ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ГУРЬЕВА Лариса Львовна

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ КОНТРОЛЯ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

14.01.08 – педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор **Э.И. Эткина**

Уфа–2015

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ. 7
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ ФЕНОТИПИЧЕСКУЮ КАРТИНУ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ (обзор литературы) . . . 16
1.1. Бронхиальная астма как многофакторная патология. 17
1.1.1. Внутренние факторы риска развития бронхиальной астмы у детей. 17
1.1.2. Внешние факторы риска и провокации обострения бронхиальной астмы у детей. 23
1.2. Современный взгляд на роль дисплазии соединительной ткани в возникновении и прогрессировании бронхиальной астмы у детей. . . . 31
1.3. Структурно-функциональное состояние эндотелия и роль маркеров активации эндотелия (оксида азота и эндотелина-1) в генезе бронхиальной астмы в детском возрасте. 36
1.3.1. Место аллергического воспаления и дисфункции эндотелия в процессах ремоделирования дыхательных путей при бронхиальной астме 42
1.4. ЦитокиныIL-4, IL-10, INF-γ и TGF-β1 в формировании атопического воспаления при бронхиальной астме. 45
1.5. Коморбидность бронхиальной астмы с аллергическим ринитом в детском возрасте – роль в контроле симптомов заболевания. 48
1.6. Характеристика некоторых показателей гормонального гомеостаза у больных атопической бронхиальной астмой. 50
1.7. Основные принципы оценки контроля симптомов бронхиальной астмы у детей. 52
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. 56
2.1. Материалы исследования. 56
2.2. Методы исследования. 60
2.2.1. Общеклинические методы. 60

2.2.2. Определение степени дисплазии соединительной ткани. 61
2.2.3. Иммуноаллергологические методы. 63
2.2.4. Исследование гормонального профиля. 66
2.2.5. Инструментальные и другие методы исследования. 66
2.2.6. Молекулярно-генетические методы исследования. 66
2.2.7. Статистическая обработка результатов исследований. 69
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ (I И II ГРУППЫ) . . . 71
3.1. Клинико-анамнестическая характеристика больных атопической бронхиальной астмой без сопутствующих аллергических заболеваний 71
3.2. Сравнительная характеристика больных атопической бронхиальной астмой, коморбидной с аллергическим ринитом. 90
3.3. Сравнительная характеристика функции внешнего дыхания у детей, больных атопической бронхиальной астмой, без сопутствующих аллергических заболеваний и коморбидной с аллергическим ринитом 105
ГЛАВА 4. СОСТОЯНИЕ ЦИТОКИНОВОГО БАЛАНСА У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ФЕНОТИПАМИ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ. 110
4.1. Сывороточное содержание иммунорегуляторных цитокинов у больных бронхиальной астмой основных групп. 110
4.2 Анализ полиморфных вариантов генов IL4, IL10, TGFB1 у больных бронхиальной астмой. 122
ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АКТИВНОСТИ МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ. 129
ГЛАВА 6. ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНОГО ПРОФИЛЯ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ФЕНОТИПАМИ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ. 138

ГЛАВА 7. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ОСНОВНЫХ ГРУПП С РАЗНОЙ СТЕПЕНЬЮ КОНТРОЛЯ СИМПТОМОВ БОЛЕЗНИ. 144
7.1. Клинико-анамнестическая характеристика больных атопической бронхиальной астмой основных групп с разной степенью контроля симптомов болезни. 144
7.2. Сывороточное содержание иммунорегуляторных цитокинов и анализ полиморфных вариантов генов цитокинов IL4, IL10, TGF-β1 у больных бронхиальной астмой основных групп с разной степенью контроля симптомов болезни. 149
7.3. Особенности структурного и функционального состояний эндотелия у детей, больных бронхиальной астмой основных групп с разной степенью контроля симптомов болезни. 158
7.4. Гормонально-биохимические характеристики у детей, больных бронхиальной астмой основных групп с разной степенью контроля симптомов болезни. 165
ГЛАВА 8. МАТЕМАТИЧЕСКОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СТЕПЕНИ КОНТРОЛЯ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ С УЧЕТОМ ФЕНОТИПИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ БОЛЕЗНИ 173
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 179
ВЫВОДЫ 229
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 233
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 236
ПРИЛОЖЕНИЯ 298

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – атопический дерматит

АЗ – аллергические заболевания

АР – аллергический ринит

АСИТ – аллергенспецифическая иммунотерапия

БА – бронхиальная астма

БГР – бронхиальная гиперреактивность

БФВН– бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой

ГИП ЦНС – гипоксико-ишемическое поражение центральной нервной системы

ГКС – глюкокортикостероиды

ГМС – гипермобильность суставов

ДСТ – дисплазия соединительной ткани

ЖЕЛ – жизненная емкость легких

ЖКТ– желудочно-кишечный тракт

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

Ин-ГКС – интраназальные глюкокортикостероиды

К – конгломераты эндотелиоцитов

МФЗ – многофакторные заболевания

НДСТ – недифференцированная дисплазия соединительной ткани

ОД – органы дыхания

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

$ОФВ_1$ –объем форсированного выдоха в первую секунду

ПРЛ – пролактин

ПСВ – пиковая скорость выдоха

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РМ – ремоделирование

РСВ – респираторно-синцитиальный вирус

СВД – соматоформная вегетативная дисфункция

СДР – синдром дыхательных расстройств

СТ – соединительная ткань

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФГДС – фиброгастродуоденоскопия

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ХВУГП – хроническая внутриутробная гипоксия плода

Ц – цитокины

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

ЦМВИ – цитомегаловирусная инфекция

ЦЭК – циркулирующие эндотелиальные клетки

ЭД – эндотелиальная дисфункция

Э – эндотелий

ЭСТ – экспираторный стеноз трахеи

ЭТ – эндотелин

GINA – Global Initiative for Asthma

Ig – иммуноглобулин

IL – интерлейкин

ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) – Международное Исследование астмы и аллергии у детей

INF-γ –интерферон гамма

eNO – оксид азота в выдыхаемом воздухе

NOS – синтаза оксида азота

Th – Т–хелперы

TGF – трансформирующий фактор роста

T reg. – Т-регуляторные клетки

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Бронхиальная астма (БА) – глобальная медицинская и социальная проблема. В мире насчитывается 300 миллионов больных БА, из них около 7 миллионов – в Российской Федерации (GINA, 2010; Горячкина Л.А., 2010). В разных странах астмой страдает 5–10% детского населения (GINA, 2006), в Российской Федерации – от 5,6 до 12,1% (Намазова-Баранова Л.С., 2010; Чучалин А.Г., 2011; Белевский А.С., 2012).

В последние годы наблюдается новый виток увеличения распространенности БА, и на ближайшее время прогнозируется сохранение данной тенденции (Bousquet J., Khaltaev N., 2009; Anandan C. et al., 2010). Так, в России с 1997 по 2004 гг. число детей младшего и старшего возраста, страдающих БА, увеличилось в 1,5–2 раза (Калтыманова Е.А., Деев И.А., 2009; Баранов А.А., 2010; Геппе Н.А., 2010). Растет число детей с сочетанной патологией верхних и нижних дыхательных путей аллергической природы (Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия и профилактика», 2012).

Изучение различных аспектов заболевания показало многогранность и неоднозначность проблемы, что привело к введению понятия «контроль над заболеванием» (Цой А.Н., 2007). Ранее представленные аспекты заболевания (демографические, социальные, клинические, иммунологические и другие) оценивались с точки зрения тяжести БА (Розинова Н.Н., Мизерницкий Ю.Л., 2011). В настоящее время стало очевидным, что тяжесть течения сложно использовать в качестве основного классификационного критерия БА и прогностического критерия эффективности ее терапии (GINA, 2011). Большей прогностической ценностью обладает классификация астмы, основанная на определении степени контроля симптомов болезни (Chen H. et al., 2007; GINA, 2011).

После принятия в 2006 году новой редакции GINA понятие контроля является основополагающим в оценке качества и эффективности лечения больных БА.

Несмотря на значительные успехи в лечении БА у взрослых и детей, достигнутые в последнее десятилетие, контроль над заболеванием нельзя считать удовлетворительным (Demoly P. et al., 2010; Liu A.H. et al., 2010). Следует указать, что разработанные и используемые опросники для оценки контроля над симптомами БА, безусловно, носят субъективный характер. До настоящего времени отсутствуют надежные объективные характеристики полного контроля болезни, на которые могли бы опираться практические врачи при выборе дозы и продолжительности использования противовоспалительных препаратов. Кроме того, до сегодняшнего дня в детском возрасте не определены индивидуальные характеристики, влияющие на уровень контроля заболевания, что обусловлено гетерогенностью и клинической многоликостью БА (Bel E.H., 2004; Фомина Д.С., Горячкина Л.А., 2013).

Потребность в комплексной оценке различных факторов, участвующих в формировании клинических вариантов БА, способствовала развитию нового медицинского направления – фено- и эндотипирование заболевания (Wenzel S., 2013). Установление фенотипов БА становится все более и более актуальным, способствуя эффективному прогнозированию течения астмы и подверженности терапии (Wenzel S., 2012). Представлено большое число исследований, свидетельствующих о необходимости фенотипирования астмы для персонифицирования противовоспалительной терапии и достижения ее максимальной эффективности у больных с прогнозом хорошего контроля заболевания (Chung et al., 2011; Agache et al., 2012; Ненашева Н.М., 2013).

Таким образом, улучшение качества оказания медицинской помощи и качества жизни детей, больных БА, настоятельно требует разработки и использования в практической деятельности методов долговременного индивидуального прогнозирования, основанного на детальном изучении фенотипических особенностей больного ребенка (Шаймуратов Р.И., Визель А.А., 2012).

Цель исследования. Разработать критерии индивидуального прогноза контроля атопической бронхиальной астмы у детей на основе комплексной оценки клинико-анамнестических, иммунологических, биохимических и генетических составляющих различных фенотипических вариантов заболевания.

Задачи исследования:

1. Определить клинико-анамнестические факторы, модифицирующие симптомы и формирующие клинические фенотипы атопической бронхиальной астмы в детском возрасте.

2. Уточнить влияние изменений в цитокиновом профиле и функциональном состоянии основных клеточных субпопуляций (Th1-, Th2- Treg.-типов), участвующих в иммунном ответе на течение атопического воспаления и формирование фенотипических вариантов бронхиальной астмы у детей.

3. Установить роль полиморфных вариантов генов основных цитокинов, участвующих в аллергическом воспалении (интерлейкина-4 -590 C>T, интерлейкина-10 -627 C>A, трансформирующего фактора роста – B1 -509 C>T), в формировании фенотипов бронхиальной астмы у детей и определении индивидуального прогноза эффективности противовоспалительной терапии.

4. Установить значимость структурного и функционального состояний эндотелия для оценки интенсивности аллергического воспаления у детей с различными фенотипами бронхиальной астмы.

5. Сопоставить сывороточные уровни гормонов (кортизола, пролактина, гормонов щитовидной железы, половых гормонов) с клиническими и иммуногенетическими характеристиками детей с различными фенотипами атопической бронхиальной астмы, определяющих прогноз заболевания на фоне противовоспалительной терапии.

6. Дать комплексную (анамнестическую, клиническую, иммунологическую, генетическую и биохимическую) характеристику детей с различными

фенотипами бронхиальной астмы в зависимости от возраста дебюта и «стажа» болезни, а также сочетания с другими атопическими заболеваниями на примере аллергического ринита.

7. Установить значимость изучаемых анамнестических, клинических, иммунологических, генетических, биохимических показателей и параметров структурно-функционального состояния эндотелия в достижении контроля симптомов атопической бронхиальной астмы у детей на фоне противовоспалительной терапии.

8. Разработать прогностические критерии достижения контроля атопической бронхиальной астмы при различных фенотипах болезни.

9. Разработать математическую модель для расчета индивидуального прогноза уровня контроля бронхиальной астмы у детей.

Научная новизна. Впервые представлены клинико-анамнестические характеристики фенотипов атопической бронхиальной астмы у детей, в частности бронхиальной астмы без сопутствующих аллергических заболеваний (АЗ) и БА, коморбидной с аллергическим ринитом (АР) и их вклад в формирование индивидуальной клинической картины БА у детей.

Впервые дано клинико-патогенетическое обоснование значимости индивидуализации терапии атопической БА у детей с целью достижения контроля симптомов.

Установлены особенности течения перинатального периода и признаки дисплазии соединительной ткани, лежащие в основе премоделирования дыхательных путей у детей с различными фенотипами атопической БА.

У детей с различными фенотипами болезни и разной степенью контроля симптомов БА определены отличительные параметры адаптивного иммунного ответа в плане сывороточной концентрации иммунорегуляторных цитокинов, участвующих в формировании хронического аллергического воспаления.

Анализ полиморфных вариантов генов, ключевых участников IgE-зависимой аллергической реакции (IL4 (-590C>T), IL10 (-627C>A), TGF-B1 (-

509C>T) у детей, проживающих в городе Уфа, здоровых и больных БА, выявил ряд значимых ассоциаций изучаемых полиморфных локусов с различными клиническими фенотипами и плохо контролируемым течением БА.

Впервые установлены взаимосвязи структурных и функциональных изменений эндотелия с параметрами адаптивного иммунного ответа, гормонального статуса у детей с разными фенотипами атопической БА, что позволило разработать объективные критерии для мониторирования аллергического воспаления на фоне противовоспалительной терапии с целью достижения максимально полного контроля заболевания.

Практическая значимость. Определены клинические и анамнестические факторы риска, формирующие фенотипы бронхиальной астмы в детском возрасте: бронхиальная астма без сопутствующих аллергических заболеваний и бронхиальня астма, коморбидная с аллергическим ринитом.

Установлены клинические проявления основных фенотипов БА у детей, обусловленные дисбалансом цитокинов и гормонального статуса, изменениями структурного и функционального состояния эндотелия, генетическими особенностями, на основе которых возможно прогнозировать эффективность терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) и выбирать оптимальную методологию их использования.

Впервые определены маркеры повышенного риска частично контролируемого течения БА у детей с различными клиническими фенотипами заболевания, а также маркеры протективного характера, определяющие основу для мероприятий по профилактике заболевания.

Впервые у детей разработаны таблицы для долгосрочного прогноза атопической БА без сопутствующих АЗ и БА, коморбидной с аллергическим ринитом, а также прогностические таблицы по оценке риска частичного контроля симптомов на фоне противовоспалительной терапии у больных с разными фенотипами заболевания.

Разработана математическая модель для расчета индивидуального прогноза уровня контроля БА у детей, позволяющая определять объем базисной противовоспалительной терапии (Патент на изобретение № 2424772 «Способ прогнозирования степени контроля атопической бронхиальной астмы у детей», зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 27 июля 2011 года).

Положения, выносимые на защиту:

1. В детском возрасте атопическая БА характеризуется выраженной гетерогенностью клинических проявлений. В связи с этим в педиатрической практике целесообразно выделение фенотипов астмы с целью оптимизации диагностики, индивидуализации терапии и долговременного прогноза течения заболевания.

2. Атопическая БА без сопутствующих АЗ характеризуется ранним дебютом заболевания; гендерными различиями с преобладанием девочек с дебютом заболевания в возрасте старше 6 лет; поливалентной сенсибилизацией с преобладанием бытовой во все возрастные периоды; нарушением функции внешнего дыхания по смешанному типу. Маркером высокого риска развития данного фенотипа является недоношенность; осложнение периода новорожденности синдромом дыхательных расстройств, частые респираторные заболевания и дисбиоз кишечника в раннем возрасте.

Эндотипическими признаками данного фенотипа являются цитокиновый дисбаланс с низким сывороточным содержанием цитокинов IL-10 и TGF-β1; эндотелиальная дисфункция с высоким сывороточным содержанием эндотелина-1; аллель **T* полиморфного локуса *-590C>T* гена интерлейкина-4.

3. В детском возрасте атопическая БА, коморбидная с АР, является самостоятельным фенотипом заболевания. Для данного фенотипа характерно преобладание мальчиков среди больных всех возрастных групп; развитие ранней (в дошкольном возрасте) пыльцевой и микогенной сенсибилизации; зависимость нарушения функции внешнего дыхания от раннего контакта с аэроал-

лергенами; метеозависимость симптомов. Маркером высокого риска данного фенотипа является бронхиальная гиперреактивность (БГР) на физическую нагрузку. Ассоциация БА с АР определяется более высоким порогом накопления генетических влияний. Эндотипическими признаками данного фенотипа определены такие параметры, как цитокиновый дисбаланс с высоким сывороточным содержанием TGF-β1; ассоциация с высокопродуцирующим генотипом **T/*T* полиморфного локуса *-509C>T* гена TGF-β1; тяжесть аллергического воспаления со значительной выраженностью эндотелиальной дисфункции; высокие сывороточные показатели пролактина и эстрадиола.

4. В детском возрасте у больных БА без сопутствующих АЗ низкий уровень контроля симптомов на фоне базисной противовоспалительной терапии ИГКС определяется цитокиновым дисбалансом (высокий индекс INFγ/IL4) со склонностью к преобладанию Th-1- иммунного ответа при низкой экспрессии IL-10 и TGF-β_1. У больных БА, коморбидной с АР, низкий контроль симптомов ассоциируется с высоким сывороточным содержанием TGF-β_1 и низкопродуцирующим генотипом **C/*C* полиморфного локуса (-627°C>A) гена интерлейкина-10. У больных обоих фенотипов БА на степень контроля симптомов оказывают влияние выраженность эндотелиальной дисфункции (высокий сывороточный уровень NO, эндотелина-1, циркулирующих эндотелиальных клеток), низкое сывороточное содержание кортизола, высокое – эстрадиола и пролактина.

5. Разработанные диагностические таблицы и математическая модель индивидуального прогноза уровня контроля БА у детей позволяют с большой вероятностью (до 95%) определять долгосрочный индивидуальный прогноз приверженности противовоспалительной терапии и персонифицировать ее выполнение.

Внедрение в практику. Результаты исследования внедрены в практику и используются в лечебной работе детских отделений Клиники ГБО ВПО БГМУ Минздрава России, аллергологического и пульмонологического отделений республиканской детской клинической больницы, городских детских поликлиник № 5 и № 8 г. Уфы.

Теоретические положения исследования и практические рекомендации включены в лекционный курс для студентов педиатрического и лечебного факультетов на кафедрах детских болезней, госпитальной педиатрии и кафедре поликлинической и неотложной педиатрии с курсом ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России.

На разработанные способы оценки эффективности базисной противовоспалительной терапии и прогнозирования контроля бронхиальной астмы у детей получено 3 патента на изобретение.

Апробация. Материалы диссертации доложены на 9-м Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 1999); Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики заболеваний органов дыхания» (Уфа, 1999); 69-й Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа, 2004); 5-й Тихоокеанской международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Владивосток, 2004); Международной научно-практической конференции «Третьи Тульские педиатрические чтения» (Тула, 2007); Международной научно-практической конференции «Здоровье и безопасность жизнедеятельности молодежи. Проблемы и пути решения» (Уфа, 2006); выездном заседание Совета Республики Башкортостан по вопросам развития системы здравоохранения (Уфа, 2010); Международной научной конференции «Фундаментальные и прикладные исследования в медицине» (ОАЭ, Дубай, 2007); X Международном конгрессе «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии» (Казань, 2009); Научно-практической конференции, посвященной 100-летию муниципального учреждения инфекционной клинической больницы № 4 городского округа г. Уфа (Уфа, 2010); VI съезде российского общества медицинских генетиков (Ростов-на-Дону, 2010); Научной конференции «Молекулярные основы наследственной патологии» (Ростов-на-Дону, 2010 г.); I съезде терапевтов Республики Башкортостан (Уфа, 2011); XVIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2011); XXI Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Уфа, 2011); XI конгрессе «Педиатрия и инфекции» (Москва, 2012).

Публикации. По материалам диссертационной работы опубликовано 41 работа, в том числе 15 в журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК Министерства образования РФ для публикации статей, содержащих материалы докторских диссертаций. По материалам исследования получено 3 патента на изобретение.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения; главы, посвященной материалам и методам исследования; 6-и глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Текст диссертации изложен на 297 страницах, содержит 42 рисунка, 32 таблицы. Библиография включает 614 источника, из них 336 отечественных и 278 иностранных.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ ФЕНОТИПИЧЕСКУЮ КАРТИНУ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

(Обзор литературы)

Проблема аллергических заболеваний актуальна во всех странах мира. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения к 2050 году они займут первое место в общей структуре заболеваемости. В Российской Федерации атопическими болезнями страдает, по данным разных авторов, 25–35% населения, что сопоставимо с атопической заболеваемостью в США (20–25% населения), Англии (16–30% населения) и многих других странах [284, 327, 362]. В Европе в настоящее время каждый третий ребенок страдает аллергическим заболеванием [117, 327, 352].

Бронхиальная астма (БА) – распространенное хроническое заболевание легких в детском возрасте [17, 245, 246, 362]. Ежегодно число детей, больных БА, увеличивается на 5–6% и сохраняется устойчивая тенденция к росту распространенности заболевания [183, 257, 416].

Атопической БА страдают дети, начиная с раннего возраста. При отсутствии эффективного лечения заболевание снижает качество жизни больного ребенка и его семьи, может быть причиной инвалидизации детей и приводить к их смерти [17, 19, 32, 361].

В официальном докладе ВОЗ «Глобальная инициатива по бронхиальной астме» отмечается, что возрастающая распространенность БА во всех регионах мира вызывает озабоченность ученых и специалистов в области здравоохранения [444]. В связи с этим одной из главных целей разработки GINA является обеспечение внедрения научных исследований в стандарты лечения БА, которые определяют способы минимизации симптомов БА, улучшение функции легких и профилактику обострений [347]. Успехи клинических исследований позволили установить важность прогноза заболевания у пациентов, а также зависимость ответа на лечение от различных фенотипов БА [194, 371, 609]. Однако до настоящего времени не известен вклад различных факторов риска в формирование фенотипической картины атопической БА у детей, их прогностическая ценность и влияние на достижение контроля симптомов болезни.

1.1. Бронхиальная астма как многофакторная патология

Научно обоснованным является положение о том, что рост распространенности БА обусловлен значительным увеличением в популяции лиц, имеющих факторы риска заболевания [21, 32, 80].

1.1.1. Внутренние факторы риска развития бронхиальной астмы у детей

Внутренними (врожденными) факторами риска БА у детей являются: атопия, генетическая предрасположенность, гиперреактивность дыхательных путей, пол и расовая принадлежность [32, 257].

Бронхиальная астма в детском возрасте в 80–90% случаев носит преимущественно атопический характер [32]. Атопия – наследственная предрасположенность к IgE, обусловленному иммунному ответу организма с развитием выраженной аллергической реакции на контакт с обычными аллергенами окружающей среды [444]. При атопии дисбаланс между Th-1- и Th-2-клетками характеризуется повышением активности последних, выработкой основных цитокинов, контролирующих аллергическое воспаление (IL-4, IL-13, IL-5, IL-10 и др.), гиперпродукцией IgE-антител, высвобождением медиаторов аллергических реакций (гистамина, лейкотриенов, простагландинов, триптазы и др.), которые в свою очередь вызывают повышение сосудистой проницаемости, сокращение гладкой мускулатуры бронхов, гиперсекрецию слизи, миграцию эозинофилов и Th-2-клеток в слизистые оболочки дыхательного тракта. Вышеперечисленные процессы реализуются развитием хронического аллергического воспаления и бронхиальной гиперреактивности [216, 506, 560].

Для идентификации атопии традиционно используется определение уровня общего сывороточного IgE, IgE-специфических антител, числа эозинофилов в периферической крови и сенсибилизации с помощью кожных аллерготестов [74, 216, 442]. Однако повышение уровня сывороточного IgE не является абсолютным критерием атопии [444]. По мнению ряда исследователей, уровень общего IgE коррелирует с размерами пораженного при атопическом заболевание органа: наименьший – при АР, средний – при БА и наивысший – при атопическом дерматите. Эозинофилия крови является маркером аллергических заболеваний, который может быть использован для ранней диагностики атопии у детей, начиная с возраста 3 месяцев. Важное диагностическое значение при установление атопии имеет определение вида сенсибилизации с помощью кожных тестов. Однако показано, что БА в большей степени ассоциированна с повышением общего сывороточного уровня IgE, а поллиноз и АР – с положительными кожными пробами. Положительные кожные пробы на клещевые и пыльцевые аллергены существенно чаще коррелируют с уровнем общего IgE в отличие от эпидермальных и грибковых аллергенов [365].

Разнонаправленное и глубокое изучение атопических заболеваний осуществляется во многих странах мира, но до настоящего времени причины формирования различных нозологических единиц изучены недостаточно.

Реализация атопической наследственности, как правило, происходит в раннем возрасте, часто в 2–6 лет жизни ребенка. Возраст дебюта БА определяет клинические особенности ее течения, тяжесть, различную подверженность симптомов определенным видам терапии [326, 327, 407, 421]. Дети с дебютом заболевания в раннем возрасте имеют более высокий риск формирования персистирующей астмы в подростковом периоде жизни [202, 407, 525].

Кроме того, в течение первых двух лет жизни тяжесть симптомов астмы определяет плохой прогноз для течения заболевания и эффективности его терапии [568]. Возраст дебюта БА определяется гендерными различиями больных. Среди пациентов, заболевших БА в детском возрасте, преобладают мальчики [6, 377]. Среди больных с дебютом БА в подростковом возрасте преобладают девочки и причем часто у них отмечается ожирение или раннее половое развитие [32, 348, 409]. В работе Osman M. et al. (2007) указывается на сокращение возраста гендерных отличий БА уже в возрасте 6 лет [384]. У мальчиков повышенный риск развития БА объясняется более узкими дыхательными путями и более высоким уровнем IgE в сыворотке крови [406]. В пубертатном периоде у мальчиков наблюдается абсолютное увеличение B-лимфоцитов, а у девочек повышение количества и активация Th-2-лимфоцитов, что, наряду с другими факторами влияет на формирование гендерных различий аллергических заболеваний у детей [100, 377]. Подростки с БА характеризуются низким уровнем приверженности терапии и контроля симптомов [194].

Необходимо отметить, что влияние пола и возраста на особенности клинического течения БА, коморбидность ее с другими атопическими заболеваниями в детстве требуют дальнейшего изучения [407].

С точки зрения медицинской генетики БА и АР являются типичными многофакторными заболеваниями, обусловленными взаимодействием факторов наследственного предрасположения и неблагоприятных факторов внешней среды [239, 360, 359, 446].

Изучение наследственных основ атопических заболеваний – стремительно развивающееся направление современной науки [53, 202]. Выполненные во многих странах исследования выявили высокую вероятность развития атопии у детей при увеличении случаев аллергии в роду [288]. Семейный анамнез аллергических заболеваний остается лучшим маркером риска развития аллергии у ребенка [14, 244, 250, 351]. Более сильным предиктором атопии является атопический статус матери [16, 20]. Известно, что наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям определяет более тяжелое течение БА [32, 537]. За последние 20 лет исследования генетических основ аллергии достигли значительных успехов и стало очевидным, что развитие аллергических и атопических заболеваний обусловлено участием множества функционально взаимосвязанных генов [43, 54, 60, 457]. Различия в специфическом наборе генов могут влиять на развитие атопической сенсибилизации, в то время как другие генетические альтерации могут влиять на развитие астмы и других атопических нозологий, а также на эффективность применяемых методов терапии [13, 53, 124, 493].

При сложной природе многофакторных заболеваний и несоответствии их классическим формам наследования говорят об аддитивно-полигенном наследовании с пороговым эффектом, т. е. «развитие заболевания достигается только тогда, когда суммарное действие генов (аллелей) превышает определенный порог, необходимый для развития признака» [202].

