначению неадекватной терапии и прогрессированию БА [Овсяников, 2017. с. 100-106].

Решающим для диагноза БА является бронхообструктивный синдром в анамнезе. Подозрение на БА возникает при указании на частые бронхиты, особенно при наличии аллергических проявлений у ребенка и его родственников; частые ОРВИ на фоне нормотермии; связь бронхитов и ОРВИ с экспозицией аллергена; приступов кашля, одышки при физической нагрузке, возбуждении, гипервентиляции, резкой смене температуры окружающего воздуха; упорный кашель, особенно ночной; сезонность респираторной симптоматики; периодически возникающее чувство сдавления в груди [Федорова, с. 96-107].

Анализ проведенных отечественных и зарубежных исследований показал, что разрабатываются различные аспекты проблемы диагностики БА. По мнению Баранова А.А с соавторами (2010) формированию БА способствует выраженность обструкции до 2-3 степени, более раннее (на 2 день заболевания) появление одышки по сравнению с обструктивным бронхитом, продолжительность и

длительность сухого кашля, а также наличие семейной предрасположенности. Для ранней диагностики БА предложен простой метод определения интегрального индекса сенсибилизации, учитывающего уровень общего IgE в сыворотке крови, количество эозинофилов в периферической крови и мазке из носа, положительными пробы с аллергенами [Разработка новых методов..., с. 72-76].

Мещеряковым В.В., Маренко Е.Ю. (2007, 2009, 2011, 2012) проведена экспертиза амбулаторных карт, анкетирование родителей детей с БА г. Югорска и их клиническое обследование. Поздняя диагностика заболевания была выявлена в 95,7% случаев, средний срок запаздывания диагноза составил 3 года. Установлена возрастная динамика симптомов БА у детей: дебют в виде повторных эпизодов обструктивного бронхита, далее - появление вторичной бронхиальной гиперреактивности, затем связь респираторных симптомов с действием аллергенов. Предикторами БА у детей явились: неблагоприятная наследственность по атопии и БА, атопический дерматит на первом году жизни, сохранение проявлений дерматита старше 1 года, частота рецидивов обструктивного бронхита более 3 раз в год. Разработана балльная оценка прогноза БА у детей раннего возраста с рецидивами обструктивного бронхита и алгоритм первичной диагностики БА в условиях детской поликлиники. Методом конкордации установлена «согласованность» последовательности появления симптомов БА [Мещеряков, 2012. с. 40-44], [Мещеряков, 2007. с. 41-45], [Маренко, с. 95-98].

Кроме того, был проведен анализ диагностических подходов при БА в поликлинической службе. Поздняя диагностика БА у детей, возможно, была обусловлена недостаточным уровнем теоретических знаний участковых педиатров по современным лечебно-диагностическим подходам при этом заболевании. Она сопряжена с нарастанием тяжести заболевания и расширением спектра

сенсibilизации. Для оптимизации своевременной диагностики БА в первичном звене здравоохранения следует в первую очередь повышать теоретический уровень знаний участковых педиатров [Мещеряков, 2007 с. 41-45], [Маренко, с. 105-118].

Кулагиной В.В. (2013) с соавторами проанализировано 92 случая дебюта БА у детей 2-13 лет. У всех детей отмечено увеличение кратности ОРВИ более 4-6 раз в год. У 41% пациентов отмечено формирование БА на фоне имеющейся аллергической патологии, среди данной группы обследованных детей отмечался высокий сывороточный уровень общего IgE. У 13% пациентов не отмечено частых ОРВИ и явных признаков аллергической патологии. [Калугина, с. 67-68].

Ермаковой М.К. (2017) было установлено, что уровень знаний педиатров по вопросам БА составил лишь 45,4%, что свидетельствует о недостаточной теоретической подготовке. Для оптимизации ведения пациентов с БА следует в первую очередь повышать теоретический уровень участковых педиатров [Ермакова, с. 109-114].

Бородиной А.А. (2010) с соавторами проведено исследование особенностей медицинского наблюдения за детьми с БА на амбулаторном этапе в Иркутской области. Было установлено, что до установления диагноза БА часть детей находилась под наблюдением с диагнозом рецидивирующего обструктивного бронхита. Срок между появлением первых симптомов и постановкой диагноза БА составил 0-11 лет, в среднем $2,1 \pm 1,3$ года. Только у 66% детей с БА диагноз был установлен в течение первого года после появления симптомов; а у 9% правильный диагноз устанавливался лишь через 5 и более лет. Полученные данные свидетельствуют об ошибках наблюдения за детьми с БА на фоне низкой обеспеченности врачебными кадрами, незнанием педиатрами современных подходов к диагностике БА [Бородин, с. 156-158].

Ильенкова Н.А. (2008) с соавторами оценили своевременность и

полноту проведения лечебно-диагностических мероприятий у детей с БА поликлиниках г. Красноярска. Проведенное исследование показало разные подходы к объему диагностических и лечебных мероприятий в поликлиниках в зависимости от наличия специалиста-аллерголога. Так в поликлиниках, где имелся врач-аллерголог, преобладала легкая степень БА с интермиттирующим течением и достоверно меньше наблюдалось больных со среднетяжелой и тяжелой БА, чаще назначались функциональные методы обследования (пикфлоуметрия, спирометрия, проба с бронхолитиком), чаще проводилось аллергологическое обследование и назначение базисной терапии.

По данным Соколовой Л.В. (2001) ошибки в диагностике БА у детей встречаются более чем в 60% случаев. При этом имеет место как гиподиагностика, так и гипердиагностика БА. В работе проводится анализ диагностических ошибок при БА. Причинами, по мнению автора, связаны с тем, что не учитываются характерные для аллергических заболеваний анамнестические сведения, указания на отягощенную наследственность, на имевшиеся у ребенка проявления лекарственной и пищевой аллергии, не берутся во внимание особенности течения болезни, в частности выраженный бронхообструктивный синдром, купирующийся с помощью бронхолитических препаратов. На основании проведенных исследований была создана компьютерная экспертная система диагностики БА, позволяющая дифференцировать БА с другими заболеваниями [Соколова, с. 1-5].

Сависько А.А. (2011) проведен анализ применения лабораторно-инструментальных методов обследования у детей с БА. Установлено, что спирометрия проводилась 76,3% пациентам, причем при БА легкой степени лишь в половине случаев. Пикфлоуметрия в домашних условиях регулярно проводилась в 57,4% случаев. При аллергологическом обследовании предпочтение врачей отдается лабораторным методам, а не кожному тестированию, что не

соответствует положениям регламентирующих документов [Савинько, с. 3-5].

Yang C.L. с соавторами (2017) была изучена диагностика БА у 203 детей 9-12 лет. У 45% детей была выявлена гипердиагностика заболевания, у 10%- гиподиагностика [Global Initiative..., с. 293-302].

Следует отметить, что моделированию прогноза и изучению дифференциально-диагностических критериев БА и обструктивного бронхита у детей раннего возраста посвящено большое количество исследований [Мицкевич, с. 71-76]. С помощью специальных математических приемов определены показатели, необходимые для выявления формы предрасположенности и расчета индивидуального риска манифестации или прогрессирования БА у детей. Средние и высокие значения риска позволяют выявить группу риска детей в отношении развития БА, требующую наблюдения и активной первичной профилактики БА.

Анализ работ свидетельствует о том, что в каждом из проводимых исследований затрагивался тот или иной аспект, имеющий отношение к поздней диагностике БА. Однако, в существующих исследованиях не было проведено комплексного анализа факторов риска формирования БА, не изучались клинические, аллергологические, иммунологические особенности течения заболевания у детей с учетом сроков постановки диагноза.