Определение комплекса взаимодействий комбинаций полиморфных вариантов генов, относящихся к одним и тем же молекулярным механизмам, опосредующим фенотипы заболеваний, – это основа генетических исследований БА в настоящее время [233, 439, 464, 608]. Важным направлением современных генетических исследований астмы является выявление вариантов генов, с помощью которых возможно предсказывать индивидуальное течение заболевания и ответ на терапию [163, 534]. Персонифицированный прогноз БА возможно будет строить на основе персональных факторов риска окружающей среды и комплексе генов, содействующих развитию и персистенции БА [33, 53, 54, 315].

Рассматривая взаимодействие факторов окружающей среды и генов, Michael Kabesch и Barbara Böhm (2006) выделили три вида возможного взаимодействия генетических и экологических факторов. Их влияние может привести к развитию астмы независимо от длительности действия. Другой возможной комбинацией, которая может привести к развитию астмы, можно считать выраженное действие факторов окружающей среды при отсутствие генетической предрасположенности. В этой ситуации восприимчивость организма в зависимости от возраста становится более актуальной по сравнению с первым типом взаимодействия. Слабая генетическая предрасположенность и относительно низкий риск влияния экологических факторов могут привести к развитию астмы, когда воздействие комбинации данных факторов совпадает с особо уязвимым периодом – первым годом жизни ребенка [54].

На формирование клинических фенотипов БА существенное влияние оказывают гены врожденного иммунного ответа и иммунорегуляции; гены, связанные с дифференцировкой и функционированием Т-хелперов 2-го типа (Th-2); гены иммунитета слизистых оболочек; гены, ассоциированные с легочной функцией, ремоделированием дыхательных путей и бронхиальной гиперреактивностью [357, 388, 587, 588].

Можно считать установленными генами подверженности бронхиальной астме гены, связанные с дифференцировкой и функционированием Т-хелперов 2-го типа: *IL13, IL4, IL4RA, IL5* [358, 511, 517,]. Поляризация иммунного ответа в Th-2-тип способствует развитию аллергического воспаления, что определяет закономерный интерес к вышеперечисленным генам.

В различных популяциях установлена ассоциация БА и ее тяжести с полиморфными вариантами гена *IL4,* связь их с повышенной концентрацией сывороточного IgE и уровнем специфических IgE-антител к ингаляционным аллергенам, с увеличением производства IL-4 [468, 531, 548].

Nieters A. et al. (2004) установлена ассоциация тяжести БА и степени нарушения показателей внешнего дыхания, в частности уменьшения объема форсированного выдоха в первую секунду, с аллелем *-590*T* и генотипом *-590*T/*T* полиморфного варианта *-590 C>T* гена *IL4* [356, 516]. Между тем исследованиями Walley A.J. и Cookson W.O. (2004) не установлено ассоциации промоторного полиморфизма гена *IL4* с атопическим фенотипом у детей Англии, Австралии, Италии [607].

У детей, больных БА изучение генетического полиморфизма ключевых медиаторов аллергического воспаления проводилось и в российских этнических группах [112, 304, 468]. Карунас А.С., Рамазановой Н.Н. и соавт. показана связь полиморфизма гена *IL4* с тяжестью БА у детей, проживающих в Республике Башкортостан, а также связь полиморфизма гена *IL10* с атопической БА [113, 124, 243].

Для ряда генов ассоциации с БА имеют высокую степень доказанности: предрасположенность к БА определяется полиморфизмом генов регуляторных цитокинов *IL10, TGFB1* [475, 590]. Установлены ассоциации полиморфизмов в гене *IL10* с гиперпродукцией общего IgE, атопической БА и тяжестью заболевания [477]. Полиморфизм гена *IL10(-592A>C*) ассоциирован с гиперреактивностью бронхов и развитием БА у детей [480].

Синергизм полиморфизмов генов *TGFB1 (-509C>T) и IL10(-592A>C, -1082A>gG)* вносит вклад в формирование аспириновой астмы в корейской популяции [393]. Исследованиями последних лет показана ассоциация промоторного полиморфизма гена *TGFB1* с развитием БА, ее клиническими проявлениями [440, 533, 590].

Генетические исследования в области подверженности заболеваниям сформировали новое направление стратегии профилактики, основанное на понимании генетических факторов риска многих болезней [240, 602]. В отличие от факторов внешней среды изучение генетических факторов риска формирует медицину будущего – предсказательную и персонифицированную, учитывающую индивидуальную составляющую в прогнозе подверженности заболеванию и его фенотипических проявлений [53, 202, 608].

Бронхиальная гиперреактивность – состояние дыхательных путей, характеризующееся их слишком быстрым и сильным сужением в ответ на воздействие провоцирующих факторов, которые в норме не вызывают или практически не вызывают бронхоспазма [311]. БГР является внутренним фактором риска БА, контролируется генетически, связана с тяжестью персистирующего воспаления дыхательных путей, структурным изменением бронхов и ремоделированием дыхательных путей, перенесенными вирусными инфекциями, курением и др. [57, 32, 485, 558]. БГР коррелирует с уровнем общего IgE в сыворотке крови, обладает прогностической ценностью при диагностике БА и может указывать на потерю контроля симптомов болезни у детей [429, 559]. Кроме того, БГР может быть использована для прогноза обострения БА и снижения легочной функции в детском возрасте [347,481, 500].

Одним из проявлений гиперчувствительности дыхательных путей является «бронхоспазм, вызваный физической нагрузкой» – острое преходящее сужение просвета дыхательных путей, возникающее во время или чаще после физической нагрузки (БФВН) [413]. В основе БФВН лежат затраты энергии дыхательных путей на нагревание и увлажнение воздушного потока.

Распространенность БФВН среди больных БА составляет 70–90%. В детском возрасте индуцированого физической нагрузкой бронхоспазма вне атопии и БА не бывает [32]. Ответ дыхательных путей на физическую нагрузку может усиливать эндотелин, вырабатываемый клетками дыхательного эпителия и эндотелия, за счет увеличения тонуса гладких мышц и повышения проницаемости микроциркуляторного русла [311].

1.1.2. Внешние факторы риска и провокации обострения БА у детей

Внешние факторы риска способны вызывать развитие БА у предрасположенных к ней детей.

Патологическое течение перинатального периода у ребенка является признанным фактором риска развития в последующем атопических заболеваний [88, 372]. Наиболее значимыми патологическими состояниями антенатального периода, влияющими на развитие БА в детском возрасте, являются гестозы беременности, недоношенность, низкая или высокая масса тела ребенка при рождении, позднее прикладывание новорожденного к груди матери и исскуственное вскармливание [197, 223]. Значительные нарушения внутриутробного развития плода вызывают гестозы беременности, развивающиеся у 7–27% женщин [146, 318].

Известно, что у беременных гестоз приводит к депрессии клеточного эффекторного звена иммунной системы, а гуморальное звено характеризуется повышением уровня IgM и IgA, циркулирующих иммунных комплексов и снижением концентрации IgG [180]. В последние годы в литературе высказывается мнение, что обязательным компонентом патогенеза гестоза является эндотелиальная дисфункция, приводящая к повышению циркулирующих иммунных комплексов и провоспалительных цитокинов в крови беременной [24, 220, 224, 325].

При гестозе поражение эндотелия сосудов плаценты с нарушением его целостности приводит к развитию перфузионно-диффузионной недостаточности плаценты, снижению плацентарного кровотока и снижению легочного кровотока у плода. Вышеперечисленные состояния способствуют напряженной послеродовой адаптации новорожденного с пролонгированием феномена транзиторной неонатальной легочной гипертензии [174, 237, 528, 538,].

Плацентарная недостаточность может лежать в основе эндотелиальной дисфункции с нарушением барьерной функции эндотелия сосудов и межклеточной интеграции, повышением концентрации оксида азота и десквамированных эндотелиоцитов в крови новорожденных, рожденных от беременности, осложненной гестозом [133, 153].

Исследованиями академика Серова В.Н. (2004) показано, что при гестозе беременности повышенная проницаемость маточно-плацентарного барьера может стать причиной избыточного антенатального контакта с чужеродными антигенами и внутриутробной сенсибилизацией плода. По мере нарастания тяжести гестоза в крови беременной повышается содержание цитокинов IL-6, IL-1, фактора некроза опухоли и эндотелиоцитов [269]. Известно, что подавлять экспрессию IL-1 способен IL-4, повышение концентрации которого в крови женщины при патологическом течение беременности является возможным фактором становления избыточного Th-2- ответа новорожденного [523].

Литературные данные свидетельствуют о полигенной детерминированности гестоза и об определенных сочетаниях генотипов матери и плода в развитии патологии [222].

Ведущую роль в формировании механизмов иммуносупрессии и их регуляции в процессе взаимоотношений матери и плода в настоящее время отводят субпопуляции Т-лимфоцитов, называемой Т-регуляторными клетками (Treg.), осуществляющей контроль над толерантностью к собственным антигенам и регулирующей аутоиммунитет [42, 467]. Различные типы активированных Treg.-клеток могут усиливать локальный синтез IL-10 и TGF-β1, что приводит к блокированию активности эффекторных клеток. Treg.-клетки способны мигрировать к месту воспаления. В процессе беременности экспансия Treg.-клеток зависит от уровня гормонов, которые влияют на костимуляционные молекулы и функции дендритных клеток. Так, эстрадиол и прогестерон влияют на синтез цитокинов дендритными клетками, ориентируя их на продукцию Th-2-цитокинов [545]. При гестозе в плаценте снижается содержание эстрогенных гормонов и прогестерона. Снижение количества Treg.-клеток и нарушение их функций у беременных являются одними из причин невынашивания беременности, а у плода способствуют нарушению формирования механизмов врожденного и адаптивного иммунитета [110, 146].

Высокая вероятность развития атопии в младенчестве, возможно, связана со своеобразием иммунитета плода, характеризующегося преобладанием Th-2-направленности иммунного ответа, что обеспечивает его внутриутробное выживание и развитие, а затем предотвращение формирования патологии у новорожденного при мощном потоке антигенных воздействий [29, 34]. С целью сохранения физиологически протекающей беременности плацента участвует в продукции цитокинов Th-2-типа IL-4 и IL-10. IL-4 подавляет адгезию натуральных киллеров к эндотелиальным клеткам и их активацию, стимулирует рост и дифференцировку клеток, что может быть объяснением необходимости его присутствия в фетоплацентарном окружении. Амниотические воды беременных, страдающих атопическими заболеваниями, содержат IL-10 и IL-4 в более высоких концентрациях, чем амниотические воды здоровых женщин [463, 479]. С 10-й недели гестации плод способен заглатывать околоплодные воды и избыточное содержание в них IL-10 стимулирует Т-лимфоциты плода на формирование Th-2 типа иммунного ответа [479].

Незначительное количество амниотической жидкости плод аспирирует, что сопровождается контактом легочного эпителия с определенными аллергенами фетоплацентарного окружения и способствует сенсибилизации плода, влияет на характер иммунного ответа ребенка в постнатальный период. Было показано, что аллергенспецифический пролиферативный ответ мононуклеаров плода формируется начиная с 22-й недели гестации [482]. При персистенции аллергического воспаления у матери внутриутробная сенсибилизация плода с поляризацией иммунной системы по Th-2 типу с подавлением Th-1-ответа приводит к развитию атопических заболеваний у ребенка в постнатальном периоде [404, 553, 555, 594].

Способствовать врожденной недостаточности Th-1 и пролонгированию Th2-лимфоцитарного ответа и, следовательно, повышению синтеза специфических IgE-антител могут и экстрагенитальные заболевания матери, осложняющие течение беременности [218]. Так, почти у половины детей, рожденных от матерей с привычным невынашиванием беременности, наблюдается пищевая аллергия в виде атопического дерматита и отека Квинке. Не исключается и непосредственный переход провоспалительных цитокинов от беременной женщины к плоду [217, 218, 308].

У детей, рожденных путем кесарева сечения, имеются особенности становления легочного кровообращения в виде более выраженного легочного сосудистого сопротивления и более длительного существования транзиторной легочной гипертензии в сравнении с детьми, рожденными естественным путем [237, 530].

В формирование атопического фенотипа определенный вклад вносит масса тела ребенка при рождении как фактор, характеризующий антенатальные условия. При этом имеются данные об ассоциации аллергических заболеваний как с низкой массой ребенка при рождении, так и с высокой [110, 177, 501]. Аллергические заболевания чаще развиваются у детей, родившихся массой тела более

4000 г, переведенных на искусственное вскармливание в возрасте 1 месяца жизни и ранее, имеющих дисбиоз кишечника, высокий уровень IgE в пуповинной крови, частые ОРВИ в первые месяцы жизни, физиологическую желтуху [177, 249, 578, 606].

При естественном вскармливании компоненты грудного молока вносят вклад в коммуникацию между иммунной системой матери и ребенка, направляя метаболизм младенца по физиологическому пути развития [34, 142, 292, 432, 579].

Исходя из современных научных представлений, позднее прикладывание новорожденных к груди матери и продолжительность естественного вскармливания менее 6 месяцев нарушают становление микрофлоры кишечника у младенца и уравновешенного ответа клеток Т-хелперов (Th-1=Th-2=Th-3/Th-1), формирование пищевой толерантности и является фактором риска развития БА [198, 408, 414, 417, 462, 520].

Нарушению становления микрофлоры кишечника способствует широкое использование антибиотиков в детском возрасте. Синдром дисбиоза кишечника способствует поступлению во внутреннюю среду организма ребенка аллергенов и тем самым поддерживает состояние сенсибилизации и хронического воспаления в органах-мишенях [143, 346, 419, 606]. Показано, что использование пероральных антибиотиков в первые два года жизни независимо от действия других факторов повышает распространенность астмы, поллиноза и экземы в 4–6 раз [551].

На развитие аллергических заболеваний существенное влияние оказывают факторы окружающей среды. В широком смысле понятие окружающей среды включает влияние аллергенов, питание, загрязнение воздуха, инфекции и многое другое [213, 446, 566, 605]. Наиболее частые проявления атопии в раннем возрасте связаны с пищевыми аллергенами [344, 380, 518, 570, 582].

Наличие пищевой аллергии является фактором риска развития симптомов астмы у детей в возрасте 2–4 лет жизни, чаще у имеющих генетическую атопическую предрасположенность. У детей раннего возраста частота пищевой аллергии составляет 6–8%. Наиболее часто в первый год жизни ее вызывают белки коровьего молока, куриного яйца, глютен [108, 338, 366].

У детей школьного возраста значение распространенность пищевой сенсибилизации уменьшается и начинает преобладать аэросенсибилизация. Множественная сенсибилизация выявляется чаще у детей в возрасте старше 6 лет [235, 246, 344].

Аллергены домашней пыли являются общепризнанными факторами, индуцирующими начало бронхиальной астмы в детском возрасте [32, 580]. Концентрация домашней пыли и аллергенов домашнего клеща наиболее высока в помещениях, при использовании постельных принадлежностей, содержащих шерсть животных, пух и перо. Формирование сенсибилизации к бытовым аллергенам, ее этиологические особенности могут определяться аллергенной характеристикой жилища ребенка в первые месяцы жизни [322, 522, 540, 567].

По мере взросления ребенка бытовые и эпидермальные аллергены, в частности их концентрация внутри помещений, приобретают первостепенное значение в качестве триггеров БА [355, 415, 418]. Однако последними исследованиями показано, что контакт с домашними животными не является фактором риска развития БА и АР с дебютом в возрасте 6–10 лет [412].

Фактором риска возникновения сенсибилизации у ребенка может быть нарушение правил вакцинации. Известно, что основная цель вакцинации – развитие адаптивного иммунитета и способности лимфоцитов формировать иммунологическую память к антигенам возбудителя [107]. К неадекватной нагрузке на иммунную систему приводит проведение вакцинации на фоне или вскоре после перенесенных острых или обострения хронических заболеваний, в активный период бактериально-вирусных и других инфекций. По данным большинства исследователей вакцинация согласно стандартной либо индивидуальной схеме не увеличивает риск развития атопических заболеваний у детей первого года жизни [411, 472, 601].

Взаимозависимость атопических и инфекционных заболеваний, аллергического воспаления и инфекционного процесса активно изучается в последние годы [116, 190, 387]. Согласно «гигиенической гипотезе» перенесенные в детском возрасте инфекционные и паразитарные болезни способствуют формированию Th-1- зависимого иммунного ответа, что снижает вероятность развития аллергических заболеваний [4, 216, 459, 574].

В первые два года жизни у ребенка происходит переориентация иммунного ответа с Th-2 типа, свойственного новорожденным, на Th-1 тип, свойственный взрослым. С иммунологической точки зрения недостаточное переключение аллергенспецифического ответа с Th-2 на Th-1 у детей раннего возраста при отсутствии адекватного инфекционного воздействия объясняет индукцию IgE-антител против распространенных аллергенов и сниженную активность T-регуляторных клеток. В последующем иммунная супрессия приводит к аллергическому воспалению в органах-мишенях [458, 613].

Таким образом, достаточно большое число исследователей придерживается мнения, что в период раннего возраста контакт с инфекционными агентами уменьшает вероятность развития астмы в последующем [430, 495].

Вместе с тем многочисленные научные данные позволяют отнести респираторные инфекции в группу факторов риска аллергических заболеваний и их обострений [18, 184, 257, 420]. Частые респираторные инфекции усугубляют физиологический дефицит синтеза INF-γ, способствуют более активной выработке IL-10 и формируют Th-2 тип адаптивного иммунного ответа [109, 158, 265, 277]. У часто болеющих детей с отягощенным аллергоанамнезом имеет место снижение активности всех показателей INF-статуса и уровня сывороточных IgA и IgM [93, 132, 207, 295]. Многократные ОРВИ повреждают эпителиальный покров слизистых оболочек и нарушают барьерные функции респираторного тракта ребенка, способствуют формированию гиперчувствительности рецепторов эпителия к аэроаллергенам, что приводит к повторению эпизодов свистящего дыхания и возникновению БА у генетически предрасположенных лиц [259, 260, 527]. Установлена высокая степень ассоциации перенесенных в раннем возрасте вирусных инфекций с формированием астмы и атопии в последующей жизни ребенка [307, 396].

Респираторные инфекции являются и основным триггером обострений БА у детей в возрасте до 5 лет, приводят к утяжелению течения заболевания и снижению контроля симптомов [144, 191, 259].

Вероятно, у лиц, предрасположенным к атопическим заболеваниям на их становление влияет и характеристика возбудителя ОРЗ. Так, персистенция герпес – вирусов подавляет фагоцитарную активность нейтрофилов и клеток системы мононуклеарных фагоцитов, Т-клеточного звена иммунитета, показателей интерфероногенеза и приводит к развитию сочетанной атопической патологии [158].

Липополисахариды клеточных стенок грамотрицательных бактерий, суперантигены стрептококков и стафилококков способствуют формированию иммунного ответа по Th-1 типу [441, 563]. Литературные данные указывают на протективный эффект по отношению к развитию атопических заболеваний заражения микобактериями туберкулеза и вакцинации против туберкулеза [30].

Необходимо признать, что инфицирование детей, больных атопическими заболеваниями, наиболее часто регистрируемыми в популяции патогенами, вносит вклад в изменение структуры атопических заболеваний в виде увеличения частоты их сочетанных вариантов и БА. У детей при отсутствии инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, не выявлялись сочетанные атопические заболевания. У детей, страдающих атопическими заболеваниями и инфицированных вирусом простого герпеса, цитомегаловирусом, кандидами, хламидиями, отмечается повышенная продукция IgE по сравнению с их неинфицированными сверстниками. Данные результаты свидетельствуют о том, что возбудители оппортунистических инфекций вносят неравнозначный вклад в иммунопатологический реагиновый ответ и влияют на течение атопии. Вместе с тем влияние инфекционных патогенов на изменение направленности иммунного ответа у детей с атопической конституцией изучено недостаточно [190, 280, 359].

Выполненный нами анализ литературных данных показал большую значимость эндогенных и экзогенных факторов в формировании индивидуальной клинической картины БА у детей. Однако результаты многочисленных исследований, посвященных роли каждого из них в формирование клинической картины БА у детей противоречивы, трактуются неоднозначно и требуют дальнейшего уточнения.

1.2. Современный взгляд на роль дисплазии соединительной ткани в возникновении и прогрессировании бронхиальной астмы у детей

Недифференцированные формы ДСТ (НДСТ) имеют полигенно-мультифакториальную природу, т. е. возникают в результате неблагоприятных воздействий на плод в период внутриутробного развития при наличии генетической предрасположенности к развитию нарушений эмбриогенеза [98, 179, 286, 394].

В основе НДСТ лежат нарушения синтеза, распада и морфогенеза компонентов внеклеточного матрикса [114, 115, 392]. Клиническая манифестация признаков НДСТ начинается в дошкольном или младшем школьном возрасте, достигая максимума к периоду полового созревания. Выделение синдромов, связанных с диспластикозависимыми изменениями и патологическими состояниями, позволяет рассматривать ассоциированную хроническую патологию и ДСТ как единый этиопатогенетический процесс [266, 286, 303, 320]. Полиорганная патология и часто рецидивирующие очаги инфекции встречаются почти у 60% детей с НДСТ [81]. Разнообразие клинических проявлений НДСТ может быть следствием мутагенных воздействий факторов внешней среды в фетальном периоде [129, 130, 268, 381].

Дефекты различных компонентов СТ приводят к снижению ее стабильности, устойчивости, прочности и приводят к нарушению функции и формированию диспластикозависимых клинических проявлений [335]. Выраженность морфологических изменений в тканях и органах при НСТД неспецифичны и степень их определяется вариантами дисплазий. Наиболее яркие клинические проявления возникают в тех органах и тканях, где целостность и стабильность СТ имеет наибольшее значение [10, 99, 136, 263].

Фенотипические признаки (фены) СТД органов проявляются системно, и их можно условно разделить на внешние, выявляемые при физикальном осмотре, и внутренние, то есть изменения со стороны ЦНС и внутренних органов [99]. Наиболее очевидные внешние фены касаются нарушений со стороны опорно-двигательного аппарата, которые включают астеническое телосложение, арахнодактилию, килевидную и воронкообразную деформации грудной клетки, нарушения осанки, плоскостопие, гипермобильность суставов [28, 39, 50, 115, 370].

Количество фенотипических признаков, выявляемых при осмотре, коррелирует с наличием диспластических изменений внутренних органов [49, 50, 81, 331, 332]. Пороговый уровень внешних фенов, позволяющий диагностировать наличие СТД и определяющий вероятность наличия висцеральных аномалий, по данным разных авторов, варьирует от трех до шести [65, 115, 173].

Наличие у больного НСТД отражается на характере приобретенных заболеваний, формирует клинический полиморфизм и отягощает их течение [49, 81, 234, 320]. В настоящее время большое внимание привлечено к вопросу коморбидности СТД и болезней органов дыхания, занимающих ведущее место в структуре детской заболеваемости. Состояние СТ влияет на реактивность бронхов, секреторную активность слизистой оболочки и ее склонность к отеку, иммунологические характеристики. Коллаген и эластин определяют стабильность и податливость легочных структур, необходимых для осуществления функции газообмена [164, 264, 283, 392].

Повышенная растяжимость СТ при нарушении биологических свойств ее волокнистых структур приводит к изменениям мышечно-хрящевого каркаса трахеобронхиального дерева и альвеолярной ткани, что ведет к ухудшению дренажной и проводящей функции бронхов и снижению стромальной устойчивости альвеол [40, 199, 270].

При ДСТ бронхолегочные поражения, обусловленные нарушениями архитектоники легочной ткани, ведут к формированию первичной эмфиземы, поликистозу легких, бронхоэктазов, гипоплазии легкого, трахеобронхомегалии, трахеобронхомаляции, спонтанных пневмотораксов, трахеобронхиальной дискинезии, гипервентиляционного синдрома, относимых к внутренним фенотипическим маркерам ДСТ [79, 115, 128, 155, 316].

Нарушения в респираторной системе при ДСТ, наряду с кардиоваскулярными расстройствами, ухудшают течение ассоциированной патологии и ее прогноз [85, 264, 281, 297, 306].

Распространенность соединительнотканных аномалий органов дыхания достаточно высока. Исследованиями Вершининой М.В. и соавт. (2006) диспластические изменения бронхов и легких (по данным аутопсии) выявляются у 97% молодых людей с СТД при отсутствии в анамнезе указаний на заболевания дыхательной системы [41]. По мнению авторов, это требует целенаправленного диагностического поиска у лиц молодого возраста с целью ранней диагностики и профилактики возможных заболеваний.

У детей и подростков с бронхолегочной патологией частой находкой является торакодиафрагмальный синдром различной степени выраженности в виде деформаций грудной клетки и позвоночника [39, 115, 211, 443]. Эти изменения приводят к уменьшению объема грудной полости, повышению внутригрудного давления, ослаблению межреберных мышц, ограничению подвижности ребер и диафрагмы, вследствие чего нарушается функция внешнего дыхания, проявляясь в первую очередь гипервентиляцией, вероятно, компенсаторного характера [39,135]. Сила дыхательной мускулатуры снижена в меньшей степени у пациентов с ДСТ без наличия торакодиафрагмального синдрома [39, 91].

Все морфологические варианты ДСТ органов дыхания имеют самостоятельную клиническую значимость, специфическую патоморфологическую и эндоскопическую картину, составляя основу хронических неспецифических заболеваний легких в детском возрасте [155, 159, 274, 316]. Кроме того, различные варианты ДСТ участвуют в формирование рецидивирующей обструкции бронхов у детей раннего возраста [201, 341]. По данным Котлукова В.А. и соавт. (2006), у 28,4% детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом без наличия атопии выявлена диспластикозависимая патология органов дыхания [293].

При бронхопульмональной дисплазии склонность к формированию обструктивных нарушений отмечается многими авторами [49, 84, 181]. Один из самых характерных признаков ДСТ, трахеобронхиальная дискинезия или экспираторный стеноз трахеи (ЭСТ) проявляется симптомами, требующими дифференциации с хроническими неспецифическими заболеваниями легких и бронхиальной астмой [40, 201, 270, 297].

Ряд авторов, указывая на высокую частоту выявления ЭСТ при хроническом обструктивном бронхите и бронхиальной астме, подчеркивают прямую зависимость между выраженностью ЭСТ и тяжестью обструктивного синдрома [40, 272, 306].

Закономерным результатом имеющихся соединительнотканных аномалий является ухудшение газообмена в легких с развитием хронической гипоксии, ухудшающей функциональное состояние всего организма. Сопровождающее гипоксию длительное изменение pH усиливает деструкцию первично измененного коллагена, гиперчувствительного к внешним воздействиям. Это, в свою очередь, приводит к проградиентному течению соединительнотканных нарушений на уровне тканей и организма в целом, замыкая порочный круг [84, 115].

Важным фактором, определяющим влияние НДСТ на состояние респираторной системы, является наличие синдрома иммунологической недостаточности [37, 333]. У детей с ДСТ клинически значимые иммунные нарушения проявляются рецидивирующими и хроническими воспалительными процессами в верхних дыхательных путях и бронхолегочной системе, чему способствует и функциональная недостаточность измененного трахеобронхиального дерева [37, 115, 200, 273].

По данным Николаева К.Ю. и соавт. (2006), около 60% подростков с НДСТ имели сопутствующую патологию в виде частых обострений очаговой инфекции ЛОР-органов или верхних дыхательных путей [81]. Кроме того, у большинства пациентов с ДСТ иммунные нарушения характеризуются уменьшением выработки сывороточного IgA и повышенным уровнем IgE в сыворотке крови, что может сочетаться с аллергическими заболеваниями [333].

При НСТД определенную роль в возникновении и развитии заболеваний органов дыхания играет нарушение стационарных процессов свободно-радикального окисления в виде преобладания продукции свободных радикалов при дефиците ферментов антиоксидантной защиты [38, 114].

Ряд авторов указывают на преобладание у пациентов при НДСТ симпатической активации, способствующей гипервентиляции и формированию устойчивого патологического паттерна дыхания с высокой частотой дыхательных движений [97, 200]. Дыхательная дисфункция, представленная гипервентиляционным синдромом, играет одну из ведущих ролей в клинической картине синдрома вегетативной дисфункции у больных с НДСТ [35, 36, 85, 226]. В настоящее время гипервентиляция рассматривается как наиболее распространенный триггер острого бронхоспазма, вызываемого изменением температуры, влажности и осмолярности дыхательных путей [1,341, 402, 453, 584].

Исследования роли ДСТ в развитии БА в детской популяции не многочисленны [49, 85, 115, 196, 452]. Большинство авторов отмечает тяжелое течение и низкую эффективность терапии БА у детей с проявлениями ДСТ, раннее формирование легочной гипертензии [85, 196, 215, 451]. По данным Зеленской В.В. (1999), у детей с НСТД бронхиальная астма чаще носит не атопический характер [97].

Приведенные результаты клинических исследований подтверждают роль ДСТ как фоновой основы, реализующейся различными нарушениями функции органов дыхания и формирующей индивидуальную картину заболеваний легких и БА, определяющей особенности течения и меньшую эффективность традиционной терапии [50, 181, 264, 335]. Респираторные проявления ДСТ, в том числе их вклад в формирование различных фенотипов атопической БА у детей, безусловно, требуют дальнейшего всестороннего анализа с целью оптимизации методов профилактики и лечения заболевания [114, 147, 215].

1.3. Структурно-функциональное состояние эндотелия и роль маркеров активации эндотелия (оксида азота и эндотелина-1) в генезе бронхиальной астмы в детском возрасте

Эндотелий (Э) разных тканей существенно отличается генной и биохимической специфичностью, типами рецепторов, ферментов, трансмиттеров. Повреждение эндотелия имеет фундаментальное значение в развитии широкого спектра патологических процессов [22, 67, 336, 395].

Участие эндотелия в воспалительных реакциях начинается с повышения синтетической активности клеток. На следующем этапе в результате дисбаланса в секреции факторов, регулирующих гемостаз, сосудистый тонус и процессы межклеточного взаимодействия, повышается проницаемость Э для компонентов плазмы и нарушается его барьерная функция. Вслед за этим происходит гибель клеток и замедляется их регенерация [66, 502].

Исследованиями Кароли Н.А. (2000) установлено нарушение антитромбогенной и вазорегулирующей активности эндотелия у больных БА, которое в значительной мере зависит от тяжести и периода заболевания [170, 316]. Наиболее значительное повреждение Э выявлено в период обострения астмы при среднетяжелом и тяжелом течениях заболевания [121]. При аллергической астме инфильтрат в бронхах содержит преимущественно эозинофилы. В этом случае образование IL-5 и CCL 3 (эотоксина) характеризует как Th-2 тип иммунного ответа, так и данную ткань организма [107]. При БА повреждение эндотелиальных клеток обусловлено гипоксией и повышенным образованием различных биологически активных веществ: лейкотриенов, цитокинов, гистамина, серотонина и многих других [119, 120].

В ряде работ отмечается взаимосвязь эндотелиальной дисфункции (ЭД) с изменениями легочной гемодинамики в виде повышения давления в системе легочной артерии, так поражение эндотелия играет ключевую роль при легочной гипертензии [2, 3, 31]. У больных БА повреждение эндотелия с развитием ЭД вносит вклад в формирование необратимых структурных изменений в легочных сосудах [3, 118, 122, 279].

Большинство имеющихся публикаций посвящено оценке взаимосвязи БА и функционального состояния Э. Установлено, что повышенный уровень эндотелиемии, характеризующий структурные изменения эндотелия, является важным критерием, отражающим наличие ЭД и особенности клинической картины заболеваний [78, 215, 278]. У взрослых больных и детей с БА повышенное количество десквамированных эндотелиоцитов в крови коррелирует с тяжестью болезни [120, 215, 279].

Литературные данные убедительно демонстрируют вовлеченность сосудистого эндотелия в генез БА. Однако роль дисфункции эндотелия в формировании клинической картины БА в возрастном аспекте остается наименее изученной стороной проблемы. Наибольший интерес представляет изучение общепризнанных маркеров ЭД в легочной ткани (оксида азота и эндотелина-1), обладающих широким функциональным спектром [156, 175, 204, 489]. Дальнейшего изучения требует возможная связь роли ЭД в реализации различных фенотипов БА у детей.

В физиологических условиях оксид азота (NO) синтезируется в количестве необходимом для организма в данный момент. Воспаление, гипоксия, окислительный стресс усиливают синтез цитокинов, которые экспрессируют индуцибельную NOS, а последняя, в соответствии с уровнем ее активности, генерирует высокий уровень NO [185, 487, 490, 585]. В этих условиях гиперпродукция NO выполняет функцию неспецифической защиты организма либо при слишком высоких тканевых концентрациях усиливает тканевое повреждение, поддерживает воспаление и становится для организма негативным явлением [22, 101, 290, 399, 487].

В физиологических концентрациях NO поддерживает постоянство структуры легочных сосудов, участвуя в межклеточной коммуникации и модуляции нейротрансмиссии, секреции гормонов, поддержании гоместаза [64, 353, 561].

Недостаточное образование NO рассматривается как важнейший механизм ремоделирования сосудистого русла легких, приводящий к развитию гипертензии в малом круге кровообращения [247, 447].

Действие NO не ограничивается сосудистым руслом, ему принадлежит важная роль в регуляции тонуса и просвета дыхательных путей [193, 329, 508].

В физиологических концентрациях NO препятствует бронхоконстрикции через активацию гуанилатциклазы гладкомышечных клеток сосудов и стимуляцию бронходилататорных нехолинергических неадренергические нейронов [227, 353].

Активация индуцибельной NOS, осуществляемая провоспалительными цитокинами и гистамином, сопровождается значительным повышением концентрации NO в дыхательных путях, что реализуется рядом неоднозначных эффектов. Высокий уровень NO приводит к торможению выделения медиаторов из тучных клеток, индукции нейтрофильного апоптоза, угнетению пролиферации гладкомышечных клеток, что способствует уменьшению выраженности аллергического воспаления и препятствует развитию процессов ремоделирования [611]. Избыточная продукция NO способствует накоплению промежуточных метаболитов, сильнейших оксидантов (пероксинитрита, пероксинитритной кислоты), которые усугубляют имеющиеся повреждения легочной ткани и тем самым поддерживают воспалительный процесс [44, 164, 541].

В выдыхаемом воздухе уровень оксида азота является одним из основных маркеров воспаления дыхательных путей, ассоциированного с атопией. Многочисленными исследованиями доказано, что у пациентов с атопической астмой уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе значительно выше, чем при других заболеваниях респираторного тракта [102, 203, 309, 535, 596]. Таким образом, подтверждается важная роль NO в механизмах хронического аллергического воспаления, имеющего место при БА.

Тесная функциональная взаимосвязь существует между маркерами активности атопического воспаления и гормонами коры надпочечников [186]. Глюкокортикоиды, цитокины IL-4 и IL-10 могут инактивировать только те макрофаги, которые не были активированы TNF-α , IL-1, INF-γ. Поэтому при лечебном использовании глюкокортикостероидов (ГКС) снижается ингибирование индуцибильной NOS.

Таким образом, цитокины IL-4 и IL-10 могут подавлять цитотоксическую функцию макрофагов, как и ГКС. Последние играют важную роль в протеолитической деградации индуцибильной и нейрональной изоформ NOS в качестве механизма регуляции активности энзима [549]. При этом в условиях патологии, когда уровень NO в сотни раз превышает физиологический, гиперпродукция NO блокирует функцию глюкокортикоидного рецептора и снижает эффект ГКС [438].

По мнению Е.М. Камалтыновой и соавт. (2010), у детей школьного возраста содержание метаболитов оксида азота в выдыхаемом воздухе – это биологический маркер, который не является скрининговым, но может быть использован в качестве критерия тяжести и мониторинга эффективности терапии БА [294]. Для оценки активности воспаления в дыхательных путях измеряют активные метаболиты NO, например концентрацию нитрит аниона, который, как правило, выше у лиц с астмой, хотя, по данным ряда авторов, его уровень имеет значительные колебания от 3 до 88 ммоль/л и у здоровых людей [294].

Оксид азота, селективно угнетая активность Th-1 клеток, способствует развитию Th-2-типа адаптивного иммунного ответа. Являясь мощным активатором хемотаксиса эозинофилов, NO одновременно угнетает апоптоз этих важнейших эффекторов атопического воспаления [309]. Перечисленные эффекты NO способствуют прогрессированию аллергического воспаления, внося вклад в формирование симптомов астмы [455, 456]. Некоторые исследователи отмечали повышенный уровень NO в периферической крови у больных БА и подчеркивали его взаимосвязь со степенью тяжести и периодом болезни у детей [215, 238].

Большинство публикаций посвящено определению оксида азота и его метаболитов в биологических средах у взрослых пациентов и лишь единичные работы касаются детей, что определяет актуальность исследований данного маркера ЭД в возрастном аспекте [44, 141, 215, 314].

Важнейшим маркером ЭД является и эндотелин-1 (ЭТ-1) – иммунный пептид и мощный вазоконстриктор. Достаточно полно изучены кардиоваскулярные эффекты ЭТ-1 и его роль в развитии ишемической болезни сердца, системной и легочной гипертензий, ишемических поражений мозга, послеродовых сосудистых осложнений [2, 3, 63, 330].

В легких пептид реализует свое действие через высокоспецифические рецепторы (ET-A, ET-B, ET-C). В норме ЭТ-1 синтезируется в малых количествах (не более 0,1–1 фмоль/мл) и регулирует процессы репарации и тканевого развития, стимулирует высвобождение эндотелиоцитами вазопротективных дилататорных факторов [67, 192, 583].

В настоящее время ЭТ-1 отводится и роль медиатора с многообразными специфическими свойствами. Одним из таких свойств является способность пептида вызывать длительный бронхоспазм, что предполагает его участие в развитиии симптомов БА [27, 330, 375, 572].

ЭТ-1 вносит вклад в формирование бронхообструктивного синдрома, вызывая дегрануляцию тучных клеток, гиперсекрецию слизи и увеличение сосудистой проницаемости с развитием вторичного тканевого отека . Известно, что пептид обладает выраженной провоспалительной активностью, так как способен стимулировать высвобождение ряда провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1β, IL-6) [375, 448, 449, 571, 583].

Кроме того, по данным Finsnes F. et al. (2000) ЭТ-1 может играть ключевую роль в развитие эозинофильного воспаления дыхательных путей [424]. В исследовании, проведенном на биологической модели эозинофильного воспаления, выявлена высокая продукция ЭТ-1 и ускоренный синтез матричной РНК пептида, предшествующих эозинофильной инфильтрации легочной ткани. По мнению авторов, последнее позволяет рассматривать ЭТ-1 как возможную причину эозинофильного ответа [423, 424].

Существенный вклад ЭТ-1 в патофизиологию БА подтверждается в ряде работ, указывающих на достоверное повышение уровня пептида в плазме крови у больных БА, особенно значительное в период обострения заболевания [375, 460, 515].

Эндотелин, продуцируемый клетками дыхательного эпителия и эндотелия, имеет исключительное значение в развитии бронхоспазма, вызываемого физической нагрузкой, так как способствует увеличению тонуса гладких мышц и повышению проницаемости микроциркуляторного русла [583].

Оксид азота задействован в регуляции тонуса и структуры сосудов, способствует мукоцилиарному клиренсу в дыхательном тракте, принимает участие в процессах воспаления и иммунной защиты [405]. Особенно чувствительны к действию NO клетки эндотелия. ЭТ-1 может быть значимым медиатором астмы, влияющим на прогноз заболевания. Необходимо отметить, что роль функциональных маркеров ЭД эндотелина и оксида азота в реализации различных клинических вариантов БА в детском возрасте остается недостаточно ясной и требует дальнейшего уточнения.

1.3.1. Место аллергического воспаления и дисфункции эндотелия в процессах ремоделирования дыхательных путей при бронхиальной астме

Воспаление – системная и тонко скоординированная ответная реакция организма на повреждение тканей и органов [161]. Уровень современных знаний позволяет считать, что стимулы, вызывающие аллергическое воспаление, способны инициировать переход его в ремоделирование дыхательных путей либо вызывать независимое развитие как воспаления, так и ремоделирования бронхов [160, 283, 410, 576].

Под ремоделированием (РМ) понимают комплексный процесс изменения репарации, приводящий к структурным и функциональным нарушениям дыхательных путей и необратимому снижению функции легких в ответ на хроническое воспаление у больных БА. Важную роль в ремоделировании легочной ткани играют эозинофилы, факторы роста, цитокины и эндотелины, которые участвуют в развитии субэпителиального фиброза, гипертрофии/гиперплазии гладкомышечных элементов, метаплазии эпителиоцитов, усилении ангиогенеза [422, 425, 484, 488]. Субэпителиальный фиброз преимущественно связан с накоплением в ретикулярной пластинке фрагментов экстрацеллюлярного матрикса, в том числе разных видов коллагена, что может способствовать развитию гиперреактивности дыхательных путей [422].

В формировании субэпителиального фиброза участвуют эндотелин-1 и -2, цитокины, факторы роста [554]. Для БА характерна гиперпродукция зндотелинов, стимулирующих пролиферацию фибробластов. Biasley R. et al. (2002) установлено усиление образования ЭТ-1 под влиянием тромбина и цитокинов семейства TGF-β, что вызывает выраженную вазоконстрикцию, одновременно индуцируя пролиферацию фибробластов и гладкомышечных сосудистых клеток [339].

Морфогенез тканей контролируется пептидными молекулами, относящимися к семейству факторов роста. TGF-β – это тканеспецифичные (TGF-β1, TGF-β2, TGF-β3) многофункциональные цитокины, участвующие в регуляции пролиферации и дифференцировки многих типов клеток, процессах репарации, клеточной миграции, продукции экстрацеллюлярного матрикса, в частности в экспрессии коллагенов. Источниками TGF-β1 являются практически все клетки организма, но преимущественно моноциты и макрофаги, секретирующие его при активации, а также фибробласты, эндотелиоциты, эозинофилы, тучные клетки, гладкомышечные и другие клетки [125, 591]. Депо цитокина TGF-β1 сохраняется во внеклеточном матриксе в неактивной форме. TGF-β1 освобождается из латентного комплекса под воздействием свободных форм кислорода, изменения pH среды в кислую сторону, что происходит при развитии воспаления в тканях, а также благодаря стимулирующему влиянию металлопротеиназы-9 (Mmp-9) и катепсина на интактную форму фактора роста [521]. При повреждении тканей TGF-β1 является основным медиатором фиброзирования. При воспалении индукция фиброзообразования цитокином ИЛ-13 происходит в результате активации синтеза TGF-β1 [492]. В зависимости от концентрации TGF-β1 способен угнетать рост эндотелиальных клеток или усиливать пролиферацию мезенхимальных клеток, увеличивать синтез белков экстрацеллюлярного матрикса (фибронектина, коллагенов), протеогликанов. TGF-β1 способствует превращению фибробластов в миофибробласты, при его участии возрастает образование слизи и ускоряются процессы репарации [376, 382, 422]. В частности, цитокин участвует в регуляции экспрессии генов, кодирующих фибриллярный коллаген I и III типов [604].

Избыточная продукция TGF-β1 вызывает избыточную продукцию коллагена за счет прямого влияния на фибробласты, способствуя процессу фиброобразования и развитию фиброза тканей у больных с атеросклерозом [524].

Идентифицировано много полиморфных мутаций в гене TGF-B1, влияющих (повышающих) на его экспрессию и связь со многими многофакторными заболеваниями [533]. Показано, что повышенная экспрессия цитокина служит причиной развития фиброза: в почках при нефрозах, в коже при склеродермии и образовании келоидных рубцов, при идиопатическом легочном фиброзе [337, 374, 403]. У мышей направленная инактивация гена TGF-B1 сопровождается гибелью мутантных животных в результате генерализованного воспаления, а выжившие эмбрионы имеют тяжелые пороки развития и умирают вскоре после рождения [470, 496].

В разных популяциях наблюдается достаточно высокая изменчивость по концентрации TGF-β1 в сыворотке крови, находящейся под генетическим контролем. Так, TGF-β1 участвует в регуляции экспрессии ЭТ-1, что является фактором риска гипертонической болезни, особенно у афроамериканцев [592].

Что касается ЭТ-1, то он наряду с бронхоконстрикторной и провоспалительной активностью обладает выраженным профиброзным и пролиферативным потенциалом, усиливающим митогенез гладкомышечных клеток дыхательных путей и фиброз подслизистого слоя бронхов, что предполагает его причастность к ремоделированию дыхательных путей [451, 550, 575].

Наличие и интенсивность воспалительного процесса бронхов обычно устанавливаются косвенно по признакам, определяемым как «маркеры воспаления», спектр, чувствительность и специфичность которых до настоящего времени не имеют однозначного толкования. К таким маркерам относят гиперреактивность бронхов, количество эозинофилов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, уровень eNO, клеточный состав индуцированной мокроты [44, 17, 134]. У взрослых больных БА исследование бронхобиоптатов позволило установить значимый вклад метаболитов NO в процессы ремоделирования бронхиальной стенки [44].

В детском возрасте, несмотря на значительное количество исследований, остаются недостаточно ясными взаимосвязь и взаимозависимость между аллергическим воспалением и процессом РМ бронхов при БА. Существует возможность несоответствия морфологических признаков воспаления бронхов клинической картине заболевания. Получены данные об отсутствии взаимосвязи между толщиной базальной мембраны бронхов и длительностью течения БА, что позволяет предположить о том, что при БА может и не быть неуклонно прогрессирующих изменений бронхов [134].

При РМ бронхов изменение микроциркуляции обусловлено процессами ангиогенеза, расширением сосудов и повышением их проницаемости и другими составляющими эндотелиальной дисфункции [301].

Таким образом, при различных заболеваниях эндотелиальная дисфункция и дисбаланс цитокинов играют значительную роль в развитии и хронизации воспаления, исходом которого является фиброзирование. Между тем вопросы ремоделирования бронхов при БА в детском возрасте наименее изучены.

1.4. Цитокины IL-4, IL-10, INF-γ и TGF-β1 в формировании атопического воспаления при бронхиальной астме

Атопическая БА относится к иммуноопосредованным воспалительным заболеваниям, ассоциированным с Th-2-типом иммунного ответа [104, 255]. Именно активированные Т-хелперы 2-го типа являются основными источниками провоспалительных цитокинов (IL-4, IL-5 и IL-13), являющихся главными медиаторами воспаления при атопических заболеваниях [107, 397, 367]. Исследованиями Foley S. and Hamid Q. (2006) показано, что при АР Т-хелперы 2-го типа индуцируют до 70% всех провоспалительных цитокинов. Большинство Т-лимфоцитов, инфильтрирующих стенку бронхов после контакта с аллергеном, продуцируют цитокин IL-4 [255]. Пептид аутокринно регулирует выработку Th2-хемокинов (CCL17 и CCL22), вызывающих генерацию пула эффекторных Т-лимфоцитов, отвечающих за хронизацию воспаления [504]. На начальных стадиях развития воспаления IL-4, связываясь со своим рецептором на поверхности В-клеток, переключает их на синтез IgE, кроме того IL-4 активирует экспрессию высокоаффинного рецептора к IgE на CD23+ B-лимфоцитах [107]. Наряду с этим IL-4 провоцирует эндотелиальные клетки на производство молекул адгезии, что приводит к миграции клеточных элементов в очаг аллергического воспаления. По данным ряда исследователей, высокая продукция IL-4 ассоциируется с клиническими проявлениями БА и АР, с уровнем IgE у больных БА и с тяжестью ее течения [323, 532, 600]. Обнаружена прямая зависимость содержания IL-4 в конденсате выдыхаемого воздуха с повышением $ОФВ_1$ у больных астмой на фоне терапии стероидами [391]. IL-4 способен активировать выработку факторов роста и тем самым стимулировать ремоделирование дыхательных путей [367].

Роль цитокинов, синтезируемых Th-1-лимфоцитами, и участие INF-γ в иммунопатогенезе атопических заболеваний в настоящее время остается недостаточно ясной. Известно, что INF-γ уменьшает проявления атопии [553, 541]. А дефицит сывороточного содержания INF-γ определяется у детей, рожденных от патологически протекающей беременности с отягощенной по атопическим заболеваниям наследственностью [541]. На синтез INF-γ и иммуноглобулинов у недоношенных новорожденных существенное влияние оказывают тяжелое течение гестоза и декомпенсированная фетоплацентарная недостаточность [228]. У детей грудного возраста низкий уровень цитокина в крови ассоциируется с клиническими проявлениями астмы в возрасте одного года [555]. Показано, что у детей, больных БА, содержание INF-γ в конденсате выдыхаемого воздуха достоверно ниже показателей здоровых детей [471]. Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что повышенная продукция INF-γ может иметь протективное значение в развитии бронхиальной астмы у детей.

Однако в ряде исследований показано, что у больных БА уровень INF-γ в сыворотке крови, лаважной жидкости, конденсате выдыхаемого воздуха повышен и коррелирует с тяжестью заболевания [427]. Установлено, что INF-γ совместно с провоспалительными цитокинами IL-4, IL-5 и IL-13 участвует в поддержании аллергического воспаления, способен усиливать и поддерживать его проявления при сформировавшемся процессе [125, 468].

IL-10 является антагонистом INF-γ. Эти два цитокина ингибируют продукцию и биологическую активность друг друга. У больных с аллергическими заболеваниями выявляется недостаточность клеточного иммунитета и синтеза INF-γ. У таких больных дефект продукции INF-γ связан с гиперпродукцией IL-4 и IL-10, ингибирующих ответ лейкоцитов на IL-12 [305]. IL-10 тормозит синтез провоспалительных цитокинов и участвует в переключении иммунного ответа на Th-2 профиль [506, 560]. Он способен супрессировать продукцию провоспалительных цитокинов и антигенпредставляющую функцию макрофагов и дендритных клеток и в комбинации с IL-4 подавлять продукцию как общего, так и аллергенспецифических IgE, активировать синтез IgG_4 [125]. Согласно литературным данным, у больных БА нарушена секреция IL-10 за счет снижения уровня Т-хелперных лимфоцитов, синтезирующих цитокин [480].

Проведенные в последние годы изыскания позволяют считать TGF-β1 ключевым цитокином, регулирующим активность воспаления при БА [593]. TGF-β1 активирует перестройку клеточного иммунитета при БА с активацией выработки провоспалительных клеток Th-17, Th-9 [556]. Кроме того, данный Ц способствует дифференцировке T-reg.-клеток, эффектами которых являются супрессия пролиферации T_0-лимфоцитов в Th-2-лимфоциты и продукции цитокинов Th-2-профиля, включая IL-4, IL-5 [321, 349, 499, 552]. T-reg. клетки представлены двумя основными типами: постоянным CD4+CD25+ типом клеток, экспрессирующих транскрипционный фактор FoxP3, и индуцируемым типом клеток T-reg.1, секретирующих IL-10 и TGF-β1.У людей оба типа клеток играют важную роль в угнетении аллергического ответа [507, 595]. Кроме того, при длительном пероральном назначении аллергена происходит активация Th-3-хелперов, продуцирующих IL-4, IL-10 и TGF-β1 [466]. Показано, что T-reg.-клетки, IL-10 и TGF-β1 включают Т-клеточную толерантность, при которой Т-лимфоциты остаются «безответными» на воздействие антигена.

При неблагоприятных условиях внешней среды TGF-β1 принимает участие в регуляции процессов репарации, обеспечивающих поддержание жизнеспособности организма [491]. Однако разнонаправленные эффекты TGF-β1 могут быть причиной формирования избыточной его продукции и способствовать фиброзированию легочной ткани при БА и других заболеваниях легких [557]. Особенности нарушения цитокиновой регуляции характеризуют как определенное заболевание, так и его фенотипические проявления. Функциональные полиморфизмы генов цитокинов, связанные с их повышенной или пониженной продукцией играют существенную роль в развитии атопических заболеваний и определяют эффективность терапевтических мероприятий [76, 140].

В связи с этим исследование сывороточного содержания и функциональных полиморфизмов генов основных иммунорегуляторных цитокинов, их взаимозависимости с клиническими проявлениями БА у детей является несомненно актуальным.

1.5. Коморбидность бронхиальной астмы с аллергическим ринитом в детском возрасте – роль в контроле симптомов заболевания

Эпидемиологические исследования последних лет показали, что у большинства пациентов астма и ринит сопутствуют друг другу, имеют общие факторы риска, сходство иммунологического ответа и хронического аллергического воспаления [14, 23, 221, 476]. При сочетании с АР атопическая БА протекает значительно тяжелее, а лечение АР уменьшает симптомы и облегчает течение БА (уровень доказательности А) [510, 565]. В документах ARIA и ряде публикаций показано, что ринит может провоцировать воспаление слизистой бронхов и, наоборот, БА может провоцировать развитие симптомов АР [469, 589]. Вышеперечисленное явилось основанием для появления концепции единого заболевания верхних и нижних дыхательных путей у взрослых пациентов, страдающих астмой и аллергическим ринитом [512, 514].

У детей дошкольного возраста ринит и астму рассматривают как сопутствующие заболевания [431, 435]. С позиции концепции морфофункциональной общности верхних и нижних отделов респираторного тракта АР рассматривают как фактор риска БА [GINA, 2006].

Для астмы в большей степени характерно слущивание эпителия, спазм гладкой мускулатуры и в результате хронического воспаления ремоделирование дыхательных путей. Структурные изменения слизистой верхних дыхательных путей при АР, а именно субэпителиальный фиброз, выявляются у детей уже в раннем возрасте [586]. У больных с АР нарушение носового дыхания в результате персистирующего воспаления играет важную роль в ассоциации с БА.

Клинические наблюдения убедительно свидетельствуют о влиянии состояния полости носа и околоносовых пазух на функцию легких, а также процессов, происходящих в легочной ткани, на функциональное состояние слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух [123, 291, 167,171]**.** Тесная функциональная взаимосвязь нередко вызывает трудности в определении источника патологии дыхательной системы, но понятно, что нарушение носового дыхания может приводить и, вероятно, приводит к ухудшению течения любого заболевания легких и влияет на эффективность терапевтических мероприятий [69, 123, 168, 230].

При ассоциации БА с АР усиление действия на бронхи аллергенов, холодного воздуха и других триггеров усугубляют микроциркуляторные нарушения и мукоцилиарную дисфункцию в слизистой оболочке бронхов, усиливают бронхиальную гиперреактивность. При данном состоянии у детей преобладает поливалентная сенсибилизация: бытовая и эпидермальная в сочетании с пищевой [70]. Аллергическое воспаление верхних дыхательных путей приводит к поступлению в кровоток больного медиаторов аллергии, которые способствуют развитию и сохранению воспаления нижних дыхательных путей [171].

Несмотря на очевидность взаимного отрицательного влияния АР и БА, факторы, способствующие их коморбидности, изучены недостаточно полно. В настоящее время не ясно, являются ли БА и АР самостоятельными заболеваниями или они представляют различные фенотипы одной нозологической единицы, не установлены причины формирования данных фенотипов, что определяет высокую актуальность изучения коморбидности БА и АР у детей.