В настоящее время информационные технологии активно используются в диагностике и лечении детей с БА [Использование информационных..., с. 28-34], [Компьютерный анализ..., с. 83-88].

В диагностике активно используется компьютерный анализ респираторных шумов при БА у детей, что применяется в методике бронхофонографии [Фурман, с. 175-177].

Получены референсные значения, которые могут быть использованы для диагностики обструктивных нарушений и оценки

динамики этих показателей в процессе лечения бронхолегочных заболеваний у детей в возрасте младшего возраста [Фурман, с. 275-281].

В наблюдении за пациентами также применяются разработки в области информационных технологий при БА для диагностики, мониторинга состояния взрослых пациентов, оценки эффективности лечения и приверженности к терапии. Предложен метод электронной аускультации для мониторинга при БА [Международные клинические..., с. 518-519]. Хузиной Е.А. (2010, 2014) и Mulvaney S.A. (2013) для удаленного мониторинга БА у детей разработан метод с использованием WAP- связи и мобильного телефона [Использование информационных..., с. 28-34], [Компьютерный анализ..., с. 83-88]. По данным последних лет, всё более актуально использование электронных дневников с информированием о проводимой терапии, индивидуальные программы ведения БА [Global Initiative..., с. 230-238]. Предложена система дистанционного информирования врача о состоянии пациента [Национальная программа..., с. 89-90]. Разрабатываются системы поддержки врачебных решений [Юдин, с. 103-119]. По мнению Seol H.Y. (2019) ведение электронной медицинской документации поможет в своевременной диагностике БА у детей [Павленко, с. 70-75].

Павленко В.А., Мельниковой И.М. (2015, 2017) с соавторами было показано, что наличие перинатального поражения ЦНС является неблагоприятным фактором в прогнозе повторных эпизодов ООБ и формирования БА. В результате катamnестического исследования и ROC-анализа были определены дополнительные критерии прогноза формирования БА у детей раннего возраста, учитывающие функциональное состояние дыхательной и вегетативной нервной системы. Разработанные дополнительные критерии прогноза БА у детей раннего возраста в совокупности с клиничко-анамнестическими данными могут способствовать ранней диагностике БА, что имеет важное клиническое значение для своевременного

проведения лечебно- профилактических мероприятий [Ненашева, с. 30-38].

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. ХАРАКТЕРИСТИКА МЕСТА ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наше исследование проводилось на базе архивных и текущих данных медицинских карт пациентов Центра аллергии и астмы «Парацельс» — медицинский центр, имеющий два подразделения в городе Тюмень. Здесь занимаются как лечением аллергии и астмы, так и диагностикой и лечением заболеваний лор-органов и дерматологических проблем.

Центр, основанный в 2004 году, оснащен современным оборудованием, а прием ведут высококвалифицированные врачи. Руководит командой профессионалов главный врач центра Борисова Галина Петровна. Основатель клиники Наталья Павловна Раца. Центр занимается диагностикой и лечением на протяжении 15ти лет.

2.1.2. ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мы проводили исследование диагностических показателей из медицинских карт пациентов больных бронхиальной астмой с преобладанием аллергического фактора. Исследование проводилось на основании архивных данных с 2018 по 2020 год, а так же текущих данных 2021 года. Все пациенты, данные которых были получены для исследовательской работы, в настоящий момент находятся на учёте у детского аллерголога для мониторинга течения астмы и текущей терапии.

Показатели которые были получены нами из медицинских карт, были сделаны в момент планового приёма при активной стадии течения астмы, исключая момент приступа обструкции.

Всего нами были исследованы показатели 260 медицинских карт детей в возрасте от 7 до 18 лет. Исследование включает: показатели аллергопANELI, включая коэффициент позитивности специфических антител; уровня общего иммуноглобулина E, спирометрии, лейкоцитарной формулы в венозной крови, преимущественно оценивая концентрацию эозинофилов; уровень эозинофильного катионного

протеина в венозной крови и уровень азота в выдыхаемом воздухе.

Показатели алергопонели были исследованы у 260 человек, показатели спирометрии, лейкограммы, ECP, общего IgE и FeNO у 100 человек. Показатели при статистической обработке данных были разделены на возрастные группы и половую принадлежность, в виду того, что некоторые диагностические показатели имеют различные нормальные референтные значения в зависимости от пола и возраста.

Функциональная диагностика пациентов, включающая спирометрию и измерение уровня азота в выдыхаемом воздухе, проводилась в центре аллергии и астмы «Парацельс». Лабораторная диагностика, включающая показатели лейкоцитарной формулы, общего и специфического иммуноглобулина E и уровень эозинофильного катионного протеина, проводилась на базе лаборатории «Инвитро».

«Инвитро» - крупнейшая частная медицинская компания в России, специализирующаяся на высокоточной лабораторной диагностике и оказании медицинских услуг. Дата основания: 1998 г. Основатель: Александр Юрьевич Островский.

3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Аллергены, попадающие на слизистые оболочки дыхательных путей, являются одним из распространённых факторов, предшествующих возникновению и развитию бронхиальной астмы.

Исследование выявляемости различных аллергенов среди мальчиков и девочек разных возрастных групп (второе детство, пубертатный период, юноши и девушки) с бронхиальной астмой с преобладанием аллергического фактора в анамнезе показало что, самая высокая выявляемость домашних (пылевых) аллергенов наблюдается среди мальчиков 7-12 лет. Среди аллергенов наиболее распространены домашние пылевые клещи рода *D. Pteronyssinus* и *D. Farinea*. Среди девочек высокая выявляемость преобладает в группе той же возрастной группе, что и среди мальчиков (8-11 лет). Но по сравнению с группой мальчиков того же возраста выявляемость была ниже практически в два раза [Приложение 7, рис. 2].

По данным ВОЗ, от аллергии на пыль страдает около 40 % жителей планеты, в большинстве случаев причиной развития астмы и аллергического ринита являются пылевые клещи – постоянный предмет изучения отечественных и зарубежных исследователей. В группе людей, подверженных массовому воздействию этих членистоногих, установлена корреляция между клиническими проявлениями этих болезней и аллергией к домашнему клещу. ВОЗ определила аллергию к домашнему клещу как глобальную проблему для здоровья [Масленникова, с. 81-83].

Оценка выявляемости эпидермальных аллергенов среди мальчиков и девочек показывает аналогичную ситуацию. Среди эпидермальных аллергенов в наивысшей степени распространены аллергены эпителия и перхоти кошек и собак [Приложение 7, рис. 3].

При исследовании выявляемости группы грибковых аллергенов, нами были обнаружены такие виды плесневых грибков как: *Penicillium*

notatum; *Cladosporium herbarum*; *Aspergillus fumigatus*; *Candida albicans*; *Alternaria alternate*. Все виды грибковых аллергенов, кроме *Candida albicans* практически в равной степени выявлены среди мальчиков 7-12 лет. Наименьшая распространённость у детей была грибкового аллергена *Candida albicans*, а наибольшая распространённость *Aspergillus fumigatus* [Приложение 7, рис. 4].

Aspergillus fumigatus — род высших аэробных плесневых грибов, включающий в себя несколько сотен видов, распространённых по всему миру, аспергиллы распространяются спорами, образуясь бесполом путем. Соединения, синтезируемые *Aspergillus fumigatus*, такие как сериновые и аспарагиновые протеазы, металлопротеиназы, дипептидилпептидазы и фосфолипазы, являются сильными аллергенами. В результате аллергической реакции на них или при развитии инфекционного процесса могут поражаться органы дыхательной системы, вплоть до бронхов и легких, с дальнейшим распространением инфекции в кожу, в желудочно-кишечный тракт, головной мозг, сердце. Известно, что аспергиллы являются причиной аллергического бронхолёгочного аспергиллёза, хронического некротического лёгочного аспергиллёза, могут вызывать бронхиальную астму, экзогенный аллергический альвеолит [Global Initiative..., с. 252].

Исследователями из Университета Висконсин-Мэдисон был определён новый способ распространения плесени *Aspergillus* в тканях легких. Это позволяет лучше понять механизм развития астмы у пациентов. Как у мышей, так и у людей, был выявлен сильный ответ на проникновение этой плесени в организм. Он связан с развитием реакции гиперчувствительности на повторное воздействие *Aspergillus*. Проявляется эта реакция сужением дыхательных путей, характерным для астмы. Аллергия на плесень становится причиной развития астмы с вероятностью от 25% до 50%. Исследование проводили врачи UW-

Madison, совместно с исследователями из Университета Чикаго, Миннесоты и Гарвардской медицинской школы.

«Аспергиллус вездесущ, он повсюду, и мы вдыхаем его споры с каждым вдохом» – говорит руководитель проекта, профессор микробиологии и иммунологии Брюс Кляйн. Целью исследования было определение механизма, который провоцирует приступы астмы у людей, вдыхающих плесневые поры. В ходе теста было установлено, что эпителиальные клетки легкого сильнее всего реагируют на аллергены *Aspergillus* [Попандопуло, с. 1-2].

Необходимо отметить, что в настоящее время известно более 500 видов грибов, способных сенсibilизировать человека, не приводя к развитию микоза. Это могут быть как грибы-сапрофиты, так и грибы-паразиты. Грибы являются обязательным компонентом вдыхаемого человеком воздуха: они есть как в бытовой пыли, так и в уличной. Контакт с грибами может вызывать три состояния: носительство, инвазию и/или аллергическое заболевание. Микогенная БА может развиваться по типу атопической или инфекционно-зависимой, когда обострение связано с периодическим поступлением антигена в организм, в том числе и в связи с эндогенной сенсibilизацией, обусловленной локальной легочной или экстрапульмональной инфекцией. Колонизация грибами слизистой оболочки дыхательных путей, а тем более грибковая инфицированность, приводит к нарастанию проявлений обструктивного синдрома и прогрессированию БА.

Как свидетельствуют работы некоторых авторов, плесневые грибки, аллергены которых были выявлены нами в ходе исследования, имеют наибольшее значение в возникновении и развитии БА.

Penicillium - один из первых грибов, для которых доказана этиологическая роль при БА; *Alternaria* - с гиперчувствительностью к нему ассоциируется тяжелая и фатальная БА; *Aspergillus* - параллельно с БА может протекать бронхолегочный аспергиллез; *Fusarium* - по данным

некоторых исследователей является наиболее частой причиной сенсibilизации, а также – *Cladosporium* и *Candida*, как не менее частая причина БА. Недостаточно изученным сегодня остается вопрос частоты и характера грибковой сенсibilизации у больных БА с различной степенью контроля для совершенствования диагностики и лечения этого заболевания [Global Initiative, с. 421-426].

По данным авторов работы Поздняковой а Батурина (2013 г.), сенсibilизация к плесневым и дрожжеподобным грибам (*Alternaria*, *Aspergillus*, *Mucor*, *Candida*, *Penicillium*, *Cladosporium*) у 66,3% пациентов является причиной развития БА. Кроме того, общая частота сенсibilизации к аллергенам лишь плесневых грибов у детей и взрослых с БА колеблется от 5 до 60%, а у 28% взрослых больных БА из мокроты были выделены грибы рода *Candida* [Позднякова, Батурин, с. 235-236].

Исследование выявляемости пыльцевых аллергенов деревьев и кустарников у мальчиков и девочек показало что, наибольшую распространённость имеет пыльца зёрен берёзы. Этот аллерген практически в равной степени выявлен среди мальчиков 7-12 лет и девочек 8-11 лет. Так же, среди мальчиков 7-12 лет широко распространены такие аллергены как пыльца Ольхи и Яблони [Приложение 7, рис. 5]. А исследование выявляемости пыльцевых аллергенов трав и злаков среди мальчиков и девочек показало, что у них широко распространены такие аллергены как: пыльца цветков Тимофеевки луговой, Одуванчика и Полыни. Эти аллергены наиболее чаще выявлялись среди мальчиков 7-12 лет. Так же пыльца цветков Тимофеевки луговой имеет наибольшую выявляемость среди мальчиков 13-16 лет [Приложение 7, рис. 6].

Распространенность пыльцевой аллергии зависит от природно-климатических, экологических и этнографических особенностей. Выделяют три основных периода пыления растений, связанных с одной из трех групп аллергенных растений: древесные, злаковые и разнотравье. В

нашем регионе весенний период обострения поллиноза (пыльцевой аллергии) (апрель—май) связан с пылением деревьев: березы, ольхи, орешника, дуба, клена, ясеня и других растений. Пыльца хвойных деревьев (ель, сосна), которые пылят с середины мая до середины июня, причиной поллиноза и обострения БА бывает редко. Летний подъем заболеваемости (июнь—июль) вызывает цветение злаковых трав.

Наибольшей аллергенной активностью обладают дикорастущие злаки: тимофеевка, овсяница луговая, пырей, мятлик луговой, костер, лисохвост, райграсс, меньшей — культивируемые злаки (рожь, кукуруза и другие). Летне-осенний пик обострения связан с бурным пылением сорных трав (сложноцветных и маревых): полыни, лебеды, подсолнечника, чернобыльника, а в южных регионах — амброзии, конопли, циклахены. В зависимости от региона ведущая роль в этиологии поллиноза и БА принадлежит разным группам пыльцевых аллергенов.

Установлено, что в центральной полосе России чаще заболевание связано с сенсibilизацией к пыльце злаковых трав, деревьев, сорных трав. На юге России основные аллергены: амброзия, полынь, подсолнечник, кукуруза. В Сибири в спектре сенсibilизации преобладает пыльца деревьев и злаков. У части пациентов отмечается аллергия к какому-то одному аллергену (моносенсibilизация). Однако в большинстве случаев выявляется сенсibilизация к нескольким аллергенам одной группы или разным группам аллергенов. У таких больных клинические симптомы присутствуют весь пыльцевой сезон. Интенсивность клинических проявлений связана с концентрацией пыльцы растений в воздухе. Для каждого региона характерен свой график пыления растений. Для появления клинической симптоматики достаточно содержания 20 пыльцевых зерен в 1 кубический метр воздуха. Пациенты с высокой степенью сенсibilизации реагируют и на меньшее содержание пыльцы [Глобальная стратегия..., 2011. с. 30-32], [Передкова, с. 351-361].