1.6. Характеристика некоторых показателей гормонального гомеостаза у больных атопической бронхиальной астмой

Известно, что белковые гормоны, такие как пролактин и гормон роста, индуцируют течение системных воспалительных реакций и могут вызывать локальные иммунорегуляторные эффекты [107, 267]. В последние десятилетия внимание исследователей привлекает роль нарушения секреции пролактина в генезе различных иммунноопосредованных заболеваний. У детей физиологическая гиперпролактинемия наблюдается в неонатальный период, при стрессе и физических упражнениях; при приеме препаратов (блокаторов Н2-гистаминорецепторов, блокаторов кальциевых каналов, эстрогенов) и при других состояниях. Высвобождение ПРЛ иммунной системой регулируется IL-6, IL-1, INF-γ, TNF-α [324, 547].

Спектр биологического действия гормона широк и в физиологических концентрациях пролактин является трофическим фактором, необходимым для нормального развития лимфоидной ткани, индукции Т- и В-лимфоцитов. Гормон индуцирует синтез рецепторов к IL-2, участвует в контроле за эффекторной фазой иммунного ответа на начальном этапе активации лимфоцитов, увеличивает продукцию иммуноглобулинов М и G активированными В-лимфоцитами [127, 350].

Дисбаланс пролактина ведет к подавлению иммунного ответа. Трансформация Т-хелперов в клетки памяти нуждается в стимуляции как IL-2, так и пролактином. Так, после стимуляции клеток памяти антигеном в культурах Т-лимфоцитов обнаруживается экспрессия генов пролактина и IL-2. В ряде лабораторий показана продукция гормона культурами нормальных лимфоидных клеток при их стимуляции IL-1. Гипопролактинемия сопровождается нарушением активации макрофагов и продукции INF-γ [75, 176].

Повышение сывороточного содержания ПРЛ является ранним маркером отторжения трансплантата при пересадке сердца и наблюдается при многих аутоиммунных заболеваниях [547, 546]. Между тем данные о характере влияния ПРЛ на клеточный и гуморальный иммунитет человека носят весьма противоречивый характер и требуют дальнейшего анализа и изучения [75, 267].

Уровень гормона кортизола, отвечающего за адаптацию человека к стрессу, не меняется с возрастом. Однако исследованиями Т.А. Макаровой и Т.Г. Авдеевой (2000) показано, что в раннем неонатальном периоде высокоинформативными признаками неблагоприятного прогноза по аллергической патологии могут служить низкие показатели кортизола в пуповинной крови – менее 410 нмоль/л [178].

Одним из главных эффектов стресса считается повышенная выработка адренокортикотропного гормона гипофизом, что приводит к усиленной продукции кортизола надпочечниками при многих соматическх заболеваниях. Возросший уровень кортизола побуждает ангиотензинрениновую систему (антигенпрезентирующие клетки) к высвобождению в большей мере IL-10, чем IL-12, и формированию Th-2-цитокинового профиля. Более того, кортизол активно потенциирует некоторые функции Th-2-клеток и усиливает способность IL-4 к запуску выработки IgE [11, 324].

ГКС являются потенциальными ингибиторами продукции цитокинов и, как известно, ингибируют транскрипцию генов этих молекул, супрессируют активность цитокининдуцированной фосфолипазы-А2 и последующее высвобождение арахидоновой кислоты [186, 256].

Известно, что тестостерон снижает антителообразование, а эстрогены усиливают гуморальный ответ [289]. Установлена связь функциональной активности щитовидной железы с хроническими воспалительными процессами [127, 324].

Понимание сложных взаимодействий между различными компонентами эндокринной системы у больных БА – необходимое условие для более эффективной терапии заболевания, однако именно они наименее изучены у больных детского возраста (Юхтина Н.В. соавт., 2002).

1.7. Основные принципы оценки контроля симптомов бронхиальной астмы у детей

Несомненно, улучшение качества жизни детей, больных атопическими заболеваниями, и их родителей непосредственно связано с эффективностью лечебных и превентивных мероприятий [90, 92, 106, 150]. Классическая тактика в отношении больных БА и АР представляет собой элиминационные мероприятия в окружающей среде, медикаментозное лечение в зависимости от тяжести клинических проявлений (топические глюкокортикостероиды, лейкотриеновые препараты) и специфическую аллерговакцинацию [15, 103, 165, 251, 342].

Современная концепция патогенеза атопических заболеваний основана на развитии хронического воспаления в органах-мишенях, что определяет применение препаратов с противовоспалительной активностью в качестве патогенетической терапии атопической БА и АР [105, 137, 241, 434]. В последние десятилетия прогресс в лечении БА связан с широким использованием в качестве базисной терапии жирорастворимых ингаляционных ГКС (ИГКС). ИГКС способны создавать высокую концентрацию в трахеобронхиальном дереве, а ограниченное всасывание значительно снижает их негативное системное действие [32, 55, 68, 139].

ГКС являются единственными представителями лекарственных средств, которые способны оказывать влияние на все этапы ремоделирования сосудов дыхательных путей при БА (ангиогенез, повышение проницаемости и уменьшение тонуса). В малых дозах при ингаляционном введении ГКС изменяют кровоток в дыхательных путях за счет сужения сосудов и уменьшения отека, в высоких дозах они уменьшают общее количество сосудов и ограничивают сосудистую зону дыхательных путей [206, 299, 386].

При БА терапевтический эффект ИГКС осуществляется за счет подавления острого и хронического аллергического воспалений в дыхательных путях и подавления выработки провоспалительных Ц. Несмотря на широкое применение ИГКС в терапии БА, вопросы безопасности и длительности применения этих средств в педиатрии продолжают активно обсуждаться и изучаться [313].

В настоящее время экспериментально изучаются методы, направленные на коррекцию и предупреждение иммунологических и воспалительных нарушений. Среди них наиболее перспективными являются модуляция баланса Th-1/Th-2 клеток в сторону Th-1. Для усиления Th-1 – ответа исследуются олигосахариды Mycobacterium vaccae или прямое введение ингибирующих Ц, например IL-10, IL-12, INF-γ [271]. Разработка новых методов терапии идет по пути поиска средств, ингибирующих действие различных медиаторов аллергии, применения анти-IgE моноклональных антител для блокирования молекул IgE в сыворотке [9, 205].

Таким образом, стратегия и тактика лечения атопических заболеваний тесно связаны с развитием аллергического воспаления, а также с факторами внешней среды, играющими решающую роль в экспрессии генов аллергического воспаления, с коморбидностью атопических заболеваний [48, 72, 73].

Основной целью терапии БА, как и других хронических заболеваний, является достижение и поддержание контроля симптомов (в идеале – полная ремиссия заболевания) и повышение качества жизни больного ребенка и его семьи [46, 151, 152, 208].

К поиску нового подхода в лечении БА стали данные исследований, показавшие, что, терапия, исходя из тяжести заболевания, не приводит к полному контролю над ним даже в экономически благополучных странах Западной Европы [503]. По современным данным терапия БА, выбранная с учетом тяжести заболевания, приводит к полному контролю симптомов лишь у 60% детей [32].

Тяжесть БА зависит не только от выраженности симптомов заболевания, но и от ответа больного на терапию [138, 209]. У конкретного пациента степень тяжести БА может меняться на фоне лечения, например в результате расширения спектра сенсибилизации и ее обогащения в течение ряда лет за счет бытовой, микогенной, пищевой и прочей [347]. Приведенные выше доводы явились основанием для пересмотра исполнительным комитетом GINA в 2006 году и обоснования рекомендаций исходить из положения о том, что лечение БА должно основываться на уровне контроля заболевания, а не на степени его тяжести [444].

Контроль над астмой означает, что у пациентов отсутствуют симптомы заболевания (в том числе и ночные) или они минимальные, нет ограничения активности (включая физические упражнения), отсутствует необходимость в препаратах неотложной помощи (или она минимальная), частота обострений крайне низкая. Достигнутый уровень контроля БА оценивается по частоте применения препаратов скорой помощи в дополнение к текущей терапии с целью купирования обострения. Выделяют полный и частичный уровни контроля БА и не контролируемую БА [32, 573]. По мнению А.С.Белевского, «…несмотря на пристальное внимание врачей к проблеме БА, данное заболевание таит еще множество загадок, из которых наиболее актуальной является принципиальная возможность достижения контроля симптомов болезни» [25].

Определение уровня контроля заболевания используется в современной клинической практике для оценки текущего состояния больного [347, 444]. Степень тяжести заболевания определяет необходимый объем противоастматической терапии [209].

Отсутствие контроля БА на фоне лечения ИГКС у больных детей может быть связано с индивидуальными особенностями патогенеза заболевания, которые формируются под влиянием иммунологических, в том числе иммуногенетических, метаболических (метаболизм фармакологических средств) и других характеристик больного ребенка, таких как [238, 573].

Очевидно, что достижение контроля симптомов бронхиальной астмы является актуальной и сложной проблемой [12, 56, 139, 195, 210, 212].

Выполненный нами анализ литературных данных демонстрирует выраженный клинический полиморфизм атопической БА [195, 609, 610]. В рамках данной нозологической единицы в детском возрасте существуют различные фенотипы, отличающиеся возрастными характеристиками больных, тяжестью болезни, коморбидностью с другими атопическими заболеваниями, подверженностью терапии ИГКС. В формировании перечисленных фенотипических проявлений участвуют многочисленные составляющие: пол, возраст и генетические детерминанты больного; течение перинатального периода, особенности иммунного и гормонального статуса, сложное воздействие факторов внешней среды и многое другое [577]. Важной и актуальной проблемой современной медицины является коморбидность атопических заболеваний, в частности БА и АР.

Между тем необходимо признать, что стройной и однозначно объясняющей формирование фенотипов БА у детей концепции в настоящее время не существует, и для ее создания требуются новые знания в области клиники и патогенеза заболевания [32, 194].

Получение таких знаний и их многофакторный анализ, безусловно, будут способствовать своевременной диагностике БА у детей, разработке способов прогнозирования результатов различных терапевтических воздействий, с целью персонифицирования программ лечения и профилактики астмы в детском возрасте [55].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования

Исследование выполнено в два этапа. В течение 2005–2012 гг. в детских отделениях Клиники Башкирского государственного медицинского университета обследовано 412 пациентов в возрасте 3–16 лет (средний возраст 9,15±3,47 года), проживающих в г. Уфе и направленных в стационар по поводу БА разной степени тяжести с целью верификации диагноза, диагностики сопутствующих заболеваний и коррекции терапии.

У всех обследованных детей диагноз заболевания устанавливался и верифицировался на основании диагностических критериев и современной классификации болезни согласно положениям «Глобальной стратегии по лечению и профилактике бронхиальной астмы» (2006) и Национальной программе «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактиа» [32, 61].

Диагностка БА осуществлялась на основе анамнеза, клинических проявлений, функциональных тестов ($ОФВ_1$, ЖЕЛ, ПСВ, тест с физической нагрузкой для выявления БГР), специфической аллергической диагностики (кожные пробы с небактериальными аллергенами, определение специфических IgE-антител).

У детей в возрасте младше 5 лет диагностика БА включала сбор анамнеза, оценку клинических симптомов, кожные пробы с небактериальными аллергенами, определение уровня общего IgE и специфических IgE-антител в сыворотке крови.

Первый этап обследования детей выполнен с целью достижения максимальной однородности когорты детей, больных атопической БА, и исключения больных с сопутствующими заболеваниями в стадии обострения или в сочетании с бронхообструктивным синдромом. План обследования пациентов включал общеклинические методы (клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ); инструментальные методы (пикфлоуметрия и спирография детям в возрасте старше 5 лет); кал на яйца гельминтов и анализ крови на антитела к гельминтам; консультации аллерголога, гастроэнтеролога и ЛОР-врача; ультрозвуковое исследование органов брюшной полости, фиброгастродуоденоскопия, определение содержания общего IgE и специфических IgE-антител в сыворотке крови.

В результате стационарного обследования диагноз БА был исключен у 31 ребенка с бронхообструктивным синдромом, обусловленным обструктивным бронхитом и воспалительными заболеваниями ЛОР-органов.

В группе детей, больных БА (n=381) атопический характер заболевания верифицирован у 267 (70,1%) детей.

Под атопическим воспалением понимается воспаление, которое спровоцировано и обостряется при контакте больного с причинно-значимым аллергеном, носит IgE-зависимый характер. С диагностической целью нами использовались общепризнанные маркеры атопии: увеличение содержания общего IgE в сыворотке крови, эозинофилия периферической крови и положительные кожные аллерготесты [77, 111, 363, 365].

В результате обследования диагноз БА легкой степени тяжести выставлен 139 (52,06%) пациентам, среднетяжелой – 112 (41,95%), тяжелой – 16 (5,99%) пациентам.

Целью второго этапа исследования являлась комплексная оценка клинико-анамнестических, аллергологических, иммунологических и генетических характеристик в группах детей, больных атопической БА, достигших полного и частичного контроля заболевания через 3 месяца противовоспалительной терапии рекомендуемыми дозами ИГКС.

На участие во втором этапе исследования дали информированное согласие 230 пациентов и их родителей.

На втором этапе обследования критериями включения в основную группу наблюдения явились:

– возраст пациентов 3–16 лет;

– пациенты, в течение последнего месяца перед исследованием не получавшие лечение адекватными тяжести заболевания дозами системными ГКС и ИГКС, пролонгированными β_2 – агонистами, антилейкотриеновыми препаратами;

– установленный верифицированный диагноз атопической бронхиальной астмы;

– увеличение сывороточного уровня общего IgE выше 60 МЕ/мл для детей в возрасте до 3-х лет и – более 100 МЕ/мл для детей в возрасте старше 3-х лет;

– отсутствие сопутствующих хронических соматических заболеваний;

– отсутствие инфекционных заболеваний ЛОР-органов;

– отсутствие дифференцированных форм соединительнотканной дисплазии;

– информированное согласие детей и родителей на участие в исследовании.

БА считалась контролируемой при наличие следующих критериев:

– дневные симптомы отмечаются не более двух раз в неделю;

– нет ограничений активности больного из-за симптомов заболевания;

– ночные симптомы отмечаются 0–1 раз в месяц (0–2 раза в месяц, если ребенок старше 12 лет);

– препараты неотложной терапии используются больным дважды или менее раз в неделю;

– нормальная функция легких по данным пикфлоуметрии;

– 1–2 обострения за прошедший год.

Частично контролируемая астма диагностировалась при наличии ограниченного числа симптомов и снижении показателей ПСВ менее 80% от должного или индивидуально лучшего значения. Неконтролируемой астма считалась при наличие на протяжении недели трех или более признаков частично контролируемой астмы.

На втором этапе исследования, после верификации диагноза атопической БА с учетом степени тяжести заболевания детям были назначены следующие режимы фармакотерапии:

– больным с лёгкой персистирующей БА назначался флутиказон пропионат в дозе 200 мкг/сутки и сальбутамол 100 мкг по требованию;

– больным со среднетяжёлой персистирующей БА назначался флутиказон пропионат в дозе 400 мкг/сутки;

– больным с тяжёлой персистирующей БА назначался флутиказон пропионат в дозе 500 мкг/сутки. Для исследования был выбран флютиказон пропионат, обладающий низкой пероральной биодоступностью (менее 1%). Больные были обучены применению препарата, так как недостаточная скорость вдоха уменьшает поступление ИГКС в нижние дыхательные пути.

Второй этап исследования не завершили 84 ребенка. Основными причинами исключения из исследования явились самовольное использование пациентами в ходе исследования различных фармакологических препаратов (витаминов, противовирусных, гомеопатических, жаропонижающих средств), а также острые респираторные заболевания. В оценке эффективности трехмесячного курса ИГКС участвовало 146 детей.

Для решения поставленных в настоящей работе задач были сформированы две основные группы – 69 пациентов с атопической БА без сопутствующих АЗ (I группа) и 77 пациентов с БА, коморбидной с аллергическим ринитом (II группа). В основных группах выделены подгруппы больных с полным (Iа и IIа) и частичным контролем симптомов (Iб и IIб) болезни после терапии.

Диагностика аллергического ринита выполнена с учетом рекомендаций ARIA (2001) и включала обязательное обследование ЛОР-врача [345, 276]. Число пациентов II группы с интермитирующим аллергическим ринитом (ИАР) составило 40 человек (80,0% – легкое и 20,0% – среднетяжелое/тяжелое течение), с персистирующим аллергическим ринитом (ПАР) – 37 человек

(75,68% – легкое и 24,32% – среднетяжелое/тяжелое течение). Среди больных II группы преобладали больные с легким течением АР (60–77,92%).

Контрольную группу составили 58 здоровых детей в возрасте 3–16 лет, проживающих в г. Уфе. Основополагающими критериями отбора в указанную группу являлись отсутствие атопии в индивидуальном и семейном анамнезе, уровень общего IgE в сыворотке крови ниже 50 МЕ/мл на момент обследования, отсутствие хронических соматических заболеваний и хронических инфекционных заболеваний ЛОР-органов.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Общеклинические методы

Сбор анамнеза и объективное обследование детей осуществлялись на основе клинико-анамнестического метода исследования. При сборе анамнеза особое внимание обращалось на выявление факторов патологического течения беременности и родов, выяснялись особенности течения периода новорожденности и раннего возраста, уточнялись сведения о перенесенных заболеваниях, анализировались данные о санитарно-гигиенических и экологических особенностях места проживания ребенка, играющих существенную роль в становлении атопической конституции у детей. Сбор жалоб, выяснение данных индивидуального, семейного и аллергологического анамнеза проводили в процессе личной беседы с больным ребенком и его родителями, а также путем анализа историй развития ребенка (форма 112-у). С помощью генеалогического метода выяснялись сведения об аллергических и атопических заболеваниях родственников минимум в трех поколениях.

Клинический осмотр проводился с учетом жалоб больного и с применением общепринятых методов физикального обследования. На основании критериев тяжести заболевания оценивали клинический статус больного. Диагноз БА, степень тяжести и период болезни устанавливались в соответствии с критериями GINA и требованиями отечественных программных документов [32, 61]. Всем больным выполнены стандартные лабораторные методы исследования: клинические анализы крови и мочи, биохимические анализы крови. Инструментальные методы исследования включали электрокардиографию, исследование функции внешнего дыхания (пикфлоуметрию и спирографию детям в возрасте старше 5 лет), рентгенологическое исследование органов грудной клетки, околоносовых пазух и черепа (по показаниям), ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эхокардиографию (по показаниям).

2.2.2. Определение степени дисплазии соединительной ткани

Диагностика соединительнотканной дисплазии (ДСТ) основывалась на выявлении внешних и внутренних фенотипических маркеров дисплазии соединительной ткани (СТ). Внешние фенотипические признаки ДСТ определялись с использованием фенотипических таблиц Земцовского Э.В., содержащих описание 44-х наиболее распространенных морфодисплазий [99]. При тщательном объективном осмотре детей учитывались такие признаки, как астеническая конституция, гипотрофия, нарушения осанки, повышенная ломкость ногтей, нарушение соотношения длины 2- и 4-го пальцев кисти и 1- и 2-го пальцев стопы с образованием в последнем случае сандалевидной щели, гиперэластичность кожи (при величине кожной складки над наружными концами ключиц не менее 3 см), наличие белых стрий при нормальной массе тела, множественные пигментные пятна, гипертрихоз, гемангиомы, ангиоэктазии, поперечные складки на животе, грыжи, плоскостопие, искривление ног, короткие или кривые мизинцы рук, утолщение ногтевых фаланг, син- или полиарахнодактилия, низкорасположенные асимметричные уши, неправильное развитие ушных раковин, малые или приросшие мочки ушей, большие оттопыренные уши, врожденная тугоухость, высокое «готическое небо», нарушение роста зубов, аномалия прикуса, расщепление язычка, исчерченность языка, скошенный подбородок, толстые губы с бороздками, малый или большой рот, миопия, эпикант, глазной гипо- или гипертелоризм, птоз, колобома, прогрессирующая патология зрения, неправильная форма черепа, несращение губы и верхнего неба, короткая шея, искривление носовой перегородки, частые носовые кровотечения, деформация грудной клетки, наличие гипермобильности суставов (ГМС), которая диагностировалась при сумме баллов более 4-х по методу P. Beighton (1989) [370].

Диспластические изменения со стороны внутренних органов определялись общепринятыми клиническими и инструментальными методами (УЗИ, ЭХО-кардиография)**.**

Степень диспластических изменений определяли, используя критерии диагностики, предложенные Т. Милковска-Димитровой и А. Каркашевым (1982): главные (плоскостопие, расширение венозной сети на коже, готическое небо, гипермобильность суставов, патология зрения, деформация грудной клетки и позвоночника, увеличенная растяжимость или дряблость кожи) и второстепенные (аномалия ушных раковин, преходящие суставные боли, птеригодактилия, аномалия зубов, подвывихи суставов) [187]. СТД 1-й (легкой) степени диагностировали при наличии двух главных признаков, 2-й (средней) степени – 3-х главных и 2–3-х второстепенных и СТД 3-й степени – при наличии пяти главных и 3–4-х второстепенных.

Кроме того, степень СТД оценивалась по балльной методике, предложенной Фоминой Л.Н. (2001): диагностическая значимость фенотипических признаков обозначалась соответствующим количеством баллов (диагностических коэффициентов), сумма которых определяла степень СТД [28]. Сумма баллов менее 12 соответствовала первой степени СТД, рассматриваемой как вариант нормы. Вторая степень диагностировалась при сумме баллов от 12 до 23, третья степень соответствовала сумме более 23 баллов. Значимость фенотипических признаков СТД приведена в приложении 1.

Диагностические подходы к СТД достаточно разнообразны [285, 334]. Современные молекулярно-генетические и биохимические методы диагностики дорогостоящи и трудоемки. В связи с этим на начальном диагностическом этапе использование информативных клинико-анамнестических и функциональных методов обследования, позволяющих выявлять дефекты соединительной ткани и правильно оценивать природу заболевания, бесспорно, актуально.

2.2.3. Иммуноаллергологические методы

Для выявления причинно-значимых аллергенов всем детям в период ремиссии заболевания на фоне отсутствия медикаментозной терапии противоаллергическими (антигистаминными, стабилизаторами мембран тучных клеток, в том числе препаратами кромогликата и недокромила натрия, системными и топическими глюкокортикостероидами) и симпатомиметическими препаратами проводилось специализированное аллергологическое тестирование с постановкой кожных проб.

Концентрацию общего IgE (МЕ/мл) в сыворотке крови определяли у всех детей основных и контрольной групп методом одностадийного твердофазного иммуноферментного анализа типа «сэндвич» с использованием тест-систем «IgE общий ИФА COBAS CORE» производства АО «Рош-Москва». Использовалась следующая градация уровня IgE в сыворотке крови: очень низкий уровень – до 60 МЕ/мл, низкий уровень – 60–150 МЕ/мл, умеренный уровень – 150–400 МЕ/мл, высокий уровень – 400–800 МЕ/мл, очень высокий уровень – более 800 МЕ/мл [465].

При слабо положительных или отрицательных результатах кожных проб при наличии анамнестических данных, указывающих на выраженную связь клинических симптомов с экспозицией того или иного аллергена и у больных раннего возраста, спектр сенсибилизации устанавливали путем оценки титров IgE – специфических антител к пищевым, эпидермальным, бытовым, пыльцевым, микогенным аллергенам методом ИФА с помощью тест-систем производства г. Ставрополь (Россия).

Уровень цитокинов IL-4, IL-10, INF-γ в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа типа «сэндвич» с использованием тест-систем фирмы ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) на базе центральной научно-исследовательской лаборатории БГМУ (зав. лабораторией профессор Фархутдинов Р.Р.).

Уровень TGF-β1 определяли с использованием тест-систем производства фирмы «DRG Instruments GmbH» (Германия) для количественного анализа цитокина в сыворотке крови человека. Принцип метода заключается в определении TGF-β1 твердофазным иммуноферментным методом типа «сэндвич».

Забор крови всем детям выполнялся утром (в 8–9 часов) из локтевой вены. Сыворотку крови получали с помощью центрифугирования при 1500 об/мин в течение 5 минут. Полученные образцы сыворотки хранили при минус 25°C.

Для исключения гельминтозов всем детям проводили специализированное копрологическое и иммунологическое исследования (ИФА) на базе соответствующих лабораторий ГКБ № 4, ГКБ № 18.

Оценка структурно-функционального состояния эндотелия выполнялась в иммунологической лаборатории Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова (гл. врач Нагаев Р.Я.)

Для оценки функционального состояния сосудистого эндотелия определялось содержание оксида азота в сыворотке крови по концентрации конечных стабильных метаболитов (нитратов и нитритов) по методу Емченко Л.Н. (1994). Определение этих веществ проводилось методом, основанном на способности кадмия в присутствии цинка восстанавливать нитрат до нитрита [614]. Анализируемые пробы сывороток в объеме 1 мл в центрифужных пробирках смешивали с 1 мл 17% феррицианида железа и 1 мл 50% раствора сульфата цинка, затем прибавляли 2 мл аммиачно-хлоридного буфера и 5 мл дистиллированной воды, перемешивали и центрифугировали (2500 об/мин.) 20 минут. Параллельно проводился «холостой» опыт. Аликвоту центрифугата объемом 5 мл смешивали с 2,5 мл аммиачно-хлоридного буфера, 2,5 мл дистиллированной воды и пропускали через колонку с губчатым кадмием. Полученный элюат соединяли с 5 мл 0,25% раствора стрептоцида, 1 мл HCl (1:2), 1 мл 0,1% раствора нафтиленамида и инкубировали 10 минут при комнатной температуре. Затем пробы фотометрировали на фотоэлектрокалориметре (ФЭК-56) при длине волны 540 нм в кювете с длиной оптического пути 5 см против «холостой» пробы. Концентрацию нитратов определяли по калибровочному графику в мкг/мл. Содержание нитратов (X, мг/л) в анализируемых образцах рассчитывали по формуле (1):

$$\mathbf{X=C1\times V1\times V2/V3\times V4,} \qquad (1)$$

где C1 – концентрация нитрат-ионов в фотометрическом растворе, найденная по калибровочному графику(в мкг/мл);

V1 – общий объем безбелкового экстракта(в мл);

V2 – общий объем фотометрического раствора в мл,

V3 – объем образца, взятый для анализа (в мл),

V4 – объем безбелкового экстракта, взятый для дальнейшего анализа (в мл).

Определение уровня эндотелина-1 в сыворотке крови проводилось методом прямого иммуноферментного анализа с использованием набора фирмы «Biomedica Medizinproduct» (Австрия).

Структурное состояние эндотелия оценивалось по количеству циркулирующих (десквамированных) эндотелиальных клеток (ЦЭК), определяемых по методу J. Hladovec (1978), основанному на изоляции клеток эндотелия вместе с тромбоцитами с последующим осаждением тромбоцитов с помощью аденозиндифосфата [454].У пациентов кровь забирали из локтевой вены в количестве 5 мл, в качестве стабилизатора использовался 3,8% лимоннокислый натрий в соотношении 1:9. Кровь центрифугировали 10 минут (200 g). Затем 1 мл плазмы смешивали с 0,2 мл натриевой соли аденозиндифосфата в концентрации 1 мг/мл. Смесь механически перемешивали 10 минут и центрифугировали в прежнем режиме для удаления агрегатов тромбоцитов. Супернатант в другой емкости центрифугировали 15 минут (200 g) для осаждения эндотелиальных клеток. Полученный осадок суспендировали в 0,1 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Готовой суспензией заполняли камеру Горяева, и количество ЦЭК подсчитывали в двух сетках камеры методом фазово-контрастной микроскопии.