Этой патологией чаще болеют мальчики младшей возрастной группы, а в старшей - распространенность ее не зависит от пола. Данные, полученные в результате проведенного нами исследования, не противоречат исследованиям, проведенным другими авторами, которые также установили, что бронхиальная астма среди мальчиков встречается чаще до пубертатного возраста, но после периода полового созревания различия в частоте заболевания у мальчиков и девочек уже не столь существенные. Многие авторы связывают эту закономерность с анатомо-физиологическими особенностями органов дыхания у детей. Также имеются данные, что дебют БА в раннем детстве чаще отмечается у мальчиков, но в более старшем возрасте гормональный фон, характерный для женского организма, оказывает несомненное воздействие на выраженность воспалительного процесса в дыхательных путях, повышая риск развития БА. Мальчики, рожденные преждевременно, имеют больший риск заболеть БА, чем девочки. Однако половые различия как причина различного возраста дебюта БА до конца не изучены. Более того, было показано, что стрессовые ситуации, которые переносит мать в период беременности, в большей степени влияют на состояние здоровья мальчиков, чем девочек [Global Initiative..., с. 344-410].

Ученными из Американской академии аллергологии, астмы и иммунологии было проведено проспективное исследование с участием 736 детей, больных бронхиальной астмой. В ходе работы проводилась оценка психоэмоционального статуса матерей во время беременности, а также рассматривались особенности влияния уровня стресса на плод в зависимости от пола. Результаты были получены следующие: оказалось что мальчики, рожденные от женщин с высоким пренатальным стрессом особенно на 19-21 неделе гестации были более уязвимы и чаще страдали бронхиальной астмой [Lee, с. 142-148].

Более того в последнее время появились предположения о влиянии на развитие заболевания путей родоразрешения. За последние два

десятилетия в западных промышленно развитых странах распространенность БА растет параллельно с увеличением частоты операции кесарева сечения. Имеется два возможных объяснения этой корреляции. В отличие от родов через естественные родовые пути при кесаревом сечении новорожденный не проходит через родовые пути матери и не встречается с микрофлорой влагалища, в результате стерильный кишечник новорожденного не стимулирует созревание иммунной системы. Другая возможная причина состоит в том, что у новорожденных, родившихся путем кесарева сечения, может развиваться транзиторное тахипноэ. Оба этих фактора предрасполагают к повышенному риску развития БА в раннем детстве [Мис, с. 1275-1289].

Развитие и формирование иммунной системы ребенка может зависеть как от особенностей перинатального периода, так и от особенностей питания в раннем постнатальном периоде. Вскармливание новорожденного является одним из основных факторов, влияющих на его последующее здоровье, психомоторное развитие и интеллектуальный потенциал. Наряду с результатами крупномасштабных исследований последнего времени, подтверждающих профилактическую роль грудного вскармливания в развитии как атопический дерматит, так и бронхиальная астма у детей раннего возраста, существуют данные об увеличении риска развития этих заболеваний у детей, получающих грудное молоко. Противоречивость данных о протективной роли грудного вскармливания в развитии аллергических заболеваний у ребенка может быть объяснена разнообразием биохимического и иммунологического состава молока матери. Несмотря на противоречивость представленных данных, в настоящее время длительность грудного вскармливания не менее 4–6 мес остается одной из ключевых рекомендаций в профилактике аллергических заболеваний у детей [WAO..., с. 128-131].

Таким образом, на развитие аллергической патологии, в том числе бронхиальной астмы, помимо наследственной предрасположенности

влияет целый ряд факторов, включая половые и возрастные физиологические особенности, перинатальные особенности, уровень стресса, родоразрешение.

Так же нами была исследована распространённость коэффициента позитивности специфических антител на различные аллергены, выявленные нами у детей с бронхиальной астмой. В данном случае, антитела – это белки, которые иммунная система ребёнка вырабатывает в ответ на проникновение аллергена. Общий Ig E – класс иммуноглобулинов, обнаруживаемый в норме в незначительных количествах. Референтные значения [Приложение 4, табл. 16]. В свою очередь, в лабораторной диагностике аллергенспецифический Ig E – служит маркером проникновения аллергена в организм. Но его обнаружение к какому либо аллергену не доказывает, что именно этот аллерген ответственен за клиническую симптоматику. Окончательное заключение и интерпретация лабораторных данных делается после сопоставления с клинической картиной и данными развёрнутого аллергического анамнеза. Тем не менее, в лабораторной диагностике тестирование аллергоспецифических антител определяет не только показатель в МЕ/мл. Эта единица измерения выражается так же в коэффициенте позитивности. Он в свою очередь обозначается условными классами. Референтные значения которого представлены в Приложении [Приложение 4, табл. 15]. Коэффициент позитивности – это единица измерения, указывающая уровень антител, выработанных иммунной системой против конкретного аллергена. 6 классов, принятых в лабораторной диагностике алергопони обозначают степень активности антител к аллергену (низкая, средняя, высокая, очень высокая). Следовательно, чем выше класс тем выше число антигенов аллергена попавшего в организм.

Исследование распространённости коэффициента позитивности специфических антител к различным аллергенам, показало, что

активность к домашним (пылевым) и эпидермальным аллергенам показывает в лабораторной диагностике преимущественно 1, 3 и 4 класс (низкая, высокая и очень высокая активность) [Приложение 8, рис. 7, 8]. Из анамнеза детей, показатели которых мы исследовали, было выяснено, что контакт с пылевыми аллергенами возникал у детей, живущих в неблагоприятной среде: семьи с низкой социальной ответственностью, отсутствие проведения влажной уборки на надлежащем уровне, антисанитария, низкий уровень гигиены постельного белья. Так же пылевые аллергены были выявлены у детей, в жилом помещении которых, из анамнеза, было большое количество предметов, на которые оседает пыль или которые сами являются её источником: ковры, мягкие игрушки, гобелены, макраме. Такие условия окружающей среды в жилом помещении значительно увеличивают риск возникновения и распространения таких аллергенов как: клещ домашней пыли, библиотечная пыль, эпителий тараканов. [Экология жилища..., с. 41-67]. Следует предположить, что концентрация аллергена в условиях проживания а так же частота и длительность контакта с аллергеном определяет коэффициент позитивности антител.

Так же, из анамнеза детей было выяснено, что контакт с эпидермальными аллергенами возникал, у детей пребывающих в постоянном или частом контакте с животными. Наиболее распространённые животные, живущие в одном помещении с детьми это кошки и собаки, это объясняет распространённость эпителия и перхоти собак и кошек среди эпидермальных аллергенов. Так же, нами были выявлены с меньшей частотой встречаемости по сравнению с эпителием собак и кошек, такие аллергены как эпителий лошади и кролика. А так же у некоторых детей выявлены аллергены перьев гуся, голубя и декоративных птиц.

Из анамнеза обследованных детей выяснено, что аллергены эпителия лошади были выявлены у детей, проживающих в частных домах с

фермерским хозяйством, а так же где наличие фермерского хозяйства было ранне. Аллергены гусиного пера, выявлены у детей, спящих на подушках, в составе наполнителя которых имеется гусиное перо домашней (не фабричной обработки). Аллергены эпителия морской свинки и хомяка выявлены у детей, в анамнезе которых было указано наличие этих животных в качестве домашнего питомца. Следует предположить, что частота и длительность контакта с животным определяет коэффициент позитивности антител к аллергенам эпителия животных.

Аллергия к домашним животным — актуальная проблема современной аллергологии и клинической иммунологии: ежегодно зарубежные научные журналы публикуют статьи, посвященные диагностике, лечению и профилактике этого феномена у больных аллергическими заболеваниями и в частности, бронхиальной астмы с преобладанием аллергического фактора. Ученые объясняют увеличение распространенности аллергии к домашним животным тремя основными причинами: значительным ростом семей, имеющих дома животных (в Европе и США таковых 30–80%); тесным контактом человека с сельским/агропромышленным хозяйством и его профессиональной деятельностью. Немаловажное значение имеет также существенный рост численности грызунов повсеместно [Мачарадзе, 2007. с. 187-190].

В России целенаправленные научные исследования аллергии к домашним животным не проводились, лишь статья Гусаревой Е. С. и соавт (2013 г.) получила широкую огласку в зарубежной литературе [Gusareva, с. 509-510]. Авторы первыми сообщили в международном научном журнале данные об аллергической сенсibilизации у больных бронхиальной астмой (БА), проживающих в Сибири (Томск и Тюмень): оказалось, что большинство из них — 57,3% — имели сенсibilизацию к аллергену кошки; другими важными аллергенами были клещи домашней пыли и аллергены собаки (30%). В недавнем совместном исследовании

финских и российских ученых установлено, что в России (г. Светогорск) риск развития атопической БА у школьников в возрасте 7–16 лет был достоверно связан с наличием дома кошек и контактом с ними в постнатальном и раннем возрасте, тогда как в Финляндии (г. Иматра) дети чаще контактировали с собакой и в развитии БА этот фактор носил превентивный характер [Hugg, с. 7-28]. Тем не менее, по заключению исследователей, постоянная экспозиция аллергенов домашних животных уже с раннего возраста повышает риск возникновения БА [Мачарадзе, с. 187-190].

Ученые обращают внимание на необходимость правильного методологического подхода в изучении таких аспектов аллергии к домашним животным, как влияние уровня и длительности экспозиции аллергенов животных (в том числе *in utero*) на здоровье человека/исход заболевания, наследственную предрасположенность. Не менее важен вопрос о соотношении экспозиции аллергенов животных и развитии специфической сенсибилизации; следует также учитывать уровень аллергенов в общественных местах и домах, где нет, например, кошек, но может находиться достаточное количество их аллергенных протеинов, способных вызвать клинические симптомы у сенсибилизированных лиц. Наконец, вопросы выявления и подтверждения аллергии к домашним животным требуют уточнений. Ведь известно, что диагноз любого аллергического заболевания высоковероятен при доказанной связи анамнеза, наличия симптомов, когда имеет место экспозиция аллергенов, и положительных аллергопроб (*in vivo* и/или *in vitro*) [Мачарадзе, с. 187-190].

Самыми мощными аллергенами являются аллергены кошек. На сегодняшний день описано более 12 аллергенов кошек. Так называемый большой аллерген — белок Fel d 1 м — обнаружен на шкуре и эпителии кожи, а также в секрете сальных желез, моче, но не в слюне кошек. Более 80% больных с аллергией на кошек имеют IgE-антитела именно к этому

гликопротеину. Благодаря маленьким размерам частиц (3–4 микрона), Fel d 1 легко переносится по воздуху и при попадании в дыхательные пути вызывает появление кашля/сухих хрипов у сенсibilизированных лиц. У котиков содержание Fel d 1 выше, чем у кошек или кастрированных котиков. Около 25% людей с аллергией на кошек чувствительны также к альбумину кошек — Fel d 2, который содержится в их сыворотке, перхоти и слюне; 12% — сенсibilизированы к моче.

У людей с IgE-сенсibilизацией к Fel d 1 встречается перекрестная аллергия на другие виды животных (сибирский тигр, лев, ягуар, леопард), а также собаку и лошадь. Описан синдром «кошка–свинина», возможно, опосредованный перекрестной реакцией между сывороточными альбуминами этих животных. Известны также случаи анафилаксии, индуцированной физической нагрузкой после приема свинины или говядины.

Основные аллергены собак — Can f 1 и Can f 2 — выделены из собачьей перхоти и шерсти. Перхоть животных — это не только шерсть, но и сложный комплекс других аллергенов. Так, для диагностики аллергии к собаке важно определить три аллергена: перхоть, эпителий и сывороточный альбумин [Hugg, с. 7-28].

Коэффициент позитивности к грибковым аллергенам проявляется в самой разной степени [Приложение 8, рис. 9]. Из анамнеза детей, показатели которых мы исследовали, было выяснено что, контакт с грибковыми аллергенами возникал у детей, живущих в неблагоприятных условиях: частные дома, бараки и пансионаты с сырыми стенами, давно не ремонтируемые помещения, повышенная влажность почвы вблизи жилого помещения, наличие плесени в подвальных помещениях и в пространстве стен дома (квартиры). Повышенная влажность — наиболее благоприятная среда для жизнедеятельности плесневых грибов. Споры плесневых грибов выбрасываются в воздух на достаточно большое расстояние, попадая на слизистые дыхательных путей организма при вдохе [Экология

жилища..., с. 41-67]. Следует предположить, что частота и длительность контакта с аллергеном определяет коэффициент позитивности антител.

Коэффициент позитивности к пыльцевым аллергенам так же проявляется в разной степени. Но, стоит отметить, что активность антител к аллергенам пыльцы Берёзы имел преимущественно 4 класс (очень высокий) [Приложение 8, рис. 10, 11].

Аллергены, находящиеся в пыльцевых зёрнах берёзы, являются одними из наиболее активных в составе пыльцевого спектра деревьев. Среди произрастающих в мире около 120 видов берез (род *Betula* L.) наиболее известна береза повислая - *Betula pendula* Roth., семейства Березовые - *Betulaceae* L., (syn.: береза бородавчатая - *Betula verrucosa* Ehrh.) и в этом плане самой «аллергенной» оказалась пыльца берёзы «повислой». Представители рода *Betula* L. произрастают практически по всему миру, за исключением Африки и Австралии. [Plant allergens..., с. 3-4].

В нашем регионе Берёза «повислая» зацветает ранней весной (апрель-май), выбрасывая в атмосферный воздух огромные количества пыльцы. Так, она способна образовывать порядка 6 млн. зёрен пыльцы только из одного цветка [Ноздрин, с. 17-18].

Во всем мире отмечается быстрый рост аллергических заболеваний. У значительного количества населения развитых стран (более 20%) выявлены аллергические реакции I типа: риниты, конъюнктивиты, бронхиальная астма. Пыльца березы, наряду с пыльцой других родственных растений семейств *Betulaceae* и *Fagaceae*, является одной из причин сезонных аллергических реакций I типа. Bet v 1, главный белок пыльцы березы, ответственен за выработку специфического IgE у более чем 95% пациентов, страдающих от аллергии на пыльцу березы [Главный аллерген..., с. 13-23].

Так же, нами была проведена оценка общей распространённости четырёх основных групп аллергенов, вызывающих возникновение и

развитие БА среди мальчиков и девочек трёх возрастных групп [Приложение 9, рис. 12-15]. Исследование показало, что эпидермальные аллергены были распространены среди всех детей, в особенности среди детей второго детства (мальчики 7-12 лет и девочки 8-11 лет). Пылевые и пыльцевые аллергены, в меньшей степени чем эпидермальные, но так же распространены среди детей второго детства. Грибковые аллергены среди обследованных показали меньшую распространённость. По общей оценке показателей аллергопанелей детей с бронхиальной астмой наибольшее число заболевших было среди мальчиков.

Анализируя вышеуказанные графики распространённости бронхиальной астмы с преобладанием аллергического компонента среди мальчиков и девочек разных возрастных групп [Приложение 7, рис. 2-6], [Приложение 8, рис. 12-15], можно сказать что, согласно нашему исследованию и работам ряда других исследователей, установлена распространённость БА зависит от пола и возраста детей [Global Initiative..., с. 1100-1105].