2.2.4. Исследование гормонального профиля

Исследование гормонального профиля выполнено в центральной научно-исследовательской лаборатоии БГМУ и включало иммунорадиометрическое определение в сыворотке крови пролактина, тиреотропного гормона, кортизола, тироксина, трийодтиронина, тестостерона, эстрадиола с использованием реактивов фирмы IMMUNOTECH (Чешская Республика).

2.2.5. Инструментальные и другие методы исследования

Исследование функции внешнего дыхания осуществлялось методом спирографии и пикфлоуметрии в отделении функциональной диагностики клиники БГМУ (зав. отделением Файзуллина Е.П.). Спирография выполнялась по стандартной методике детям в возрасте старше 5 лет в утренние часы, натощак, с прекращением приема лекарственных препаратов за 12 часов до исследования. Индивидуальные результаты сопоставлялись с должными значениями по номограммам (Polger G. et al., 1971). В случаях, когда анамнестические данные, указывающие на нарушения дыхания, сочетались с нормальными спирографическими показателями, проводили провокационные пробы с ингаляцией пара дистиллированной воды и физической нагрузкой. Диагностически значимыми считали падение ПСВ на 20% и более и снижение ОФВ$_1$ ниже 80% от должной величины. Пациенты вели дневники с регистрацией показателей ПСВ утром и вечером.

2.2.6. Молекулярно-генетические методы исследования

Для изучения вклада генетических особенностей в патогенез и исходы лечения атопической БА у детей были исследованы полиморфные варианты генов цитокинов, участвующих в развитии аллергического воспаления и метаболизме экзо- и эндогенных веществ, в том числе медиаторов воспаления: *IL4* (-590C>T), *TGFβ1 (-509C>T), IL10 (-627C>A)*. Исследования проводились в лаборатории молекулярной генетики человека (зав. лабораторией чл.-корр. АН РБ, д. б. н., профессор Хуснутдинова Э.К.) института биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН (директор академик АН РБ, д.б.н., профессор Вахитов В.А.)

Выделение геномной ДНК из периферической крови осуществлялось методом фенольно-хлороформной экстракции (Mathew et al., 1984). Амплификацию изучаемых локусов проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК на амплификаторе «Терцик» производства компании «ДНК-технология» (Москва).

После амплификации и рестрикции разделение фрагментов ДНК проводили при помощи электрофореза в 7% полиакриламидном геле (ПААГ), приготовленном из 30% раствора ПААГ (соотношение акриламид: N, N' – метиленбисакриламид – 29:1). Электрофорез проводили в 1×ТБЕ буфере (0,089 М трис-HCl; 0,089 М борная кислота; 0,002 М ЭДТА, pH=8,0). Перед нанесением на гель пробы смешивали в соотношении 5:1 с краской, содержащей 0,25% бромфенолового синего, 0,25% ксиленцианола и 15% фикола. После окончания электрофореза гель окрашивали раствором бромистого этидия и фотографировали при ультрофиолетовом освещении. Характеристика локусов, исследованных методами ПЦР И ПДРФ-анализа и условия их анализа представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Характеристика локусов, исследованных методами ПЦР и ПДРФ-анализа, и условий их анализа

Ген	№ rs	Поли-морфный вариант	Последовательность праймеров (5’→3’)	Метод детекции	Номенклатура аллелей (размер фрагментов, п.н.)	Ссылка
IL4	rs2243250	-590C>T	TAAACTTGGGAGAACATGGT TGGGGAAAGATAGAGTAATA	ПЦР/ПДРФ (AvaII)	C (177, 18) T (195)	Noguchi E. et al., 1998
IL10	rs1800872	-627C>A	CCTAGGTCACAGTGACGTGG GGTGAGCACTACCTGACTAGC	ПЦР/ПДРФ (RsaI)	A (236, 176) C (412)	Hang L.W. et al., 2003
TGFB1	rs1800469	-509C>T	CCGCTTCTGTCCTTTCTAGG AAAGCGGGTGATCCAGATG	Eco81I (SauI)	T (406) C (223, 183)	Silverman E.S. et al., 2004

2.2.7. Статистическая обработка результатов исследования

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с помощью методов медико-биологической статистики с использованием пакета Statistica 8.0.

Для выбора мер центральной тенденции, вариации, корреляции, а также статистических критериев сравнения средних количественных показателей, выполнялась проверка нормальности распределения количественных показателей с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. В качестве меры центральной тенденции и вариации использовались соответственно среднее арифметическое и стандартное отклонение для показателей, у которых тест Колмогорова-Смирнова подтверждал нормальность распределения. Медиана и квартили использовались для описания центральной тенденции и вариации показателей, нормальность распределения которых отвергалась по критерию Колмогорова-Смирнова. В приводимых в работе таблицах $M \pm \sigma$ – среднее арифметическое ± стандартное отклонение, Me – медиана, Q_1 – нижний квартиль, Q_3 – верхний квартиль, n –количество пациентов [59].

Для оценки связи двух показателей в работе использовались следующие меры связи и соответствующие критерии проверки их значимости:

1. Точечно-бисериальный коэффициент корреляции (R_{tb}) для оценки связи бинарного показателя с количественным.

2. Коэффициент корреляции Пирсона (R_P) для оценки связи двух количественных показателей, распределенных по нормальному закону.

3. Коэффициент корреляции Спирмена (R_S) для оценки связи:

– двух количественных показателей, распределенных не по нормальному закону;

– качественного порядкового показателя и количественного показателя;

– двух качественных порядковых показателей.

4. Для оценки связи двух бинарных показателей использовался χ^2-критерий с поправкой Йетса для двухвходовых таблиц.

Для сравнения групповых средних в двух группах для тех показателей, у которых критерий Колмогорова-Смирнова подтверждал нормальность распределения, использовался критерий Стьюдента. В тех случаях, когда нормальность распределения показателя в генеральной совокупности отвергалась, использовался тест Манна-Уитни.

Для сравнения групповых средних в нескольких группах для тех показателей, у которых критерий Колмогорова-Смирнова подтверждал нормальность распределения и тест Левена подтверждал однородность внутригрупповых дисперсий, использовался параметрический дисперсионный анализ. Для тех показателей, у которых дисперсионный анализ выявил значимость различий групповых средних, выполнялись дополнительно множественные сравнения групповых средних с использованием LSD-теста.

Для сравнения групповых средних в нескольких группах для тех показателей, у которых условия корректности применения параметрического дисперсионного анализа не выполнялись, использовался тест Крускалла-Уоллиса. Для тех показателей, у которых тест Крускалла-Уоллиса выявил значимость различий групповых средних, выполнялись дополнительно множественные сравнения для выявления групп, попарно отличающихся друг от друга.

Для описания бинарных признаков в работе приводятся абсолютные и относительные частоты (в формате абсолютная частота – относительная частота). Для сравнения частот бинарных признаков в двух группах на использовался критерий χ^2 с поправкой Йетса для двухвходовых таблиц. Для сравнения частот бинарных признаков в нескольких группах на первом этапе использовался критерий χ^2. Если с помощью критерия χ^2 было установлено, что групповые частоты различны, дополнительно осуществлялось парное сравнение групп [51, 59, 248]. В ряде случаев в работе для измерения риска вычислялось отношение шансов и доверительный интервал для него (соответствующие обозначения: OR – отношение шансов, CI – доверительный интервал) [94].

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКОЙ БА (основные группы)

3.1. Клинико-анамнестическая характеристика больных атопической бронхиальной астмой без сопутствующих аллергических заболеваний

I группу больных БА, не имеющих сопутствующих АЗ, составили 69 детей в возрасте 3 –16 лет, средний возраст 9,17±3,24 года, средний возраст дебюта заболевания – 3,51±1,92года.

У большей части (49–71,01%) детей первые симптомы заболевания появились в первые 6 лет жизни. У каждого третьего ребенка (20–28,98%) дебют заболевания имел место в возрасте старше 6 лет, что соответствует литературным данным, характеризующим возрастные особенности БА (рисунок 3.1).

Рисунок 3.1 – Возраст детей I группы на момент дебюта БА

Средний возраст установления диагноза БА составил 6,06±1,44 года. Практически у всех детей срок между первыми симптомами и установлением клинического диагноза БА превышал 2 года. Отчасти это связано с трудностью дифференциальной диагностики бронхообструктивного синдрома в раннем возрасте [498]. У детей раннего возраста наличие сопутствующих заболеваний затрудняло своевременную постановку диагноза БА: нами выявлены корреляции более позднего установления диагноза у больных с перинатальным поражением ЦНС (R_{tb}=-0,321, p=0,012) и дисбизом кишечника (R_{tb}=-0,263; p=0,031). Частые обострения заболевания способствовали более раннему и своевременному установлению диагноза БА (R_S=-0,233; p=0,049). В I группе больных мальчики составили большинство (44–63,77%). Нами установлено, что гендерные различия больных оказывали достоверное влияние на возраст дебюта заболевания (рисунок 3.2).

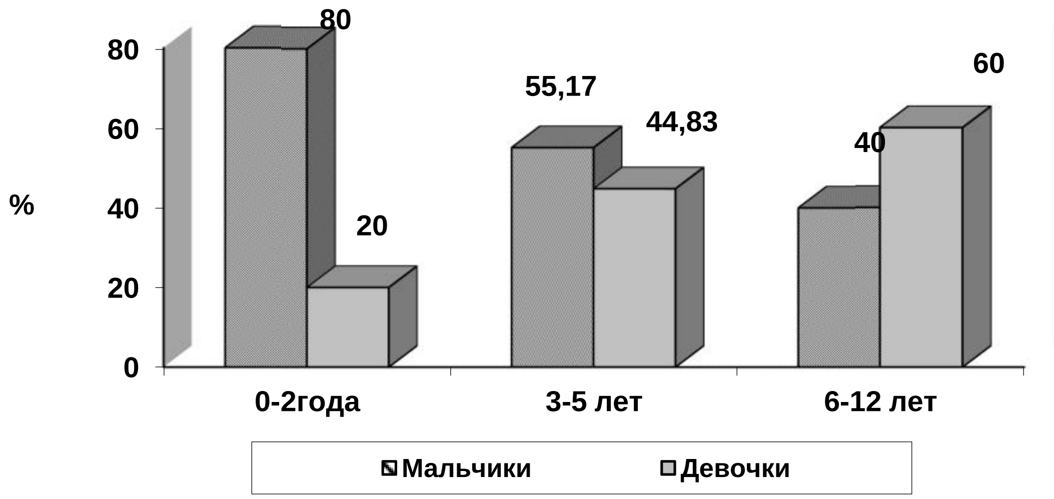

Рисунок 3.2 – Гендерные различия больных БА I группы, с разным возрастом дебюта заболевания

Так, мальчики преобладали в группах больных с дебютом заболевания в возрасте до 2-х лет (16–80,0%) и в группе с дебютом БА в возрасте 3–5 лет (16–55,17%). В группе больных с дебютом заболевания в возрасте 6 лет и старше преобладали девочки (12–60,00%). Согласно литературным данным гендерные различия между больными атопической БА исчезают только в возрасте старше 10 лет [407].

При анализе особенностей течения антенатального периода нами выявлена высокая частота его осложнений у матерей детей, которые заболели БА и здоровых (таблица 3.1). Тем не менее при детальном анализе нами выявлено, что дети с БА достоверно чаще рождались от беременностей, осложненных гестозом (p=0,032), многоводием (p=0,015) и хронической внутриутробной гипоксией плода (p=0,033). Многоводие отмечалось у матерей более молодого возраста (R_{tb}=-0,277; p=0,024), а гестоз, напротив, прямо коррелировал с возрастом беременных (R_{tb}=0,239; p=0,041). Нами также показано, что осложнения беременности в виде хронической фетоплацентарной недостаточности (R_{tb}=0,234, p=0,050) и гестоза (R_{tb}=0,282, p=0,022) положительно коррелировали с возрастом отцов детей, в последующем заболевших БА.

Более того, нами выявлены значимые ассоциации между различными осложнениями беременности и некоторыми характеристиками БА у детей. Так, хроническая внутриутробная гипоксия плода (R_{tb}=-0,285; p=0,037) и перенесенные во время беременности ОРВИ (R_{tb}=-0,337; p=0,0045) отрицательно коррелировали с показателями $ОФВ_1$ у больных детей. Перенесенные беременными ОРВИ также способствовали более ранней манифестации БА у их детей (R_{tb}=-0,322; p=0,042). По числу детей, рожденных от патологически протекавших родов, I и контрольная группы не имели статистических различий. Большинство детей I группы были рождены от первой, второй или третьей беременностей (соответственно 38–55,07%; 10–14,49%; 9–13,04%) и от первых (48–69,57%) или вторых (16–23,19%) родов.

От преждевременных родов родилось достоверно больше детей, в последующем заболевших БА, чем детей контрольной группы (соответственно 12–17,3% и 2–3,45%; p=0,018).

Таблица 3.1 – Распространенность факторов патологического течения антенатального периода у матерей детей контрольной и I групп

Показатели	Группы				p
	контрольная (n=58)		I группа (n=69)		
	абс.	%	абс.	%	
Патологическое течение настоящей беременности	43	74,14	55	79,71	0,195
Токсикоз I половины настоящей беременности	27	46,55	22	31,88	0,083
Гестоз II половины настоящей беременности	5	8,62	15	21,74	0,037
Угроза прерывания настоящей беременности	12	20,69	22	31,88	0,093
Многоводие настоящей беременности	4	6,90	15	21,74	0,0155
Маловодие настоящей беременности	4	6,9	2	2,90	0,274
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	7	12,07	18	26,09	0,033

Детей, больных БА I группы, родившихся с нормальной массой тела (2500–4000 г) было достоверно меньше, чем в контрольной группе (50–72,46% и 53–91,38% соответственно; p=0,009). Дети с БА достоверно чаще здоровых детей имели низкую массу тела при рождении – менее 2500 г (8–11,59% и 1–1,72% соответственно; p=0,033) или массу тела более 4000 г (11–15,94% и 4–6,9% и соответственно; p=0,046). Полученные нами данные соответствуют литературным о том, что низкая масса тела ребенка при рождении является фактором риска развития БА в последующем [177].

Синдром дыхательных расстройств практически в десять раз чаще наблюдался у новорожденных I группы, чем у здоровых детей (11–15,94 и 1–1,72% соответственно; p=0,020) и обратно коррелировал у них с длиной тела при рождении (R_{tb}=-0,546; p<0,001) и уровнем общего сывороточного IgE (R_{tb}=-0,277; p=0,025).

Сроки прикладывания к груди детей I и контрольной групп не имели статистически значимых различий. Вместе с тем необходимо отметить, что у детей I группы отсутствие грудного вскармливания с рождения отрицательно коррелировало с ЖЕЛ (R_{tb}=-0,334, p=0,035), а позднее прикладывание к груди матери – с ранним дебютом заболевания (R_{tb}=-0,319, p=0,008). В то же время длительность грудного вскармливания коррелировала с более высокими показателями $ОФВ_1$ (R_{tb}=0,307; p=0,027).

Среди детей контрольной группы на естественном вскармливании, в первые 6 месяцев жизни находились 40 (68,97%) детей, а основной – 37 (53,62%). Дети с ранним дебютом БА (в первые 3 года жизни и в возрасте 4–5 лет) реже получали естественное вскармливание, чем дети с дебютом БА в возрасте старше 6 лет (соответственно 14–43,75%, 9–52,94% и 13–65,0%).

В большинстве случаев введение прикорма детям обеих групп выполнялось в возрасте от 4 до 6 месяцев жизни (I группа – 53–76,81%, контрольная группа – 52–89,65%). Однако необходимо отметить, что в I группе оказалось больше детей, которым прикорм вводился в рекомендуемые сроки – в возрасте 6 месяцев (соответственно 14–20,29% и 4–6,7%).

В разные месяцы первого года жизни у 50 (86,21%) детей контрольной группы отмечалась прибавка массы тела ниже возрастных норм (у детей I группы – 48–69,57%; $p=0,050$).

В раннем возрасте половина (36–52,17%) детей I группы переболели острыми респираторными заболеваниями более 4-х раз в год. В контрольной группе часто болеющим был только каждый четвертый ребенок (14–24,14%; $p<0,001$). Нами показано, что в младенчестве у детей I группы достоверно чаще, чем у детей контрольной группы отмечалась инфекционная патология ЛОР-органов (35–50,72% и 18–31,03% соответственно; $p=0,02$) и проявления экссудативно – катарального диатеза (47–68,12% и 9–15,52%; $p<0,001$). У детей первых лет жизни дисбиоз кишечника является общепризнанным фактором риска развития БА в последующем. Согласно полученных нами данным частота дисбиоза кишечника у детей атопической БА без сопутствующих АЗ и у детей контрольной группы не имела статистически значимых различий (25–36,23% и 14–24,14% соответственно; $p=0,09$). Однако у детей с дебютом БА в возрасте до 2-х лет дисбиоз отмечен в 14 (43,75%) случаях, в возрасте 4–5 лет – в 9 (52,94%), а в возрасте старше 6 лет – лишь у 4 (18,75%) детей. У детей I группы возраст дебюта БА отрицательно коррелировал с проявлениями дисбиотического состояния кишечника (R_{tb} =-0,245; $p=0,043$), а степень дисбиоза отрицательно коррелировала с уровнем цитокина IL-10 в сыворотке крови (R_S =-0,379; $p=0,050$). В опытах на knockout мышах, искусственно лишенных гена IL-10, показана ключевая роль цитокина в контроле развития воспалительной реакции в стенке кишечника. Дефицит IL-10 вызывал у животных симптомы воспаления в толстом кишечнике [474].

Семейный аллергологический анамнез признается наиболее важным фактором риска развития БА [486, 536]. У обследованных больных I группы наследственная отягощенность по атопическим заболеваниям установлена у 54 (78,26%) детей (таблица 3.2). Однако в анамнезе у каждого пятого ребенка (15–21,74%) не выявлено фактов, свидетельствующих о наследственной отягощенности по аллергическим заболеваниям.

Таблица 3.2 – Наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям у детей, больных БА I группы

Заболевания родственников больных	Число больных с наследственной отягощенностью	
	абс.	%
Аллергические заболевания матери	24	34,78
Аллергические заболевания родственников матери	13	31,88
Аллергические заболевания отца	17	24,64
Аллергические заболевания родственников отца	18	26,09
Бронхиальная астма у обоих родителей	5	7,25
Бронхиальная астма у членов семьи ребенка	23	33,33
Аллергический ринит у членов семьи ребенка	8	13,04
Атопический дерматит у членов семьи ребенка	9	28,99
Острые аллергические реакции у членов семьи ребенка	24	34,78
Поллиноз у членов семьи ребенка	11	15,94

Наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям отмечалась преимущественно по материнской линии и достоверно реже по отцовской (в 37–53,62 и в 17–24,64% случаев соответственно; p= 0,043). У детей с отягощенной наследственностью по материнской линии наблюдались более высокие показатели общего IgE в сыворотке крови (R_{tb} = 0,316; p = 0,041).

Интересно подчеркнуть, что анализ наследственной отягощенности по атопическим заболеваниям выявил обратную зависимость возраста дебюта заболевания у ребенка от наличия аллергических заболеваний у отца (R_{tb}=-0,307; p=0,011). Помимо этого наличие бронхиальной астмы у отца коррелировало с более низкими показателями ЖЕЛ (R_{tb} =-0,270; p=0,046) и $ОФВ_1$ (R_{tb} =-0,281, p=0,037) у ребенка. Нами также определена обратная зависимость показателей ЖЕЛ ребенка от заболеваемости БА обоих родителей (R_{tb} =-0,354 , p=0,025).

Кроме того, нами установлена зависимость возраста дебюта БА у детей I группы от наследственной отягощенности по атопическим заболеваниям (рисунок 3.3)

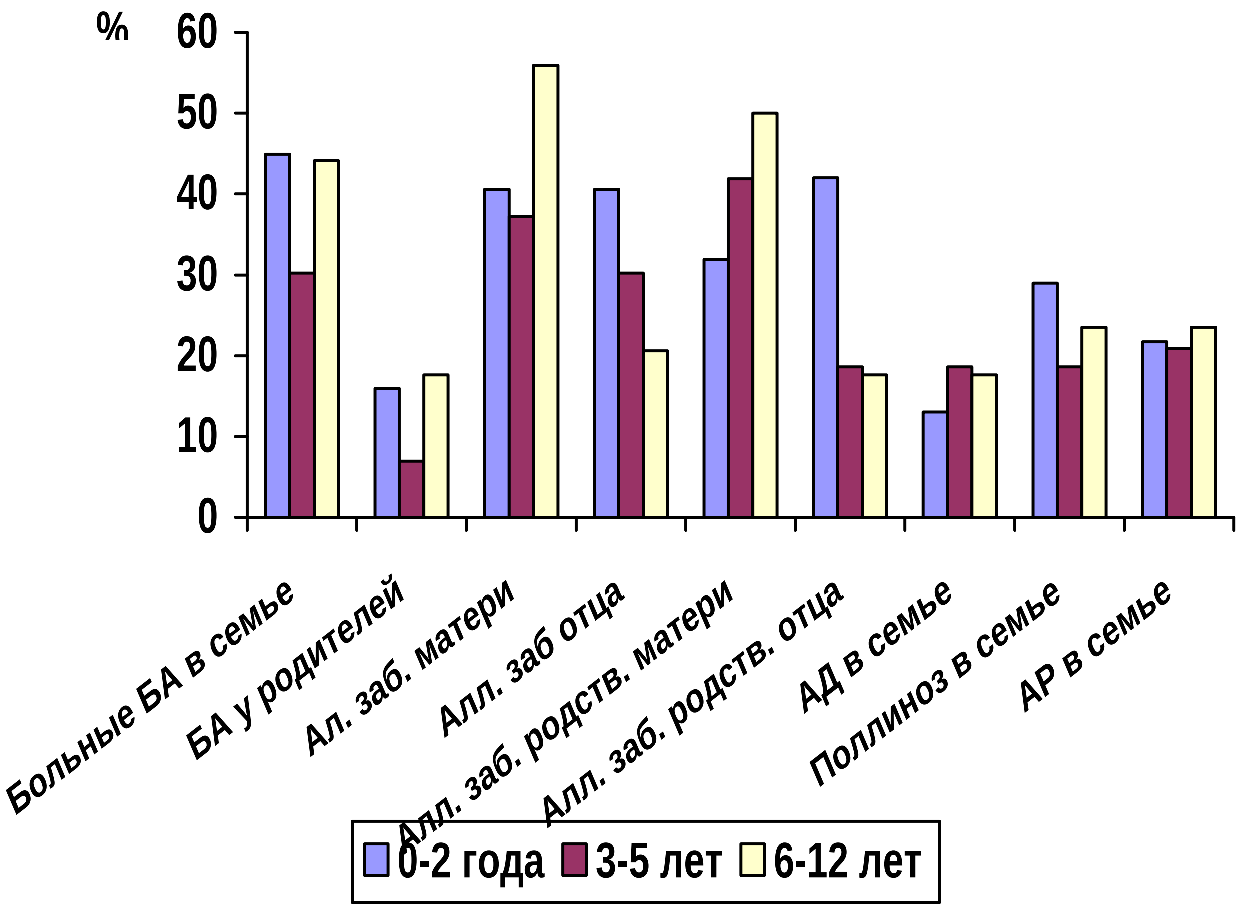

Рисунок 3.3 – Наследственная отягощенность по атопическим заболеваниям и возраст дебюта БА у детей I группы

Так, поздний дебют БА у детей в возрасте 6–12 лет прямо коррелирует с наследственной отягощенностью по атопическим заболеваниям по материнской линии (R_{tb} =0,420; p=0,039).

Многие факторы окружающей среды вносят существенный вклад в развитие аллергических заболеваний, что нашло подтверждение и в результатах выполненного нами исследования [213, 612]. Детскими инфекционными заболеваниями дети I и контрольной групп болели одинаково часто. Исключение составила заболеваемость ветряной оспой. Ею переболело достоверно меньше детей с БА, чем здоровых (23–33,33% и 29–50% соответственно; p=0,043). В этой связи интересно отметить факт, указывающий на роль вируса простого герпеса в генезе БА и сочетанных атопических заболеваний у детей [280].

У детей контрольной группы в анамнезе гельминтозы отмечались несколько чаще (5–8,62%), чем у детей I группы (4–5,8%), однако различия оказались статистически недостоверными. В группе контроля оказалось больше и тубинфицированных детей (соответственно 10–17,24% и 9–13,04%), но различия также не достигли статистически значимого уровня.

По литературным данным, фактором риска возникновения сенсибилизации может быть нарушение правил вакцинации ребенка [107]. По полученным нами данным, группы наблюдения значительно отличались между собой по результатам выполненной вакцинации. В календарные сроки вакцинировано 53 (91,38%) здоровых детей, по индивидуальному графику – 4 (6,9%), не вакцинирован был один ребенок (1,72%). В то же время каждый третий (26–37,68%) ребенок I группы не был вакцинирован, что связано с отказом родителей от выполнения вакцинации, обусловленным страхом развития аллергических реакций. Вместе с тем ни у одного ребенка с БА не выявлено абсолютных противопоказаний для выполнения вакцинации. Из числа больных БА было вакцинировано значительно меньше детей, чем в группе здоровых, – 43 (62,32%; p=0,000). У 30 (69,77%) из них не соблюдались сроки вакцинации по причине частых острых респираторных заболеваний или заболеваний ЛОР-органов. Из вакцинированных больных БА в календарные сроки вакцинированы лишь 8 (18,60%) детей, с нарушением сроков – почти половина (19–44,19%). Результаты вакцинации детей I группы представлены на рисунке 3.4.

В контрольной группе четверть детей оказалась часто болеющими, а в I группе – более половины (14–24,14 и 36–52,17% соответственно; р<0,001). Достоверно чаще, чем у здоровых детей, среди больных БА отмечались инфекционные заболевания ЛОР-органов (36–52,17 и 18–31,03% соответственно; р=0,020).

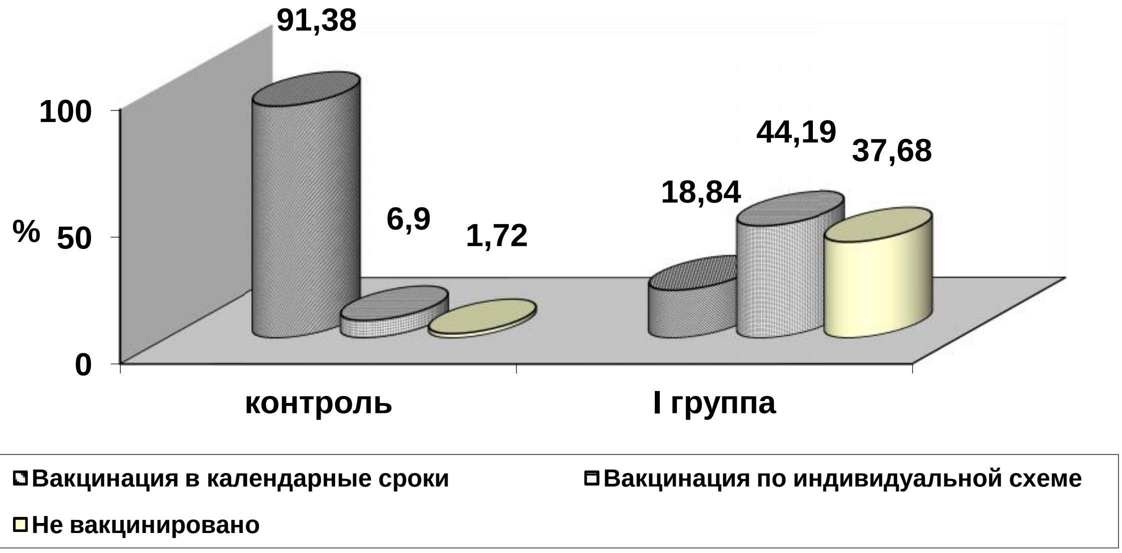

Рисунок 3.4 – Результаты вакцинации здоровых детей
и больных БА I группы

У больных I группы частота острых респираторных инфекций обратно коррелировала с уровнем IL-4 в сыворотке крови как в период ремиссии (R_P =-0,458, р=0,028), так и в период обострения БА (R_P=-0,366, р=0,016), что может свидетельствовать о протективном характере ОРВИ по отношению к возникновению БА.