Классическим и давно используемым в клинической практике методом оценки функции внешнего дыхания является спирометрия. Результаты нашего исследования показали, что во время обращения к аллергологу только у 2-х человек из обследуемой группы детей (из 77 человек) наблюдалась умеренная обструкция. У 9 человек наблюдалась лёгкая обструкция. У остальных 64 человек показатели спирометрии были в норме. [Приложение 8, рис. 2]. Обструктивный тип внешнего дыхания обусловлен перекрытием воздухоносных путей на любом уровне. Характеризуется снижением ОФВ₁ и индекса Тиффно. Встречается чаще всего при бронхитах, ХОБЛ и бронхиальной астме.

Так же исследование показало, что в отличие от FENO спирометрия не даёт оценку интенсивности аллергического компонента в слизистых дыхательных путях.

У детей нами были исследованы показатели основных 5-ти параметров спирометрии (таблица 1-2), имеющие наибольшую диагностическую значимость при оценке функции внешнего дыхания: ЖЕЛ ($VC = \text{Vital Capacity}$) - жизненная ёмкость лёгких (объём воздуха, который выходит из лёгких при максимально глубоком выдохе после максимально глубокого вдоха); ОФВ1 ($FEV1 = \text{forced expiratory volume in 1 sec}$) - объём форсированного выдоха за 1 секунду - объём воздуха, выдохнутого в течение первой секунды форсированного выдоха; СОС25-75 ($MEF25-75$) - средняя объёмная скорость в интервале между 25% и 75% ФЖЕЛ; ПОС = ПОСвыд = ПСВ (пиковая скорость выдоха) ($PEF = \text{peak expiratory flow}$) - пиковая объёмная скорость выдоха; ИТ = $ОФВ1/ЖЕЛ$ ($FEV1/VC = \text{Index Tiffeneau}$) - индекс Тиффно.

Жизненная ёмкость лёгких - тот объём газов, который могут вместить в себя лёгкие при максимальном наполнении. Как правило, средний показатель ЖЕЛ около 3,5 л, но он может значительно отличаться у спортсменов, стариков и подростков. Нормальным считается уменьшение ЖЕЛ не более чем на 20% от должествующей. Объёма форсированного выдоха за 1 секунду показывает величину выдоха, совершаемого пациентом за первую секунду с максимальной скоростью. Нормой считают уменьшение показателя не более, чем на 25%, должествующая величина рассчитывается в процентах от ЖЕЛ, так же измеряется в литрах на секунду. Является отношением ОФВ1 к ЖЕЛ. В норме индекс равен 0,7 или более. Это наиболее информативные показатели спирометрии, которые позволяют определить основные виды патологии дыхательную систему. В зависимости от поставленных задач количество показателей может быть увеличено. В данном случае, у детей с бронхиальной астмой так же величины СОС и ПОС имеют диагностическую значимость.

Исследование показало, что все показатели оценки внешнего дыхания достоверно различимы среди мальчиков разных возрастных

групп (***) - $P < 0,001$). Чем старше ребёнок тем выше показатели объёмов и скоростей дыхания. С точки зрения возрастной физиологии это является нормальным. Ведь, чем старше ребёнок, чем выше его рост, тем больше объём грудной клетки, вместительная ёмкость лёгких и сильнее мышцы диафрагмы. Так же, с началом полового созревания у мальчиков отмечается значительное увеличение прироста линейных размеров тела и его массы – происходит так называемый пубертатный скачок роста. У мальчиков период ускоренного роста начинается на 1-2 года позже, в 15-16 лет темпы роста достигают максимума (увеличение роста может достигать до 8-9 см в год), и замедляются к 18-19 [Безруких, с. 202-203]. У девочек же, ситуация немного иная. Объёмные показатели достоверно различимы, у старших девочек они выше (** - $P < 0,01$; *** - $P < 0,001$), что так же объяснимо с точки зрения возрастной физиологии. Среди скоростных показателей спирометрии есть достоверное различие только в процентном измерении в пиковой скорости выдоха между группой 8-11 и 12-15 лет, у старших девочек они так же выше (* - $P < 0,5$; ** - $P < 0,01$). В абсолютных скоростных измерениях различия не отмечаются. У девочек рывок роста начинается в среднем с 10,5 лет, наиболее значительно рост увеличивается в период между 11 и 12 годами – прирост длины тела может достигать 8-10 см в год. К 13-13,5 годам темпы увеличения роста снижаются, продолжают изменения в соотношении частей тела [Безруких, с. 202-203]. В процессе роста ребенка регуляция дыхания совершенствуется благодаря развитию периферических рецепторов и центра пневмотаксиса в варолиевом мосту. Появляется способность к произвольному управлению дыханием, условно-рефлекторное повышение легочной вентиляции перед физическими нагрузками. Однако у детей в 7–8 лет и даже 12–14 лет физические нагрузки должны сочетаться с отдыхом и только к 17–18 годам подростки способны к длительной мышечной работе [Безруких, с. 209].

Оценка всех представленных параметров спирометрии у детей показала, что параметры ЖЕЛ между мальчиками и девочками достоверно различимы. Жизненная ёмкость лёгких в объёмных значениях у девочек меньше чем у мальчиков той же возрастной группы ($\Delta\Delta$ - $P < 0,01$; $\Delta\Delta\Delta$ - $P < 0,001$). С точки зрения половых физиологических особенностей это является нормальным. Параметры ОФВ1 достоверно различимы между мальчиками и девочками второго детства и пубертатного возраста. У мальчиков показатели выше ($\Delta\Delta\Delta$ - $P < 0,001$). Между юношами и девушками различий в параметрах ОФВ1 нет. Индекс Тиффно имеет достоверные различия между мальчиками и девочками второго детства. Показатели мальчиков выше ($\Delta\Delta\Delta$ - $P < 0,001$). Измеренные параметры СОС имеют достоверные различия между мальчиками второго детства и пубертатного возраста. У вторых они выше (***) - $P < 0,001$). Измеренные параметры ПОС имеют достоверные различия между мальчиками и девочками пубертатного возраста. Показатели параметров выше у мальчиков ($\Delta\Delta\Delta$ - $P < 0,001$). Процентные параметры достоверных различий не имеют.

По мере развития межреберных мышц и роста ребенка грудная клетка опускается вниз, ребра принимают косое положение - дыхание ребенка становится грудобрюшным с преобладанием диафрагмального. в 7-8 лет выявляются половые отличия в типе дыхания. У мальчиков преобладает брюшной тип, а у девочек - грудной. Заканчивается половая дифференцировка к 14-17 годам. Типы дыхания у юношей и девушек могут меняться в зависимости от занятия спортом, трудовой деятельности. Возрастные особенности строения грудной клетки и мышц обуславливают особенности глубины и частоты дыхания в детском возрасте. В спокойном состоянии взрослый человек делает 16-20 дыхательных движений в минуту, за один вдох вдыхается 500 мл. воздуха. Объем воздуха характеризует глубину дыхания [Дробинская, с. 327].

Оценка измеренных и должных параметров спирометрии у всех детей показала, что значения ЖЕЛ достоверно различимы в группе мальчиков 7-12 лет. Показатели ЖЕЛ в этой группе выше должных величин ($\square\square\square - P < 0,001$). При обычном дыхании человек использует малую часть ДО, но при физических нагрузках после обычного вдоха человек может продолжать вдох – начинает пользоваться дополнительным (резервным) объёмом вдоха, то есть дыхание становится более глубоким. С учётом физиологических особенностей, умеренное повышение ЖЕЛ считается нормальным, в виду того что сама по себе процедура проведения спирометрии для ребёнка младшего школьного возраста уже является физической нагрузкой.

Показатели ОФВ1 достоверно ниже в группе мальков 13-16 лет и юношей 16-20 лет ($\square\square\square - P < 0,001$), и достоверно выше в группе девочек 8-11 лет ($\square\square - P < 0,01$). Это свидетельствует о нарушении бронхиальной проходимости у мальчиков. Параметр ОФВ1 отражает изменения проходимости трахеи и бронхов. Когда мы выдыхаем, воздух выходит, давление воздуха внутри грудной клетки уменьшается, а сопротивление стенок бронхов потоку воздуха увеличивается. Поэтому, при форсированном выдохе человек может, напрягая мышцы, с большой скоростью выдохнуть не весь объём воздуха (не всю ЖЕЛ), а лишь некоторую часть в начале выдоха, в то время как остальная часть ЖЕЛ выдыхается медленно и только после значительного напряжения мышц. Если нарушена проходимость бронхиального дерева, сопротивление бронхов потоку воздуха начинается уже в самом начале форсированного выдоха и ещё больше возрастает в конце выдоха. Таким образом, снижение показателей ОФВ1 указывает на изменение бронхиальной проходимости (толщины просвета и эластичности бронхов). Чем больше нарушена бронхиальная проходимость, тем больше снижается показатель ОФВ1 [Ципленкова, с. 25-27].

Измеренные показатели индекса Тиффно у всех групп детей были достоверно ниже по сравнению с должными величинами ($\square\square\square - P < 0,001$). При измерении ИТ для оценки вида обструкции применяют пробу с бронхолитиком. Если после пробы показатели возрастают (положительная проба), то причиной уменьшения ОФВ₁ считают, в основном, бронхоспазм. Если проба с бронхолитиком отрицательная, то вероятнее всего в патогенезе преобладают другие механизмы обструкции. Важно, что нормальные значения ИТ ещё не говорят об отсутствии патологического процесса [Ципленкова, с. 25-27].

Измеренные показатели ПОС были достоверно ниже у всех мальчиков ($\square\square\square - P < 0,001$) по сравнению с должными показателями. А также, достоверно ниже, но с наименьшей разницей у девочек 12-15 и девушек 16-20 лет ($\square - P < 0,5$).

Это может свидетельствовать о том, что у данных детей ослаблена дыхательная мускулатура. Пиковая экспираторная объёмная скорость – максимальный показатель скорости потока при выполнении форсированного выдоха. Он характеризует силу дыхательных мышц и калибр «главных» бронхов. ПОС в большей степени, чем другие показатели зависит от усилия пациента.

Как видно из таблица 1 и 2, измеренные показатели СОС были достоверно ниже у мальчиков 13-16 лет, у юношей 16-20 лет и у девочек 12-15 лет ($\square\square - P < 0,01$; $\square\square\square - P < 0,001$) по сравнению с должными величинами. Это может свидетельствовать о наличие скрытой бронхообструкции у данных групп детей. Средняя объёмная скорость в средней части форсированного экспираторного маневра между 25% и 75% форсированного выдоха - этот показатель более чувствителен чем ОФВ₁ при диагностике ранних стадий бронхиальной обструкции, однако он имеет более широкий диапазон нормальных величин.

Нами были исследованы показатели некоторых маркеров аллергии, а так же показатели лейкограмм у детей больных бронхиальной астмой с преобладанием аллергического фактора в анамнезе (таблица 3, 4).

Выявлено, что у всех детей показатели лейкоцитарной формулы, кроме эозинофилов, были в пределах нормы. Количество эозинофилов у всех групп детей выше нормальных значений. Так же, в результате нашего исследования, выявлена прямая диагностическая связь между показателями концентрации эозинофилов в общем анализе крови, концентрацией эозинофильного катионного белка и уровнем оксида азота в выдыхаемом воздухе. У всех детей прослеживается повышение показателей при наличии аллергического фактора.

Особенно выражена роль ECP в диагностике такого хронического заболевания, как бронхиальная астма. Концентрация ECP в плазме крови значительно возрастает при развитии аллергического ответа на попадание в организм аллергена. Поэтому данный белок рассматривается как маркер обострения аллергических заболеваний и может быть использован для оценки активности их обострения, а также для контроля за их лечением.

Кроме того, ECP обладает иммуномодулирующими свойствами, так как воздействует на лимфоциты и стимулирует иммунный ответ Th2-типа. А значит, увеличение его концентрации в организме будет сопровождаться так же повышением общего иммуноглобулина E и специфических антител.

Так же показатель уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO), имеет не маловажное значение для диагностики эозинофильного воспаления в дыхательных путях при бронхиальной астме. Результаты исследований показали прямую взаимосвязь между повышением показателей эозинофилов в крови, ECP и оксидом азота. Отсюда можно сделать вывод, что, при необходимости FeNO можно использовать для объективного подтверждения диагноза БА. К тому же, по сравнению с общими клиническими и биохимическими исследованиями крови в лабораторных условиях, результаты показателя оксида азота можно получить в гораздо меньшие сроки, а исследование провести непосредственно на приёме у врача.

В настоящее время, в городе Тюмени такое исследование как выявление уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе, ещё сравнительно новое и применяется не во всех лечебно-диагностических учреждениях, где это необходимо. В центре аллергии и астмы «Парацельс» такое исследование проводят с 2018 года. По данным, нашего исследования, можно сказать, что это исследование имеет перспективы, так как показывает высокое диагностическое значение в диагностике бронхиальной астмы с преобладанием аллергического компонента и простоту проведения самого исследования.

Преимуществами оценки FeNO являются не инвазивный характер метода, простота повторных измерений и относительно легкое использование у больных с тяжелой бронхиальной обструкцией, которая ограничивает применение многих других методик. Предоставляя информацию о воспалении в дыхательных путях, FeNO расценивается как дополнение к традиционным методам клинической диагностики (анамнез, врачебный осмотр, исследование легочной функции).

Так же нами было выявлено, что у мальчиков 7-12 лет и девочек 8-11 показатель общего Ig E превышает нормативные значения, а у более старших детей этот показатель остаётся в пределах нормы. Это объясняется тем, что среди детей младших возрастных групп, как это было показано выше, уровень алергизации выше, чем у старших детей. Так же это связано с особенностями формирования иммунной системы ребёнка в разные возрастные периоды. Для понимания функциональных возможностей иммунитета растущего организма важно знать физиологию его становления, которая характеризуется наличием пяти критических периодов развития. Первый критический период приходится на возраст до 28 дней жизни, второй – до 4–6 мес., третий – до 2 лет, четвертый – до 4–6 лет, пятый – до 12–15 лет [Таточенко, с. 128].

Как мы видим, группы детей старше 12-ти лет, показатели которых мы исследовали, имеют параметры общего иммуноглобулина, не превышающие нормы.

Пятый критический период происходит на фоне бурной гормональной перестройки (приходится на 12–13 лет у девочек и 14–15 лет – у мальчиков). На

фоне повышения секреции половых стероидов уменьшается объем лимфоидных органов. Секреция половых гормонов ведет к подавлению клеточного звена иммунитета. Содержание Ig в крови снижается. Окончательно формируются сильный и слабый типы иммунного ответа. Нарастает воздействие экзогенных факторов на иммунную систему. Повышается чувствительность к микобактериям. После некоторого спада отмечается подъем частоты хронических воспалительных, а также аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваний. Тяжесть атопических болезней (бронхиальная астма и др.) у многих детей временно ослабевает, но они могут рецидивировать в молодом возрасте [Русский медицинский..., с. 1564].