Полученные результаты согласуются с литературными данными, указывающими на определенную роль вирусных инфекций в становлении БА в детском возрасте [77, 327, 580].

Здоровые дети и дети I группы одинаково часто проживали вблизи автомобильных дорог и промышленных предприятий, подвергались воздействиям поллютантов, источником которых являлись выхлопные газы автомобильных двигателей, и промышленных химических аллергенов. Вероятно, данный факт обусловлен высокой плотностью автомобильных дорог и промышленных предприятий в мегаполисе, каким является г. Уфа [328].

Аллергены домашней пыли – общепризнанные факторы, индуцирующие начало бронхиальной астмы в детском возрасте [444]. Использование постельных принадлежностей, содержащих шерсть животных, пух и перо, повышает концентрацию аллергенов домашнего клеща в домашней пыли. Аллергенная характеристика жилища ребенка в первые месяцы жизни может определять формирование сенсибилизации к бытовым аллергенам и ее этиологические особенности [322, 522].

У детей, страдающих БА, и их сверстников из группы контроля жилые помещения имели приблизительно одинаково высокие концентрации коллекторов домашней пыли. Отсутствие пухоперовых изделий и ковров, комнатных растений расценивалось нами как удовлетворительное гигиеническое состояние спальных комнат. Анализ загрязнения домашней среды выполнен по наличию пухо-перовых и ковровых изделий из натуральных тканей (шерсти) в спальных комнатах обследованных детей в первые месяцы их жизни. Отсутствие перечисленных изделий в спальных комнатах в грудном возрасте достоверно чаще имело место у детей группы контроля, чем у детей, заболевших в последующем БА (соответственно 20–34,48 и 39–56,52%; p=0,008). Нами установлено несоблюдение гигиенических норм даже в 18 (11,59%) семьях, уже имеющих взрослых больных БА.

Наличие пухоперовых изделий в спальных комнатах детей в первые месяцы жизни коррелировало с ранним дебютом БА в возрасте до 2-х лет (R_{tb} =-0,360; p=0,046) и обратно- с сывороточным содержанием INF-γ (R_{tb} = -0,724; p=0,027).

Пассивными курильщиками оказались более половины (32 – 55,17%) детей контрольной группы и менее половины – 33 (47,83%) детей I группы. Пассивное курение детей было наименьшим в группе с дебютом заболевания в возрасте старше 6 лет (9–45,0%) и наибольшим – в группе с дебютом заболевания в возрасте первых 3-х лет жизни (16–50,0%). Однако различия не достигли статистической значимости.

Большинство детей I группы страдали легкой (39–56,52%) и среднетяжёлой БА (28–40,58%). Тяжёлое течение БА наблюдалось только у двух (2,9%) мальчиков в возрасте 12 лет с дебютом заболевания в первые три года жизни. При обострении БА легкая тяжесть приступа удушья отмечалась в четверти у 19 (27,54%) больных, среднетяжелая – у 50 (72,46%). В группе обследованных детей тяжёлых приступов удушья не диагностировано.

Степень тяжести обострений БА не зависела от степени тяжести заболевания, что согласуется с литературными данными [262].

Вместе с тем тяжесть приступа удушья обратно коррелировала с возрастом начала заболевания и способствовала более раннему установлению диагноза БА (R_S =-0,233; p=0,050).

Легкое течение заболевания достоверно чаще встречалось среди детей с дебютом симптомов в возрасте 4–5 лет (12–70,59%) и 6–12 лет (14–70,0%) по сравнению с группой детей с ранним дебютом (13–40,63%, p<0,01).

Ночные симптомы БА отмечались у 45 (65,22%) детей. Так, среди них двое (100%) больных наблюдались с тяжёлым течением и 23 (82,14%) пациента – со среднетяжёлым течением заболевания. Достоверно реже, чем при среднетяжёлом течение БА, ночные симптомы отмечались у пациентов с лёгкой персистирующей БА (7–17,95%, p=0,009). Небезинтересно подчеркнуть, что ночные симптомы заболевания умеренно отрицательно коррелировали с возрастом больных (R_{tb}=-0,230; p=0,050) и возрастом дебюта БА (R_{tb} =-0,308; p=0,009).

Эпизоды бронхоспазма отмечались у детей с легким течением БА с частотой 3,2±0,7 раза в месяц, при среднетяжелом – 7,9±0,9 раза в месяц. У двух больных с тяжелым течением заболевания приступы удушья отмечались чаще 4 раз в неделю.

У большинства (54 – 78,26%) больных приступы удушья купировались однократным или повторным использованием короткодействующего ингаляционного бронхолитика. Достоверно реже, у каждого пятого (15–21,74%) ребенка, наблюдалось спонтанное исчезновение симптомов (p=0,003). Проявления неспецифической бронхиальной гиперреактивности нами выявлены у 48 (69,57%) детей I группы, у которых симптомы заболевания провоцировались физической нагрузкой и коррелировали с длиной тела ребенка при рождении (R_{tb} = 0,311; p=0,013).

Изменениями погодных условий (колебаниями атмосферного давления, температуры и влажности воздуха) приступы удушья провоцировались у 17 (24,64%) детей и также коррелировали с длиной тела ребенка при рождении (R_P=0,283; p=0,024).

Связь бронхообструктивного синдрома с эмоциональными нагрузками отмечалась у каждого пятого (14–20,29%) обследованного. Наиболее частыми триггерами обострения БА в анамнезе и на момент первичного осмотра детей являлись острые респираторные заболевания (56–81,16%), обратно коррелирующие с возрастом дебюта БА (R_{tb} =-0,337; p=0,045).

У всех детей острые респираторные инфекции являлись триггерами БА в возрасте до 5 лет (10–100%), и частыми (41–80,39%) – в возрасте 6–12 лет.

У больных в возрасте старше 12 лет заболевания ОРЗ провоцировали приступы удушья достоверно реже, чем у детей дошкольного возраста (6 – 75,00%; p= 0,012). Специфические и неспецифические триггеры БА, выявленные у детей I группы, представлены в таблице 3.3.

Среднее значение сывороточного содержания общего IgE у больных I группы составило 424,40±48,46 МЕ/мл. Сравнительная оценка уровня общего IgE у больных БА (при лёгкой степени тяжести – 452±46,64 МЕ/мл, средней степени тяжести – 472±49,04 МЕ/мл, тяжёлой форме – 496±57,60 МЕ/мл) не выявила достоверных отличий показателя при различной тяжести заболевания.

Характеристика сывороточного содержания общего IgE у детей представлена на рисунке 3.5.

Таблица 3.3 – Триггеры обострения атопической БА у больных I группы

Фактор, провоцирующий обострение БА	Больные	
	абс. ч.	%
Острые респираторные заболевания	56	81,16
Бытовые аллергены	55	79,71
Эпидермальные аллергены	10	14,49
Пыльцевые аллергены	12	17,39
Изменение метеоусловий	17	24,64
Эмоциональные нагрузки	14	20,29
Физическая нагрузка	48	69,57

Нами показано, что у детей I группы средний уровень общего IgE в сыворотке крови зависел от возраста (R_P =0,272; p=0,270).

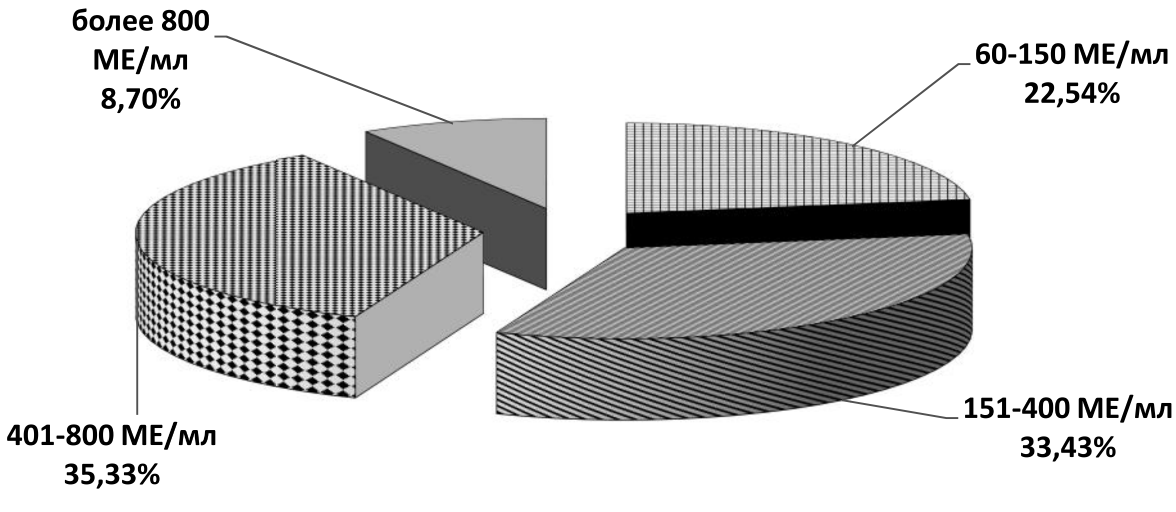

Рисунок 3.5 – Частота встречаемости различных уровней общего IgE у больных БА I группы

Так, у больных в возрасте до 5 лет он составлял 172,99±30,93 МЕ/мл, в возрасте 6–12 лет – 443,89±53,22 МЕ/мл. У детей в возрасте старше 12 лет отмечались наиболее высокие показатели среднего уровня IgE – 621,74±21,17 МЕ/мл.

В группе детей раннего возраста низкий уровень общего IgE встречался достоверно чаще, чем у детей в возрасте 6–12 лет (25,0% и 2–7,14% соответственно; р=0,049). Умеренный уровень повышения общего IgE наблюдался достоверно чаще (8–28,57%; р=0,040) у детей в возрасте 6–12 лет (рисунок 3.6).

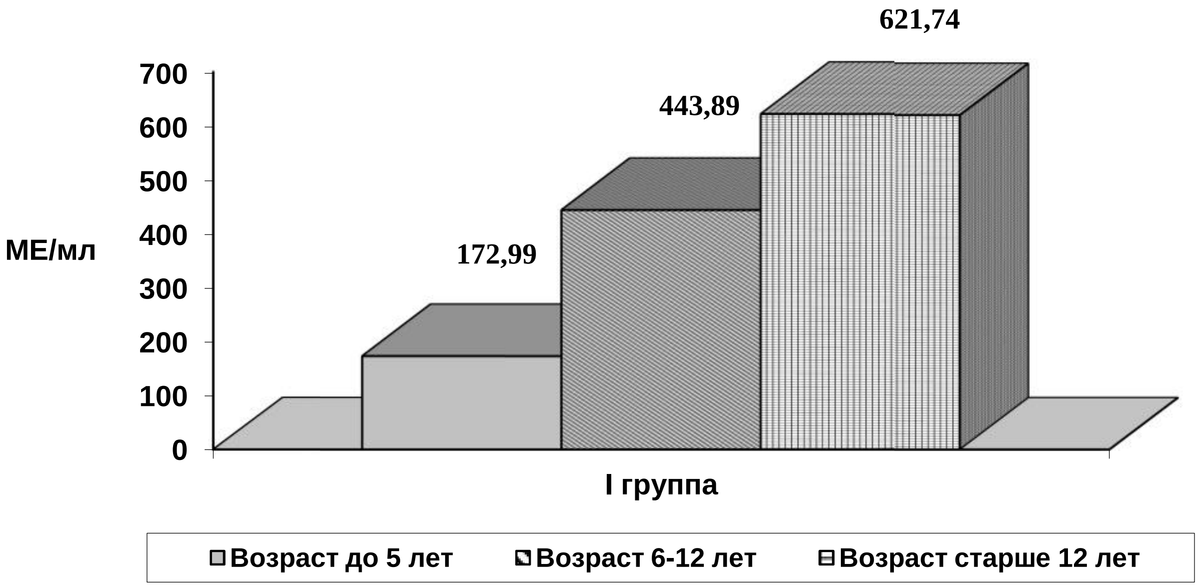

Рисунок 3.6 – Средние показатели сывороточного содержания общего IgE у больных БА I группы разного возраста

Уровень общего IgE в сыворотке крови больных коррелировал с наследственной отягощенностью по острым аллергическим реакциям (R_{tb}=0,384; р=0,001).

Почти у всех детей I группы (66–95,65%) развитие приступа удушья провоцировалось причинно-значимыми аллергенами, а вид сенсибилизации определялся в основном возрастом ребенка (рисунок 3.7). У детей I группы в общем спектре преобладали бытовая (59–85,51%) и пищевая (35–50,72%) сенсибилизация. Эпидермальная, пыльцевая и микогенная сенсибилизация выявлялись достоверно реже вышеперечисленных (6–8,70%, 12–17,39% и 5–7,25% соответственно; p < 0,001).

У 6 (60,00%) больных дошкольного возраста установлено сочетание пищевой и бытовой сенсибилизации, у 3 (30,00%) детей отмечалась эпидермальная сенсибилизация. У больных в возрасте 6–12 лет пищевая сенсибилизация наблюдалась у 23 (45,10%) детей, бытовая – у 45 (88,23%) детей. У каждого пятого (11–21,57%) ребенка данной возрастной группы встречалась пыльцевая, в 4 (7,84%) случаях – микогенная сенсибилизация. В возрастной группе детей старше 12 лет число больных с пыльцевой и эпидермальной сенсибилизацией составило чуть более трети (3–37,5%), а с пищевой – 4 (25%). У детей старшей возрастной группы этиологическая значимость пищевой сенсибилизации значительно уменьшилась.

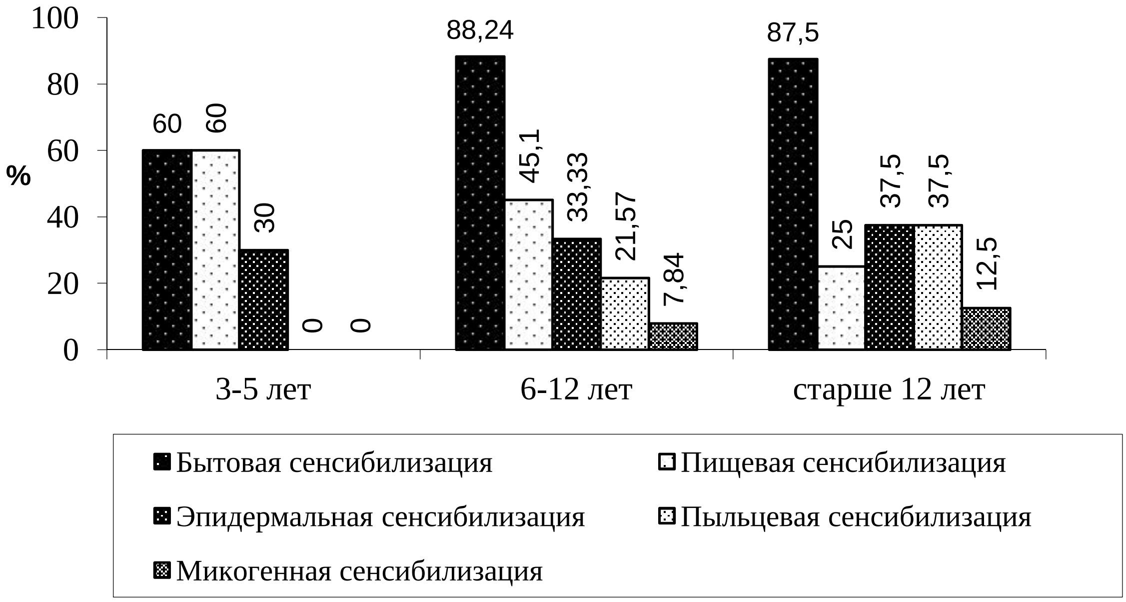

Рисунок 3.7 – Спектр сенсибилизации больных БА I группы

У 3-х детей дошкольной группы отмечались отрицательные результаты IgE-специфического тестирования. У 6 детей выявлена поливалентная сенсибилизация к бытовым и пищевым аллергенам и у одного ребенка – к пищевым, бытовым и эпидермальным аллергенам. В большинстве (7–87,50%) случаев у детей старшей возрастной группы наблюдалась поливалентная сенсибилизация.

Таким образом, для больных анализируемой группы как младшего, так и старшего возраста, характерна поливалентная сенсибилизация, чаще сочетанная к бытовым и пищевым аллергенам.

Выявленные корреляции широты спектра сенсибилизации с тяжестью заболевания (R_S=0,324; p=0,042) и недоношенностью (Rs=0,410; p=0,004) отражают влияние разнообразных факторов на ее формирование. По данным Балаболкина И.И. (2003), важную роль в развитии ранней сенсибилизации к различным экзогенным аллергенам (пищевым, бытовым, эпидермальным и др.) играет наследственная предрасположенность к атопическим заболеваниям. В этой связи интересно отметить, что особенностью атопических заболеваний в детском возрасте является гиперчувствительность сразу к нескольким видам аллергенов [17].

Нам не удалось получить данных, свидетельствующих о роли наследственности в формировании сенсибилизации к конкретным аллергенам. Однако необходимо подчеркнуть, что с возрастом больных увеличивалась роль пыльцевых аллергенов в разиитии присупов удушья (R_{tb}=0,251; p=0,039), а стаж заболевания умеренно коррелировал со степенью бытовой (R_S =0,368; p=0,002) и пыльцевой (R_S =0,268; p=0,028) сенсибилизации. Уровень IgE-антител в сыворотке крови был выше у детей с более широким спектром сенсибилизации (Rs=0,480; p=0,002).

Уровень специфических пыльцевых IgE-антител в сыворотке крови больных I группы имел умеренную корреляцию (R_P=0,368; p=0,002), а уровень специфических эпидермальных IgE-антител – слабую (R_P=0,273; p=0,027) с уровнем общего IgE.

У детей I группы эозинофилия периферической крови была достоверно выше, чем у здоровых (8,44±3,4% и 3,51±1,5% соответственно, p<0,001) и коррелировала с уровнем общего IgE в сыворотке крови (R_P=0,285; p=0,019) и уровнем специфических эпидермальных IgE-антител (R_P=0,285; p=0,019). Показатели эозинофилии оказались ниже у детей с большей массой тела при рождение (R_P =-0,269; p=0,027), большим соматотипом (R_S=-0,294; p=0,036) и у детей с большим стажем заболевания (R_P =- 0,256; p=0,035).

Анализ показателей гуморального звена иммунитета выявил снижение среднего уровня сывороточного IgA у детей I группы в сравнении с контролем (1,58±0,48 г/л и 2,51±0,92 г/л соответственно; p=0,048). Наименьшим уровень сывороточного IgA был у детей с поливалентной сенсибилизацией (1,32±0,58 г/л).

Средние значения уровней IgM в сыворотке составили 1,21±0,48 г/л, IgG – 11,20±5,2 г/л, не имея достоверных отличий в сравнении с контролем – 1,24±0,67г/л и 9,52±4,96 г/л соответственно (p>0,1). У больных I группы средняя концентрация циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) превышала показатели детей группы контроля (0,06±0,03 и 0,03±0,01 соответственно; p=0,000), но не выходила за пределы возрастных колебаний.

У больных БА среденее число фагоцитирующих клеток было достоверно выше, чем у обследованных детей группы контроля (51±9,9 и 44,5±8,4 соответственно; p=0,017), что можно рассматривать как ответ на антигенное раздражение фагоцитирующих макрофагов неинфекционными аллергенами и инфекционными агентами.

Внешние фенотипические признаки СТД выявлены у 41 (59,42%) ребенка I группы и у 27 (46,55%) детей группы контроля. Большинство главных и второстепенных маркеров СТД статистически значимо чаще встречалось у больных БА. Дисплазия соединительной ткани легкой степени достоверно чаще диагностирована у детей контрольной группы, чем у детей с БА (14–24,14% и 2–2,90%, соответственно; p<0,000) (рисунок 3.8).

СТД средней степени тяжести отмечалась несколько чаще у детей контрольной группы, но различия не достигли статистической значимости (12–20,29% и 11–15,94%). В то же время тяжелая степень СТД диагностирована лишь у одного ребенка контрольной групп (1,72%) и у 28 (40,58%) детей основной группы (p<0,001).

Среди больных I группы достоверно чаще в сравнении с детьми группы контроля выявлялись внутренние фенотипические маркеры СТД: пролапс митрального клапана (соответственно 40–57,97% и 10–17,24%; р<0,001) и дополнительные хорды левого желудочка (41–59,42% и 17–29,31% соответственно, р<0,001). У детей контрольной группы распространенность ПМК соответствовала распространенности его в популяции – от 1,8 до 38% [89, 99, 332].

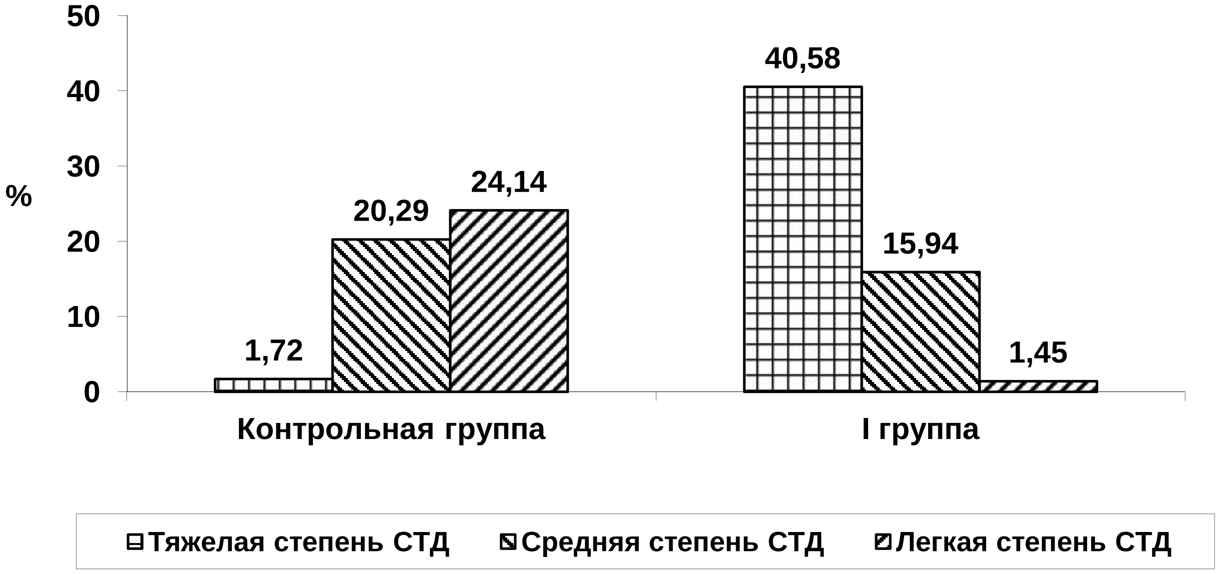

Рисунок 3.8 – Характеристика тяжести дисплазии соединительной ткани у больных БА I группы

У большинства больных – 58 (84,06%) наблюдались микроаномалии желчного пузыря в виде перетяжек и перегибов, что достоверно превышало частоту обнаружения этих изменений у детей группы контроля (31–53,45%, р<0,001). Многие исследователи считают указанные микроаномалии фенотипическими признаками СТД [234, 320].

Таким образом, для клинической картины атопической БА без сопутствующих аллергических заболеваний характерна ранняя манифестация симптомов у больных в возрасте до 5-ти лет. В свою очередь возраст дебюта определялся гендерными различиями с преобладанием мальчиков среди больных только дошкольного возраста. У большинства матерей больных данной группы настоящая беременность протекала с осложнениями (гестоз первой половины, многоводие, ХФПН). Неблагополучие перинатального периода, а также недоношенность, СДР, низкая и высокая масса тела при рождение, оказывали отрицательное влияние на функцию внешнего дыхания детей, заболевших впоследствии БА. Отягощенный аллергологический анамнез отсутствовал у каждого пятого больного.

У обследованных детей течение заболевания было легким (39–56,52%) или среднетяжелым (28–40,58%). Бронхиальная гиперреактивность на физическую нагрузку выявлена у 48 (69,57%) детей.

Характер сенсибилизации определялся возрастом пациентов. В дошкольном возрасте преобладала пищевая и бытовая сенсибилизация. В возрасте старше 6 лет наибольшую значимость приобретала бытовая сенсибилизация. Пищевая сенсибилизация сохраняла свою значимость у половины больных в возрасте старше 6 лет. Широта спектра сенсибилизации прямо коррелировала с сывороточным содержанием общего IgE (R_P=0,480; p=0,002) и недоношенностью (R_s=0,410; p=0,004). У 60% больных установлена ДСТ, причем у каждого пятого, тяжёлой степени. Более половины больных имели внутренние фенотипические маркеры СТД: пролапс митрального клапана (40–57,97%) и дополнительные хорды левого желудочка (41–59,42%); у большинства больных (58–84,06%) отмечались микроаномалии желчного пузыря в виде перетяжек и перегибов.

3.2. Сравнительная характеристика больных атопической бронхиальной астмой, коморбидной с аллергическим ринитом

Группу больных БА, коморбидной с АР (II группа), составили 77 детей со средним возрастом 10,17±3,33 года и средним возрастом дебюта заболевания 3,53±2,03 года. Почти у половины – 37 (48,05%) детей первые симптомы

БА отмечались в возрасте до 2-х лет, у трети – 22 (28,57%) детей дебют заболевания отмечен в возрасте 3–5 лет, у каждого четвертого – 18 (23,38%) – в возрасте 6–12 лет.

Как видно на рисунке 3.9, у наибольшего числа детей обеих групп дебют БА пришелся на дошкольный возраст (соответственно II – 59–76,62%; I – 49–71,01%) с выраженным подъемом заболеваемости в возрасте от одного года до 4 лет. У наименьшего числа детей обеих групп симптомы БА появились в школьном возрасте. У детей II группы средний возраст установления диагноза составил 5,94±1,51 года и значимо не отличался от возраста детей I группы – 6,06±1,44 года.

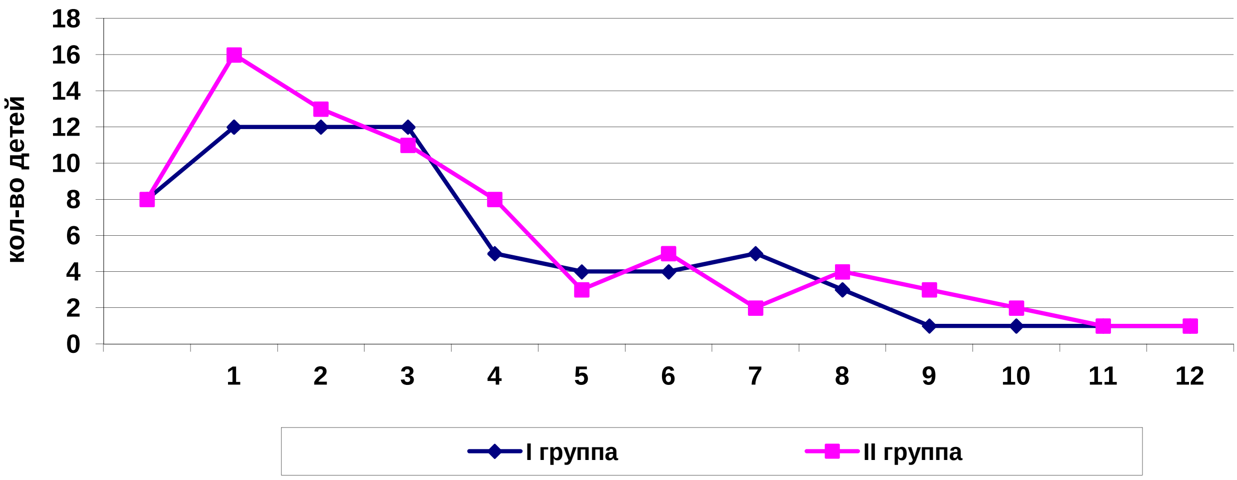

Рисунок 3.9 – Распределение детей, больных БА I и II групп, по возрасту дебюта заболевания

В изучаемой II группе больных мальчиков было достоверно больше, чем девочек (соответственно 59–76,62% и 18–22,08%) и достоверно больше, чем в I группе (40–57,97%; p=0,044). На рисунке 3.10 отчетливо представлена связь возраста дебюта БА с гендерными различиями больных.