Так же, результаты исследования (таблица 3) показали, что разница между концентрацией эозинофилов между мальчиками и девочками второго детства и между мальчиками и девочками пубертатного возраста статистически достоверна. У мальчиков показатели выше (*- $P < 0,5$). Между юношами и девушками статистических различий нет. Имеется прямая связь между уровнем эозинофилии и тяжестью БА. Содержание эозинофилов в мокроте коррелирует с бронхиальной гиперреактивностью и выраженностью бронхиальной обструкции, а увеличение числа эозинофилов может рассматриваться в качестве предиктора ее обострений. Это может говорить о том что у мальчиков второго детства и пубертатного периода отмечается более тяжёлый характер течения заболевания чем у девочек. Из анамнезов детей, документально отмечено, что мальчики этих возрастных групп имели отягощённую наследственность со стороны матери. У юношей из анамнеза отмечалось более лёгкое течение заболевания. Так же, отмечается статистическая разница в концентрации эозинофилов между девочками разных возрастов. У девушек 16-20 лет показатели выше (Δ - $P < 0,5$). Это можно объяснить активными гормональными процессами у девушек в этом возрасте и завершение формирования иммунной системы, в связи с чем у старших девушек более сильный иммунный ответ на аллергическое воспаление.

Оценка показателей уровня эозинофильного катионного протеина показала, что разница статистически достоверна между юношами и девушками 16-20 лет. У девушек показатели выше (*- $P < 0,5$).

Это можно объяснить тем, что физиологически девушки раньше взрослеют и с наступлением активного процесса формирования гормональной системы так же иммунная система организма более чувствительна в ответ на аллергические воспаления. Отмечается так же достоверная разница в показателях ЕСР между девочками разных возрастов. У девочек 8-11 лет уровень показателей выше (Δ - $P < 0,5$). Из анамнеза обследованных доментально известно, что у девочек этой возрастной группы отмечался более высокий уровень аллергизации, о чём так же свидетельствует динамика аллергопонецелей в представленных графиках. Эозинофильный катионовый протеин как один из наиболее специфических маркеров аллергии, свидетельствует о том что, чем выше его концентрация тем выше степень аллергизации. Это подтверждает второй по степени значимости маркер аллергии - оксид азота в выдыхаемом воздухе. У девочек группы 8-11 лет показатели самые высокие. Разница статистически достоверна с группой мальчиков того же возраста (***) - $P < 0,001$). И между девочками разных возрастных групп (Δ - $P < 0,5$; $\Delta\Delta$ - $P < 0,01$; $\Delta\Delta\Delta$ - $P < 0,001$).

Анализируя дальнейшие результаты исследования (таблица 4) мы установили, что чем старше ребёнок тем выше сила взаимосвязи между исследуемыми маркерами аллергии и у мальчиков и у девочек. Значительную роль в клеточном метаболизме играют активные формы кислорода и активные формы азота. Активные формы азота представляют собой продукты метаболизма оксида азота. С возрастом его участие в клеточном метаболизме возрастает, так же как и возрастает формирование иммунного ответа на аллергические факторы воспаления.

Установлено, что различные маркеры аллергической астмы дополняют друг друга, так как дают адекватную оценку воспалительных изменений в различных отделах респираторного тракта. Найдена взаимосвязь между клеточным составом и содержанием оксида азота в выдыхаемом воздухе, что

свидетельствует об их взаимном участии в воспалении дыхательных путей. Наличие в клетках и крови маркеров воспаления повышает содержание оксида азота в выдыхаемом воздухе. Опираясь на физиологию формирования иммунной системы, можно предположить что с возрастом сила взаимосвязи показателей аллергических воспалений становится сильнее, так как сформировавшийся организм даёт более устойчивую реакцию и иммунный ответ [Русский медицинский., с. 116-117].

Подводя итог всех результатов нашего исследования, можно сказать, что на развитие аллергической патологии, в том числе бронхиальной астмы, помимо наследственной предрасположенности влияет целый ряд факторов, включая пол, возраст, перинатальные особенности, уровень стресса, родоразрешение. Проведение профилактических мероприятий по предупреждению развития БА возможно только с помощью комплексных усилий специалистов разного профиля начиная с подготовки, внутриутробного периода развития плода и ведения беременности, а также родов и последующего развития ребенка. При ранней диагностике бронхиальной астмы и построению эффективной тактики лечения важно учитывать половозрастные особенности физиологии ребёнка, особенности формирования его иммунной системы, индивидуальные факторы окружающей среды. Так же, важно учитывать взаимосвязь лабораторных и функциональных показателей и проводить своевременный анамнез о рисках аллергизации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Анализ аллергопанелей выявил, что превалирующими аллергенами у обследованных явились клещи домашней пыли рода *D. Pteronyssinus* и *D. Farinea*, эпителий и перхоть кошек и собак, плесневые грибки *Penicillium notatum*, *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus fumigatus*. Из пыльцевых аллергенов значимыми явились: пыльца берёзы, ольхи, яблони, тимофеевки луговой, одуванчика и полыни. Кроме того, выявлено что наибольшей аллергизации вышеперечисленными аллергенами подвергались более юные пациенты, входящие в группу второго детства.

2. У пациентов, имеющих бронхиальную астму, коэффициент позитивности специфических антител к различным аллергенам имел следующие характеристики: к домашней пыли – 1-й и 4-й класс активности антител; к эпителию и перхоти кошек – 4-й класс; к грибковым аллергенам в целом – 1-й, 3-й и 4-й класс; к пыльцевым аллергенам коэффициент позитивности был следующим: к пыльце берёзы – 1-й и 4-й класс; к пыльце яблони – 1-й и 3-й класс; к пыльце тимофеевки луговой – 2-й и 4-й класс; к пыльце полыни – 2-й и 4-й класс, к пыльце одуванчика – 2-й класс активности.

3. Выявлено, что жизненная ёмкость лёгких у всех испытуемых значимо не отличалась от должных величин. Однако, достоверные различия были зарегистрированы по полу и возрасту. Так, жизненная ёмкость лёгких была достоверно выше у мальчиков и юношей 2-й и 3-й группы и у девочек и девушек 5-й и 6-й группы по сравнению с детьми второго детства. Так же, параметры жизненной ёмкости лёгких у девочек и девушек были достоверно ниже, нежели у их сверстников. Аналогичных характер изменений был отмечен при анализе объёма форсированного выдоха за 1 секунду.

4. Основные скоростные показатели форсированного выдоха - индекс Тиффно, пиковая экспираторная скорость выдоха и средняя объёмная скорость в средней части форсированного экспираторного маневра между 25% и 75% форсированного выдоха у всех обследованных лиц были ниже должных величин. Что

свидетельствует о наличии обструктивных процессов и слабости дыхательной мускулатуры у больных с бронхиальной астмой.

5. В целом, 20% пациентов с бронхиальной астмой имели лёгкую или умеренную обструкцию дыхательных путей.

6. Анализ некоторых маркеров аллергии, вызывающих бронхиальную астму, выявил, что количество эозинофилов в крови, концентрация эозинофильного катионного протеина, уровень азота в выдыхаемом воздухе и концентрация иммуноглобулина Е были значительно выше нормативных значений у всех обследованных лиц.

7. Кроме того, корреляционный анализ, оценивающий силу связи между маркерами аллергии, показал, что сила связи возрастает от средней (у детей второго детства) до очень сильной (у юношей и девушек), что мы связываем с возрастными физиологическими особенностями клеточного метаболизма и формирования иммунного ответа на аллергические факторы воспаления.