Во II группе гендерные различия имели тенденцию к увеличению числа больных девочек с дебютом заболевания в возрасте 6–12 лет. Однако мальчики преобладали над девочками при дебюте БА в любом возрасте. Среди больных II группы с дебютом заболевания в возрасте старше 6 лет девочек оказалось достоверно меньше, чем в I группе (8–38,09% и 12–60,00% соответственно; p=0,028).

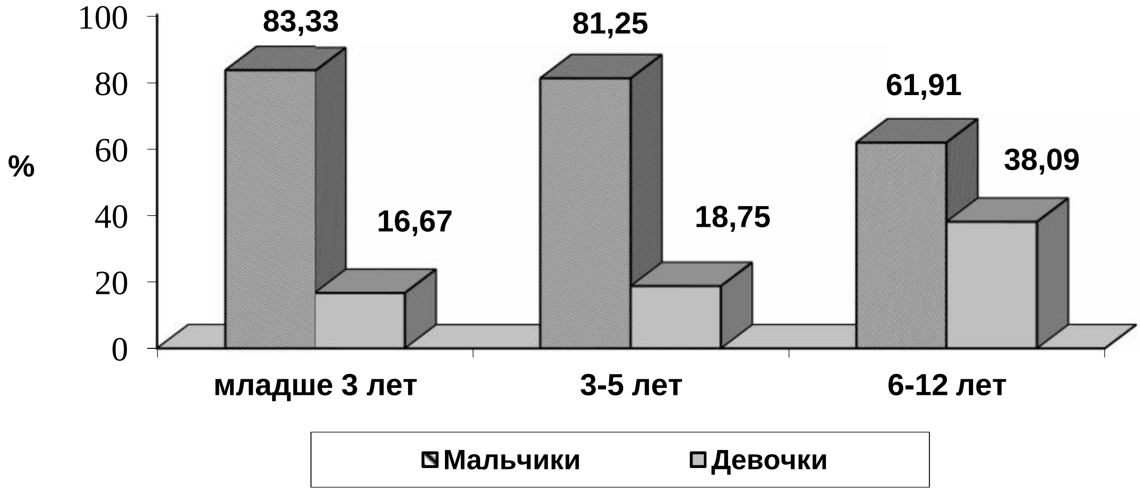

Рисунок 3. 10 – Гендерные различия больных II группы с разным возрастом дебюта БА

Макросоматотип определен у 7 (21,9%) детей I группы и у 8 (17,8%) детей II группы, мезосоматотип – у 14 (43,8%) детей I группы и у 19 (42,2%) детей II группы, микросоматотип – у 11 (34,3%) и 18 (40,0%) детей соответственно. По соматотипу основные группы не имели статистически значимых различий.

При анализе особенностей течения антенатального периода выявлена высокая частота его осложнений у матерей детей обеих основных групп и группы контроля (рисунок 3.11). Однако у матерей больных БА I группы патологическое течение настоящей беременности имело место чаще в первой половине, а у матерей детей II группы – во второй половине. Дети II группы значимо чаще детей контрольной и I групп рождались от беременности, осложненной гестозом второй половины (соответственно 5–8,62%, p<0,001; 15–21,74% и 33–42,86%; p=0,006). Напротив, дети I группы чаще были рождены от беременности осложненной гестозом I половины (соответственно 22–31,88% и 15–19,48% р=0,036), ХВГП (соответственно 18–26,09% и 13–16,88%) и многоводием (соответственно 15–21,74% и 10–12,99%).

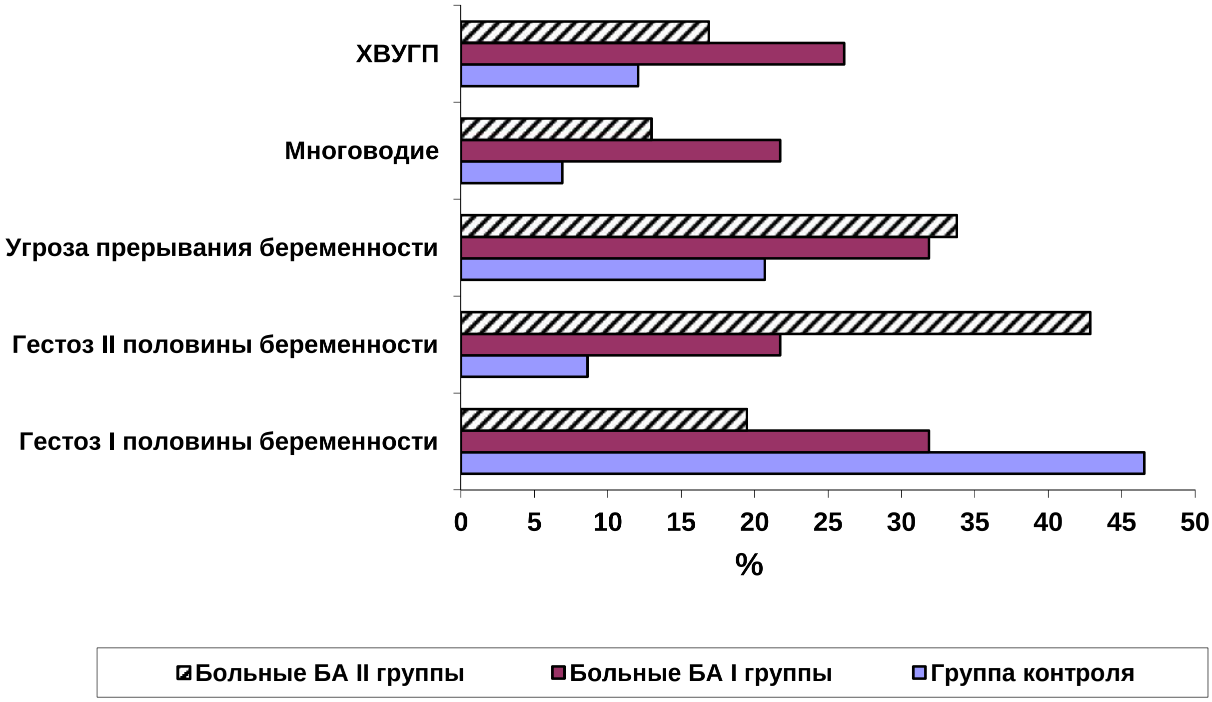

Рисунок 3.11 – Сравнительная характеристика осложнений антенатального периода у детей, больных БА

Матери детей с возрастом дебюта заболевания младше 2-х лет I и II групп не отличались по частоте гестозов, осложняющих течение настоящих беременностей. Среди матерей детей II группы гестоз преобладал при дебюте БА в возрасте 3–5 лет (17–53,12% и 6–28,57%; р=0,036) и 6–12 лет (11–52,38% и 3–10,71%; р=0,018). Высокоинформативным маркером БА, ассоциированной с АР, оказался гестоз второй половины беременности, тяжесть которого коррелировала с маркером эндотелиальной дисфункции эндотелином-1 (ЭТ-1) в сыворотке крови (R_S=0,646; р=0,017).

Дети II группы достоверно чаще рождались от срочных родов, чем дети I группы (64–83,12% и 49–71,01% соответственно; р=0,032), и достоверно реже от преждевременных родов (4–5,19% и 12–17,39% соответственно; р=0,028).

Нами установлено преобладание детей низкой массы тела при рождении в I группе в сравнении с больными II группы (8–11,59% и 2–2,60% соответственно; р=0,034). В ранний неонатальный период у детей I группы в 3 раза чаще диагностировался синдром дыхательных расстройств, чем у больных сравниваемой группы (11–15,94 и 3–3,90% соответственно; р=0,023).

Дети I группы с дебютом заболевания в возрасте до 2-х лет[достоверно чаще (р=0,022) прикладывались к груди матери позднее 3-х суток после рождения и находились на искусственном вскармливание с рождения (р=0,032) по сравнению с больными данного возраста II группы. При дебюте заболевания в возрасте старше 2-х лет дети обеих группы не отличались по срокам прикладывания к груди матери и по виду вскармливания в возрасте до 6 месяцев жизни.

У детей I группы дисбиоз кишечника выявлялся достоверно чаще при дебюте заболевания в возрасте до 6 лет, чем в возрасте 6–12 лет (25–60,98% и 12–42,86% соответственно, р=0,044) и его степень прямо коррелировала с поздним прикладыванием к груди матери (Rs=0,320; р=0,046) и обратно с ранним переводом на искусственное вскармливание (Rs=-0,440; р=0,034).

У детей II группы дисбиоз кишечника выявлялся чаще, чем у больных БА без АЗ (44–57,14% и 25–36,23% соответственно; р=0,009), причем частота его не зависела от возраста дебюта БА и не ассоциировалась с искусственным вскармливанием и сроками прикладывания к груди матери. Между тем в раннем возрасте дети II группы почти в два раза чаще здоровых детей были частоболеющими (36–45,75% и 14–24,14% соответственно, р=0,025), они достоверно чаще здоровых детей (56–72,72% и 18–31,03% соответственно, р=0,018) и детей I группы (35–50,72%; р=0,036) наблюдались у ЛОР-врача по поводу инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей и применяли антибактериальные препараты. Инфекции ЛОР-органов диагностировались у детей

II группы достоверно чаще, чем у детей I группы во все возрастные периоды (рисунок 3.12). Возможно, это свидетельствует о гиподиагностике проявлений аллергического ринита у данной группы пациентов. Вместе с тем частые инфекционные заболевания ЛОР-органов способствовавали формированию хронического воспаления дыхательных путей, а использование для их лечения антибактериальных средств являлось одной из причин развития у детей II группы дисбиоза кишечника.

Проявления экссудативно-катарального диатеза отмечались у 9 (15,52%) здоровых детей и в 5 раза чаще у – 58 (75,32%; p<0,001) детей II группы. Дети основных групп по данному показателю не имели статистически значимых отличий.

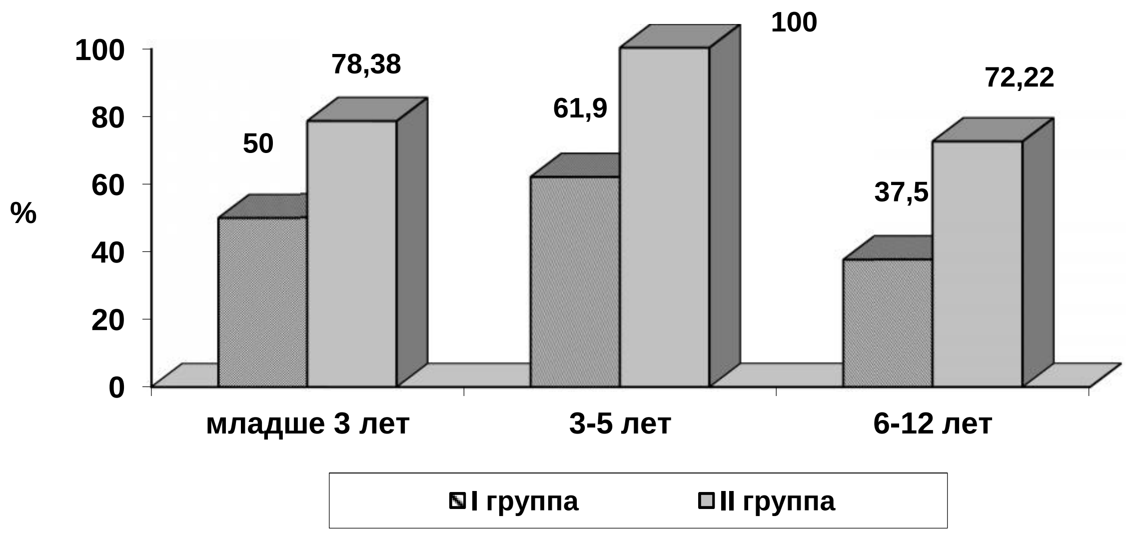

Рисунок 3.12 – Частота инфекционных заболеваний ЛОР-органов в разные возрастные периоды у больных БА основных групп

Характеризуя заболеваемость детскими инфекциями следует отметить, что дети контрольной группы болели ветряной оспой чаще – 29 (50%) детей, больных БА I – 23 (33,33%; p=0,043) и II – 23 (29,87%; p=0,014) групп. Среди детей больных БА, коморбидной с АР и поздним дебютом заболевания было значительно меньше детей, переболевших ветряной оспой, чем в группе детей с дебютом заболевания в дошкольном возрасте (2–9,52% и 25–44,64% соответственно; p=0,022).

Значительная часть детей II группы имела неудовлетворительные жилищные условия, характеризующиеся большим количеством коллекторов домашней пыли (38–49,35% в сравнении с 20–34,48% в контрольной группе, p=0,045). Наличие пухоперовых изделий в спальных комнатах в первые месяцы жизни у больных II группы (R_{tb}=0,373; 0,040), как и у больных I группы (R_{tb}=0,360; 0,046), коррелировало с ранним дебютом БА в возрасте до 2-х лет . Однако только у больных БА, коморбидной с АР, ранний контакт с бытовыми аллергенами значимо влиял на показатели $ОФВ_1$ (R_{tb} = -0,561; p=0,021) в последующем.

Пассивными курильщиками оказалась половина (32–55,17%) детей контрольной группы, почти половина – 33 (47,83%) ребенка I группы и 3 (48,05%) II группы, но различия не достигли статистической достоверности. Группы детей с разным дебютом заболевания не отличались по числу пассивных курильщиков.

Практически у всех (72–93,51%) детей II группы выявлена наследственная отягощенность по атопическим заболеваниям, что достоверно чаще, чем у детей I группы (54–78,26%; p <0,05). Лишь у 5 (6,49%) детей II группы в анамнезе не выявлено фактов, свидетельствующих о наследственной отягощенности по атопическим или аллергическим заболеваниям. Атопическая наследственная отягощенность по материнской линии определялась существенно чаще, чем по отцовской линии (74–96,10% , и 58–75,32% соответственно; p <0,05). Больные БА, коморбидной с АР, имели достоверно больше родственников первой степени родства, страдающих атопическими заболеваниями, чем больные БА I группы (таблица 3.4).

У детей II группы указания на атопическую наследственность со стороны обоих родителей встречались в 4 раза чаще, чем у детей I группы (32–41,56 и 8–11,59% соответственно, p<0,001; рисунок 3.13).

У детей II группы атопическая наследственность по отцовской линии определяла, как и у детей I группы ранний возраст (0–2 года) дебюта заболевания. У детей, больных БА, коморбидной с АР поздний дебют заболевания (в возрасте 6–12 лет) коррелировал с наследственной отягощенностью по материнской линии (R_P = 0,381; p=0, 042; рисунок 3.14).

Анализ полученных данных показал, что коморбидность БА с АР определяется более высоким порогом накопления генетических и средовых влияний, сочетанием наследственной отягощенности как по бронхиальной астме, так и по аллергическому риниту.

Таблица 3.4 – Сравнительная характеристика наследственной отягощенности по аллергическим заболеваниям у детей основных групп

Признаки наследственной отягощенности	Число больных, с отягощенной наследственностью				p
	I группа (n=69)		II группа (n=77)		
	абс.	%	абс.	%	
Наличие больных БА в семье	23	33,33	36	46,75	0,069
БА у родителей	5	7,25	15	19,48	0,028
Аллергические заболевания у родственников отца	18	26,09	27	35,06	0,153
Аллергические заболевания у родственников матери	22	31,88	35	45,45	0,065
Аллергические заболевания отца	17	24,64	31	40,26	0,033
Аллергические заболевания матери	24	34,78	39	50,65	0,038
Атопический дерматит в семье	20	28,99	15	19,48	0,267
Поллиноз в семье	12	17,39	26	33,77	0,017
Аллергический ринит в семье	9	13,04	25	32,47	0,004

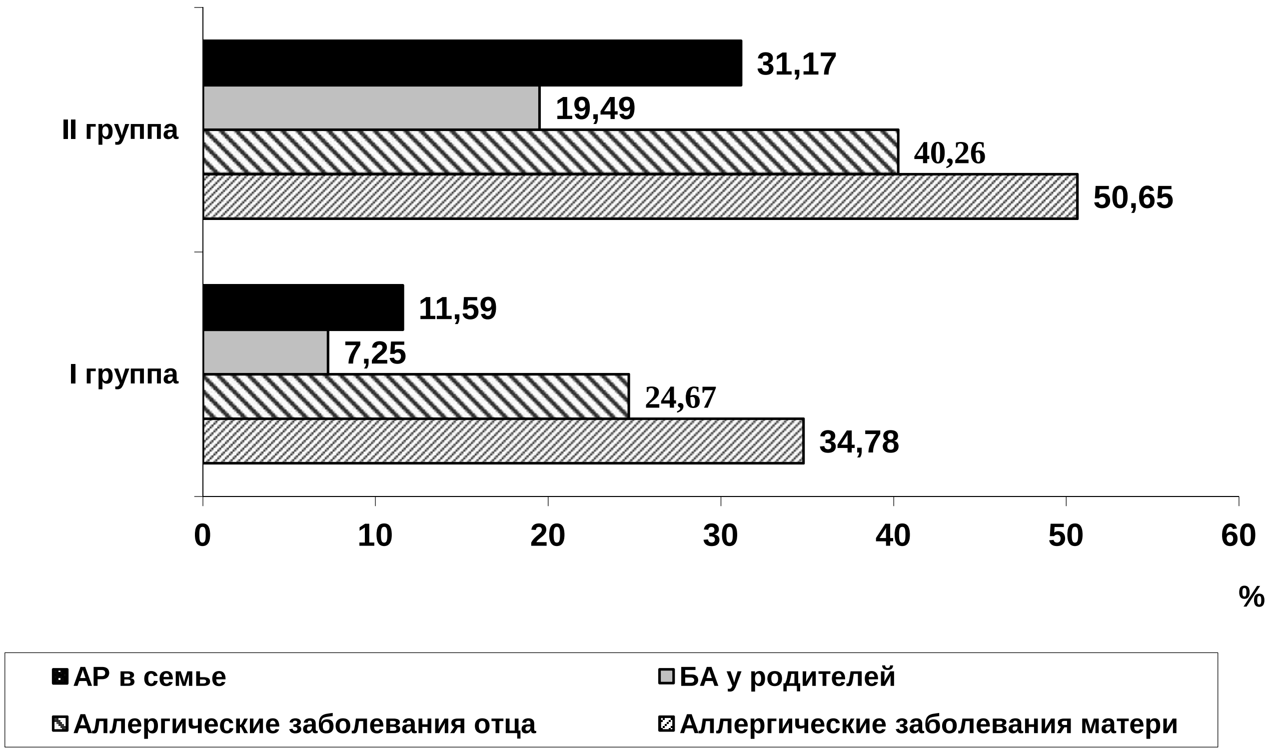

Рисунок 3.13 – Наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям у больных БА основных групп

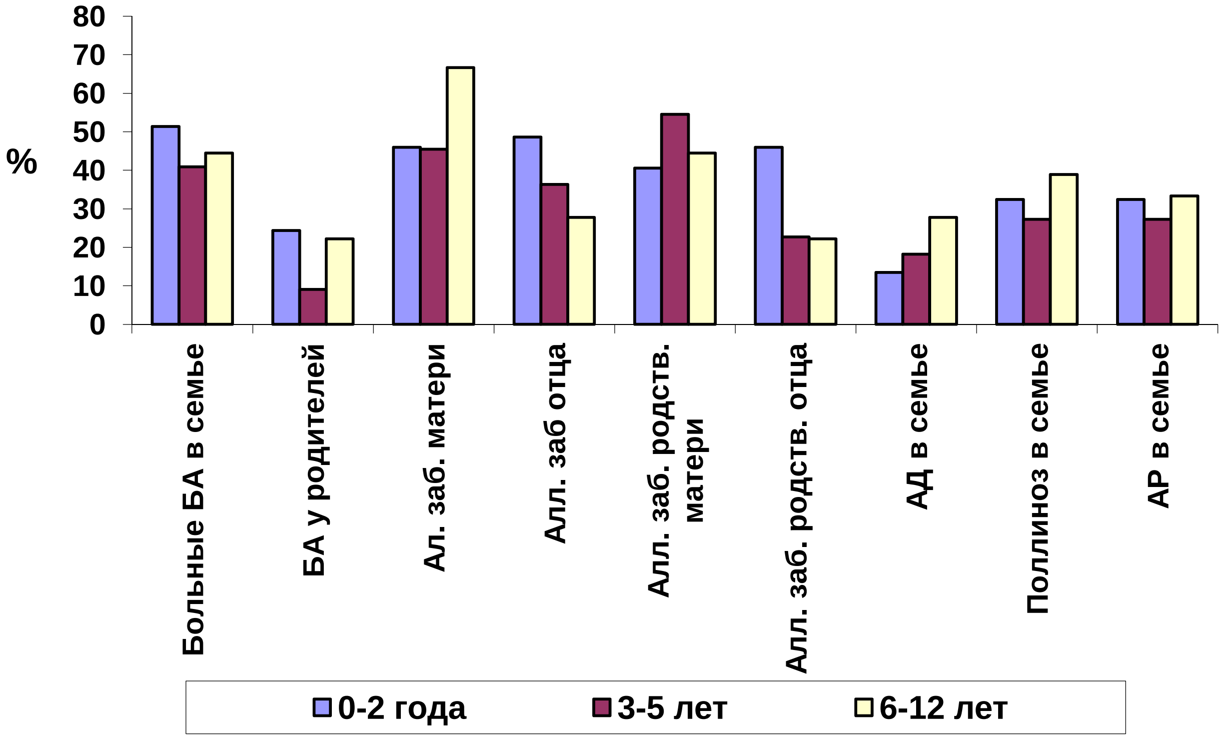

Рисунок 3.14 – Наследственная отягощенность по атопическим заболеваниям и возраст дебюта БА у больных II группы

У большинства детей обеих групп течение БА было легким (39–56,52% в I и 36–46,75% во II группе; p=0,155) или среднетяжелым (28–40,58% в I группе и 34–44,16% во II группе; p=0,394). Тяжелым течением заболевание характеризовалось у 7 (9,09%) детей II группы и у 2 (2,9%; p=0,112) детей I группы. В обеих группах обострение БА характеризовалось чаще средней тяжестью (48–69,57% в I группе и 48–62,34% во II группе) и реже легкой (18–26,09% в I группе и 26–33,77% во II группе).

У детей I группы тяжесть обострения БА коррелировала с возрастом (Rs=-0,408; p=0,041), а у детей II группы – со стажем болезни (Rs=0,501; p=0,038)**.** Степень тяжести обострений БА не зависела от степени тяжести заболевания, что согласуется с литературными данными [32].

У больных в возрасте старше 6 лет коморбидность БА с АР приводила к достоверному увеличению среднетяжелых обострений по сравнению с их числом в дошкольном возрасте (17–80,95% и 15–46,87% соответственно; p=0,028) и уменьшению числа легких обострений (2–9,52%) по сравнению с таковыми в раннем (8–33,33%; p=0,028) и дошкольном (13–40,62%; p=0,040) возрасте, что, возможно, обусловлено процессами ремоделирования дыхательных путей в результате длительного персистирующего аллергического воспаления.

В большинстве случаев (52–67,53%) приступы удушья у детей II группы купировались однократным или повторным использованием ингаляционного бронхолитика. У 25 (32,47%) детей II группы спонтанное исчезновение симптомов отмечалось достоверно чаще, чем у детей I группы (15–21,74%; p=0,048). Проявления неспецифической бронхиальной гиперреактивности с развитием приступов удушья на фоне физической нагрузки также достоверно чаще встречались у детей II группы (соответственно 65–84,42% и 48–69,57%) и являлись маркером высокого риска развития БА, коморбидной с АР (p=0,032; OR=1,58; CI 95% 0,98–2,55). Это может быть объяснением и большего числа больных II группы, использующих β_2-агонисты (соответственно 25–32,47% и 33–47,83%; p=0,048).

Специфические и неспецифические триггеры БА, коморбидной с АР представлены в таблице 3.5.

Изменения погодных условий являются общепризнанным триггером обострения БА. Считается, что возможным механизмом его реализации является увеличение степени загрязнения атмосферы при смене погодных условий. Приступы удушья провоцировались у детей II группы данным триггером достоверно чаще (34–44,16% и 17–24,64% соответственно; р=0,018), чем у детей I группы. Связь приступов удушья с эмоциональными нагрузками отмечалась у каждого пятого ребенка I группы (14–20,29%) и каждого четвертого (21–27,27%) II группы (р>0,05).

Почти у всех детей II группы в качестве триггера приступа удушья родители отмечали контакт с причинно-значимыми аллергенами. У данных больных бытовые (67–87,01% и 55–79,71% соответственно; р=0,044) и эпидермальные (33–28,57% и 10–14,49% соответственно; р=0,019) аллергены вызывали приступы удушья достоверно чаще, чем у больных I группы.

Таблица 3.5 – Триггеры обострения атопической БА у больных II группы

Провоцирующий фактор	Число больных	
	абс.	%
Острые респираторные заболевания	63	81,82
Бытовые аллергены	67	87,01
Эпидермальные аллергены	22	28,57
Пыльцевые аллергены	37	48,05
Изменение метеоусловий	34	44,16
Эмоциональные нагрузки	21	27,27
Физическая нагрузка	65	84,42

Наиболее частыми триггерами обострения БА в анамнезе и на момент первичного обследования являлись острые респираторные заболевания у детей основных групп. ОРВИ достоверно чаще вызывали обострение болезни у детей I группы в дошкольном, чем в школьном возрасте (19–90,48% и 13–38,46% соответственно; p=0,016). У больных БА, коморбидной с АР, ОРВИ провоцировали приступ удушья в любом возрасте чаще, чем у больных I группы (p<0,001).

У больных БА II группы уровень общего IgE в сыворотке крови значимо превосходил возрастные нормы при среднем значении показателя 491,41±54,66 МЕ/мл (p<0,001), но не имел статистических отличий от показателей больных БА I группы (424,40±48,46 МЕ/мл). Характеристика уровней общего IgE у детей II группы представлена на рисунке 3.15.

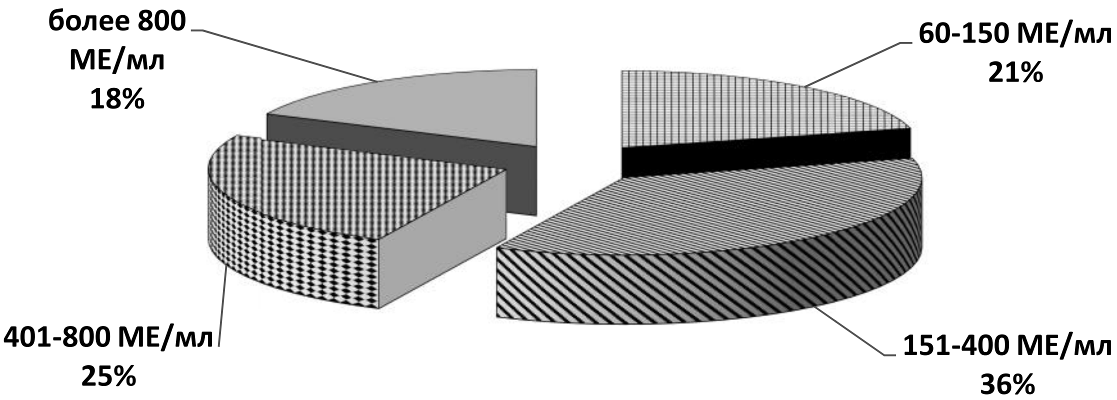

Рисунок 3.15 – Частота встречаемости различных уровней общего IgE у больных БА, II группы

В группе детей раннего возраста низкий уровень общего IgE отмечался несколько чаще, чем у детей в возрасте старше 6 лет (6–25% и 3–14,29% соответственно). У последних чаще отмечался умеренный уровень IgE (5–23,81% соответственно; p=0, 049). Разницы показателей уровня общего IgE при сравнении больных разного возраста основных групп не получено.

Как видно на рисунке 3.16 у детей II группы в спектре сенсибилизации преобладали бытовая (70–90,91%), пыльцевая (37–48,05%) и пищевая (44–57,14%) сенсибилизация над эпидермальной (22–28,57%) и микогенной (17–22,08%). По сравнению с I группой микогенная сенсибилизация обнаруживалась в три раза чаще, а пыльцевая – в два у больных II группы. У большинства больных I и II групп выявлялась поливалентная сенсибилизация (57–82,61% и 58–75,32%).

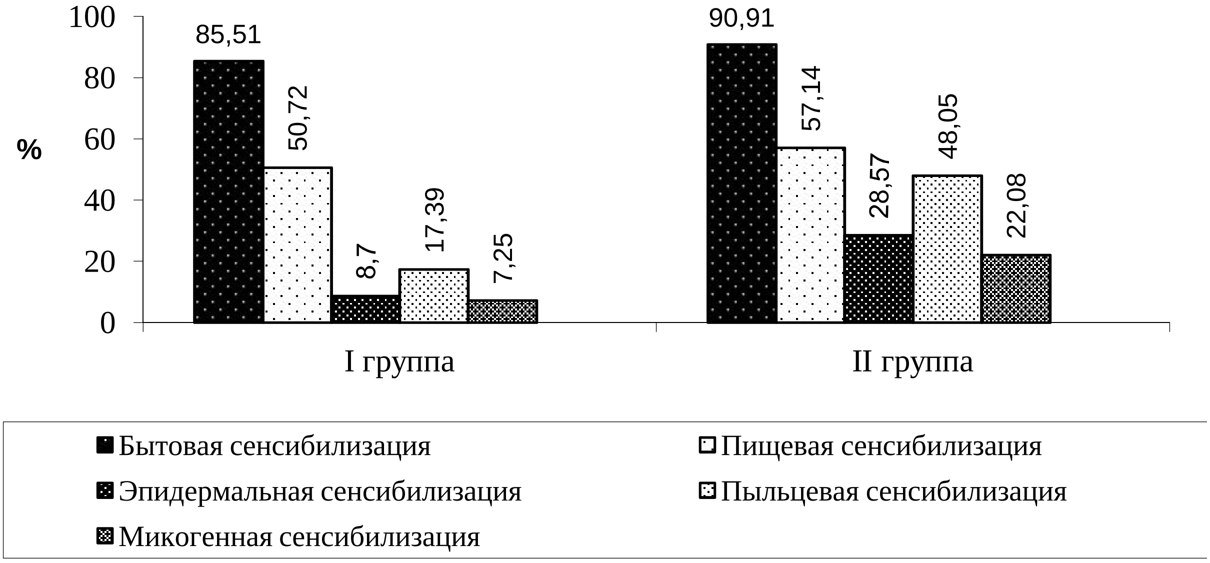

Рисунок 3.16 – Спектр сенсибилизации у детей больных БА

В отличие от больных I группы уже в дошкольном возрасте среди детей, больных БА, коморбидной с АР, выявлена пыльцевая (3–50,0%) и микогенная (1–16,67%) сенсибилизация (рисунке 3.17).

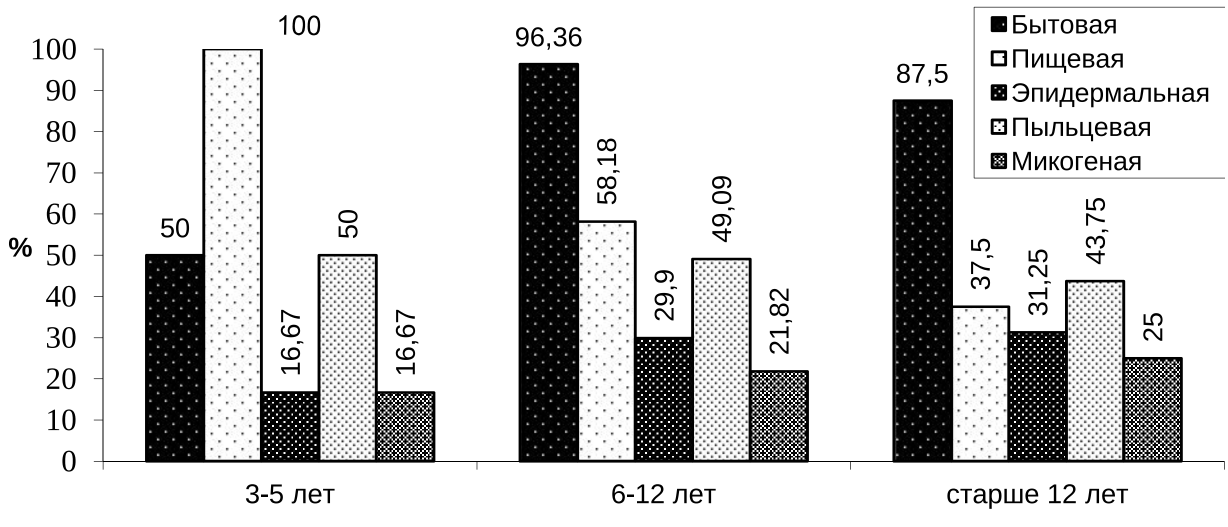

Рисунок 3.17 – Спектр сенсибилизации у детей, больных БА II группы

Пищевая сенсибилизация обнаруживалась достоверно чаще у больных основных групп дошкольного возраста (соответственно 6–60% и 6–100%). У детей в возрасте старше 6 лет большую распространенность принимала бытовая и эпидермальная сенсибилизация. У больных II группы микогенная сенсибилизация выявлялась в 3 раза чаще, чем у больных I группы в возрасте 6–12 лет (12–21,82 и 4–7,84% соответственно; p=0,034) и в два раза чаще в возрасте старше 12 лет (4–25% и 1–12,5% соответственно).

Эозинофилия периферической крови у детей II группы оказалась достоверно выше, чем у здоровых детей (8,31±2,98% и 3,51±1,5% соответственно p<0,001), но не отличалась от показателей I группы (8,44±3,40%). Наиболее высокими показатели эозинофилии были в группе детей с дебютом заболевания в возрасте старше 6 лет (11,60±4,2%).

Средние значения уровней IgA, IgM, IgG и циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови детей II группы не имели достоверных отличий от показателей сравниваемых больных I группы.

Частота встречаемости фенотипических маркеров СТД у детей I и II групп атопической БА представлена в таблице 3.6.

Как видно из таблицы, главные фенотипические маркеры СТД: готическое нёбо (28–40,58% и 43–55,84% соответственно; p=0,005) и деформация грудной клетки (29–37,66 и 40–57,97% соответственно; p<0,001) – достоверно чаще встречались у детей II группы, а гипермобильность суставов (40–57,97% и 29–37,66% соответственно; p=0,011) – у детей I группы. По частоте большинства второстепенных фенотипических маркеров СТД анализируемые группы больных БА не имели статистически значимых различий. Однако у детей II группы чаще встречалась астеническая конституция (34–49,28% и 58–75,32% соответственно; p=0,001), что характеризуется и более узкими дыхательными путями.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о выявленных нами значимых отличиях клинической картины атопической БА, коморбидной с АР, от клинической картины больных БА без сопутствующих АЗ. Для больных БА, коморбидной с АР, характерны гендерные различия с преобладанием мальчиков во всех возрастных группах.

Таблица 3.6 – Частота встречаемости фенотипических маркеров СТД у детей атопической БА

Фенотипические признаки СТД	Больные БА				p
	I группа (n=69)		II группа (n=77)		
	абс.	%	абс.	%	
Главные					
Сколиоз	48	69,56	45	58,44	0,11
Гипермобильность суставов	40	57,97	29	37,66	0,011
Гиперэластичность кожи	5	7,25	7	9,09	0,458
Плоскостопие	29	42,03	30	38,96	0,417
Готическое небо	28	40,58	43	55,84	0,005
Деформация грудной клетки	30	43,48	56	72,73	0,000
Второстепенные					
Астеническая конституция	34	49,28	58	75,32	0,001
4-й палец кисти больше 2-го пальца	32	46,38	38	49,35	0,423
2-й палец стопы больше 1-го пальца	26	37,68	32	41,56	0,378
Короткие кривые мизинцы	25	36,23	28	36,36	0,438
Утолщение ногтевых фаланг	24	34,78	17	22,08	0,064
Малые приросшие мочки ушей	18	26,09	21	27,27	0,489
Большие, малые, оттопыренные уши	27	39,13	31	40,26	0,488
Нарушение роста зубов	28	40,58	39	50,65	0,146
Аномалия прикуса	39	56,52	37	48,05	0,196
Эпикант	33	47,82	35	45,45	0,452
Искривление носовой перегородки	9	13,04	23	29,87	0,229
Частые носовые кровотечения	4	5,08	11	14,29	0,078
Внутренние					
ПМК	40	57,97	39	50,65	0,236
ДХЛЖ	41	59,42	40	51,95	0,229

Большинство детей II группы имели родственников, больных атопическими заболеваниями, чаще по материнской линии и наследственную отягощенность по аллергическому риниту и поллинозу, а также больных БА обоих родителей. У больных БА, коморбидной с АР, обнаружены высокая метеозависимость симптомов и связь их с физической нагрузкой. Для детей II группы характерна ранняя пыльцевая и микогенная сенсибилизация.

3.3. Сравнительная характеристика функции внешнего дыхания у детей, больных атопической бронхиальной астмой, без сопутствующих аллергических заболеваний и коморбидной с аллергическим ринитом

Множество долгосрочных исследований показали, что школьники с персистирующей астмой имеют сниженную функцию легких [17]. Спирометрическое исследование при форсированном дыхании является высоко информативным методом диагностики БА и одним из основных методов контроля эффективности терапии, позволяющего осуществлять индивидуальный прогноз течения болезни [100, 61, 347].

Сравнительная оценка функции внешнего дыхания у детей основных групп в возрасте старше 5 лет выполнена нами с учетом параметров физического развития (роста и соматотипа) в период ремиссии по следующим спирометрическим показателям: объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (добронходилятационный $ОФВ_1$), жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ); определено отношение ОФВ1/ФЖЕЛ – индекс Тиффно (таблица 3.7).

Анализ основных показателей функции внешнего дыхания выявил их статистически значимые различия между анализируемыми группами больных и здоровыми детьми.

Таблица 3.7 – Спирометрические показатели больных атопической бронхиальной астмой и здоровых детей

Спирометрические показатели	Группы			p
	контрольная (n=55)	I (n=32)	II (n=45)	
1	2	3	4	5
ЖЕЛ, л	1,56±1,26	1,19±0,30	1,44±0,39	p_{2-3} >0,05 p_{2-4} =0,050 p_{3-4} =0,049
ФЖЕЛ, л	1,54±1,04	1,17±0,98	1,26±0,78	p_{2-3} >0,05 p_{2-4}>0,05 p_{3-4} >0,05
ОФВ$_1$, л/с	1,38±0,66	0,86±0,67	1,04±0,40	p_{2-3}=0,010 p_{2-4}=0,045 p_{3-4} >0,05
ОФВ$_1$/ФЖЕЛ, %	85,56±8,02	79,18±9,06	80,70±7,20	p_{2-3} =0,018 p_{2-4}=0,049 p_{3-4} >0,05

У больных БА I и II групп средние показатели ОФВ$_1$ (0,86±0,67 л/с; p=0,010 и 1,04±0,40 л/с; p=0,045) и индекса Тиффно (79,18±9,06 л/с; p=0,046 и 80,70±7,20%; p=0,046 соответственно) были предсказуемо ниже показателей здоровых детей (соответственно 1,38±0,66 л/с и 85,56±8,22%), свидетельствуя о наличии бронхообструктивного синдрома.

Сравнение спирометрических показателей детей I и II групп выявило статистически значимые различия ЖЕЛ (1,19±0,30 л и 1,44±0,39 л соответственно; p=0,049), что может являться следствием не только увеличенного бронхиального сопротивления, но и сниженной растяжимости и эластичности легочной ткани, т. е. уменьшенной способностью легких расширяться во время вдоха [40]. У больных обеих групп средние показатели ФЖЕЛ составляют более 80% от

ЖЕЛ, что считается нормой. В свою очередь средний показатель ЖЕЛ оказался достоверно ниже у больных I группы, а индекс Тиффно не отличался значимо от показателей детей II группы (79,18±9,06 л и 80,70±7,20 соответственно; $p>0,05$). Последнее обусловлено пропорциональным снижением $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ, что указывает на наличие у больных I группы нарушения функции дыхания по смешанному типу.

У больных II группы индекс Тиффно был выше за счет более выраженного снижения $ОФВ_1$, чем ФЖЕЛ, что более характерно для бронхообструктивного синдрома. У детей I группы показатели форсированного выдоха в первую секунду были ниже (0,86±0,67 л/с и 1,04±0,40л/с соответственно $p>0,05$), чем у детей II группы, но разница не достигла статистичесой значимости.

Показатели ЖЕЛ обладают высокой вариабельностью у здоровых детей и зависят от пола, возраста, роста ребенка [32, 100]. Данные нашего исследования подтвердили подобную взаимосвязь полученными сильными прямыми корреляциями ЖЕЛ с возрастом (R_P=0,714; $p<0,001$) и ростом (R_P=0,816; $p<0,001$) у детей контрольной группы. Важно отметить, что ЖЕЛ у здоровых детей прямо коррелировала и с длиной тела при рождении (R_P =0,890; $p<0,001$).

У детей I группы корреляции ЖЕЛ с возрастом и ростом были крайне слабыми. Показатели ЖЕЛ обратно коррелировали со степенью тяжести заболевания (R_S=-0,334; p=0,014), зависели от числа родственников отца, больных аллергическими заболеваниями (R_S=-0,273; p=0,046); порядкового номера родов, от которых родился ребенок (R_S=-0,327; p=0,016), и возраста дебюта заболевания (R_S=-0,367; p=0,048). Обратная корреляция ЖЕЛ с уровнем сывороточного NO (R_P=-0,480; p=0,020) указывает на его важность как маркера выраженности воспаления в дыхательных путях.

Показатели $ОФВ_1$ у детей I группы положительно коррелировали с длительностью грудного вскармливания (R_S=0,307; p=0,027) и отрицательно с ХВУГ плода (R_{tb} =-0,285; p=0,037), внутриутробной пневмонией (R_{tb}=-0,376, p=0,004), СДР (R_{tb} =-0,312, p=0,020), наследственной отягощенностью аллергическими заболеваниями по отцовской линии (R_{tb}=-0,282; p=0,037) и уровнем сывороточного IgE (R_S =-0,276; p=0,047).

Во II группе больных сохранялись физиологические зависимости ЖЕЛ от возраста (R_P =0,513; p=0,000) и роста (R_P =0,472; p=0,002); а показатели ОФВ$_1$ предсказуемо обратно коррелировал с длительностью заболевания (R_S=-0,477; p<0,001). У больных II группы обратные корреляции ЖЕЛ (R_{tb} =-0,431; p=0,037), ФЖЕЛ (R_{tb}=-0,470; p=0,037) и ОФВ$_1$ (R_{tb}=-0,422; p=0,037) с наследственной отягощенностью аллергическими заболеваниям по отцовской линии более значимы, чем у детей I группы. Показатели спирографии (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ$_1$) обратно коррелировали у больных II группы с уровнем общего сывороточного IgE (R_S=-0,472, p=0,012; R_S=-0,478, p<0,001; R_S=-0,520; p<0,001 соответственно), что в определенной степени характеризует их зависимость от выраженности аллергического воспаления, как и зависимость ОФВ$_1$ от длительно персистирующего воспаления.

Обратные корреляции ЖЕЛ с уровнем сывороточного NO у больных II группы были сопоставимы с показателями детей I группы (R_S=-0,457; p=0,028).

По мнению Prescott S. (2006), раннее повреждение дыхательных путей необратимо, и на первом году жизни показатели функции легких определяют их последующие характеристики [541]. A. Custovic (2006) полагает:

«…многое, что мы называем ремоделированием, было предопределено при рождение детей, имеющих персистирующие проявления бронхоспазма. Это состояние следует называть премоделированием» [8].

СДР у детей I группы выявляется чаще, чем у больных II, и является фактором риска развития БА без сопутствующих аллергических заболеваний (p=0,022; OR=1,59; CI 95% =1,02–2,48). Возможно, на фоне выраженной дисплазии соединительной ткани с нарушениями эластической тяги легких за счет диспропорции эластиновых и коллагеновых волокон внутриутробное поражение бронхолегочной системы приводит к нарушениям функции внешнего дыхания в последующей жизни у больных БА, вызывая премоделирование дыхательных путей [97].

В свою очередь в силу адекватной физической нагрузки естественное вскармливание, на наш взгляд, является фактором, тренирующим дыхательную систему новорожденного, что в дальнейшем на фоне персистирующего аллергического воспаления проявляется более высокими показателями функции внешнего дыхания по сравнению с детьми, находящимися на исскуственном вскармливании с рождения. Представленные нами данные показывают, что функция внешнего дыхания у детей II группы находится в меньшей зависимости от патологических факторов перинатального периода. Ее нарушение в большей степени обусловлены наследственной отягощенностью по аллергическим заболеваниям, длительностью и выраженностью персистирующего аллергического воспаления, на что указывает взаимозависимость спирографических показателей с маркерами воспаления.

ГЛАВА 4. СОСТОЯНИЕ ЦИТОКИНОВОГО БАЛАНСА У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ФЕНОТИПАМИ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

4.1. Сывороточное содержание иммунорегуляторных цитокинов у больных бронхиальной астмой основных групп

Ряд исследователей придерживаются мнения, что в основе развития воспаления и его хронизации при различных заболеваниях лежит дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами [86, 111, 323]. Характер нарушения цитокиновой регуляции может являться отличительным признаком как определенного заболевания, так и его фенотипических проявлений [125, 564]. Нами изучались сывороточные уровни цитокинов IL-4, IL-10, TGF-β1 и INF-γ, наиболее вовлеченных в аллергическое воспаление, с целью определения их роли в формировании клинических особенностей БА астмы у детей основных групп (таблица 4.1).

Одним из основных Ц определяющих развитие атопической БА и контроль симптомов на фоне лечения, является IL-4 [360, 600].

У больных основных групп сывороточное содержание IL-4 было достоверно выше (2,46±0,26 pg/ml; p=0,001 и 3,83±1,06 pg/m; p=0,031 соответственно) показателей детей контрольной группы (1,97±0,75 pg/ml; рисунок 4.1). Высокая функциональная активность Th-2 типа характеризовалась более высокими показателями уровня IL-4 (p=0,049) у больных II группы, чем у больных I группы.

При изучении наследственной отягощенности по аллергическим заболеваниям и ее связи с сывороточным содержанием IL-4 нами показано, что у детей I группы последний прямо коррелировал с наследственной отягощенностью по острым аллергическим реакциям в семье (R_{tb}=0,430; p=0,031), а во II группе – с наследственной отягощенностью по бронхиальной астме по материнской линии (R_{tb} =0,460; p=0,005).

Таблица 4.1 – Сывороточное содержание цитокинов у больных бронхиальной астмой

Цитокины	Группы			p
	контрольная (n=58)	I (n=69)	II (n=77)	
1	2	3	4	5
IL-4, pg/ml	1,97±0,75	2,46±0,26	3,83±1,06	p_{2-3}=0,001 p_{2-4}=0,031 p_{3-4}=0,049
IL-10, pg/ml	8,85±0,91	6,63±0,88	7,09±0,92	p_{2-3}=0,008 p_{2-4}=0,043 p_{3-4}>0,05
TGF-β,pg/ml	13,75±1,32	12,90±1,21	17,38±1,14	p_{2-3}>0,05 p_{2-4}=0,049 p_{3-4}=0,015
INF-γ, pg/ml	34,08±4,88	24,89±4,29	21,24±3,83	p_{2-3} =0,046 p_{2-4}=0,039 p_{3-4}>0,05

У практически здоровых детей показатели исследуемого цитокина положительно коррелировали с хронической внутриутробной гипоксией плода (R_{tb}=0,409; p=0,042), ранним введением прикорма (R_{tb}=0,450; p=0,023) и отрицательно – с антибактериальной терапией, полученной ребенком в родильном доме (R_{tb}=-0,514; p=0,008). У здоровых детей также выявлена средней силы положительная корреляция IL-4 с уровнем в сыворотке крови общего IgE (R_P=0,658; p=0,007) и цитокина TGF-β1 (R_P=0,401; p=0,047).

У детей I группы уровень IL-4 положительно коррелировал с искусственным вскармливанием в возрасте до 6 месяцев (R_{tb}=0,579; p=0,004) и отрицательно со сроками первого прикладывания к груди матери (R_S=-0,491; p=0,017), обуславливая раннюю сенсибилизацию к пищевым аллергенам.

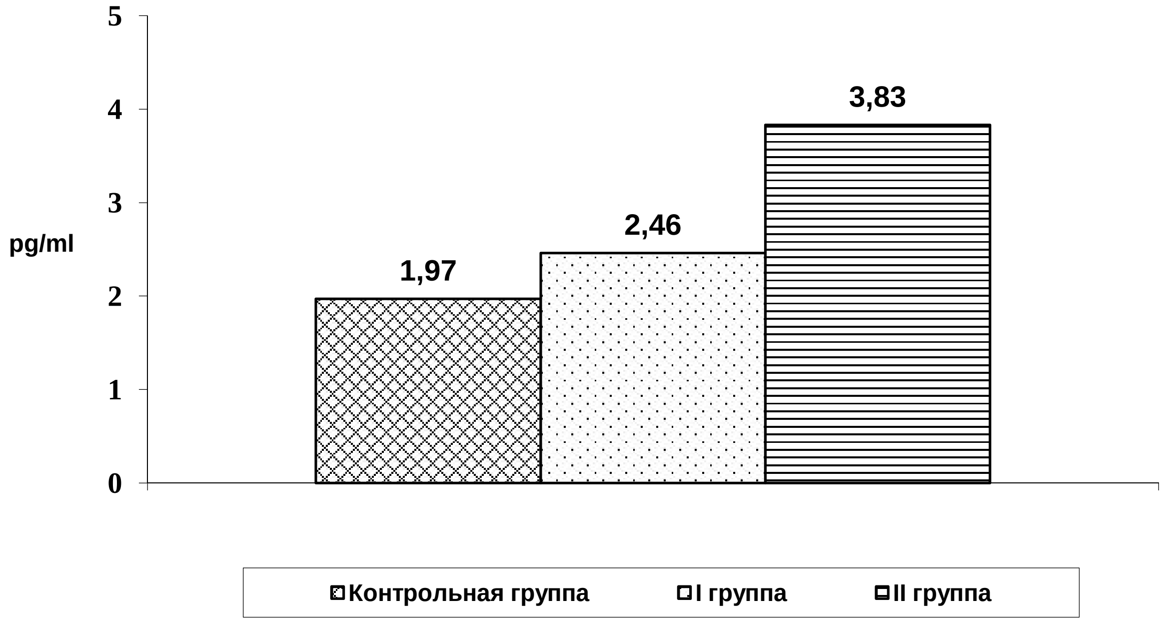

Рисунок 4.1 – Сывороточное содержание IL -4 у больных БА основных групп

Нами установлены положительные корреляции цитокина с уровнем пролактина в сыворотке крови (R_P =0,357; p=0,041). У больных I группы выявлены высокие отрицательные корреляции концентрации IL-4 с многоводием во время беременности (R_{tb}=-0,508; p<0,001), поздним прикладыванием ребенка к груди матери после рождения (R_S=-0,376; p=0,013), перенесенной ребенком внутриутробной пневмонией (R_{tb} =-0,503; p<0,001), частыми простудными заболеваниями в раннем возрасте (R_{tb} =-0,366; p=0,016).

Выявленные взаимосвязи служат подтверждением мнения большого числа исследователей о том, что ранний контакт с инфекционными агентами уменьшает вероятность развития аллергических заболеваний и астмы в последующем [430, 495].

Сывороточная концентрация IL-4 имела положительные корреляции: у больных I группы: с ОФВ$_1$ (R_P =0,339; p=0,040) и ФЖЕЛ (R_P=0,414; p=0,010), что отчасти противоречит литературным данным. На наш взгляд, подобное может быть проявлением противовоспалительной активности пептида.

Нам не удалось у детей I и II групп выявить столь однозначной зависимости уровня общего IgE в сыворотке крови от концентрации IL-4, как у детей контрольной группы, что может указывать на выраженный дисбаланс цитокинов у больных БА. Известно, что моноциты на своей поверхности экспрессируют высокоаффинные рецепторы для IgE – FcεRI. Благодаря этому моноциты больных аллергией способны связывать IgE, а моноциты здоровых людей – нет [255].

Нами убедительно доказано, что синтез IL-4 максимально выражен на бытовые аллергены. Так, в настоящем исследовании у больных II группы определены высокие корреляции между показателями изучаемого Ц и уровнем специфических IgE-антител к бытовым аллергенам (R_P=0,866; p=0,049). Получены положительные ассоциации уровня IL-4 в сыворотке крови больных БА II группы с наличием аллергического ринита (R_{tb} =0,628; p=0,021) и сенсибилизацией к аллергенам животных (R_{tb} =0,678; p=0,015), а также с таким проявлением СТД, как сколиоз (R_{tb} =0,625; p=0,025). У больных I группы уровень цитокина обратно коррелировал с числом стигм дисэмбриогенеза (R_P =-0,352; p=0,032).

Более того, у детей I и II групп концентрация цитокина IL-4 в сыворотке крови имела возрастные отличия, аналогичные таковым у детей группы контроля (рисунок 4.2).

Как видно на рисунке 4.2, среди больных I группы в дошкольном возрасте средние показатели уровня IL-4 были наименьшими (1,80±0,36 pg/ml), но они в два раза превышали показатели здоровых детей данного возраста (0,85±0,15 pg/ml; p=0,044). В возрасте 6–12 лет концентрация IL-4 у больных I группы составляла в среднем 2,24±0,55 pg/ml и практически не отличалась от значений у детей контрольной группы (1,90±0,35 pg/ml). Максимальные значения цитокина отмечались у детей старшей возрастной группы – 3,80±0,46 pg/ml (контрольная группа – 1,99±0,45 pg/ml; p=0,024). Во всех возрастных группах показатели IL-4 были выше у больных , чем у детей контрольной группы аналогичного возраста: в возрасте 6–12 лет – в 1,2 раза, в возрасте старше 12 лет – в 2 раза.

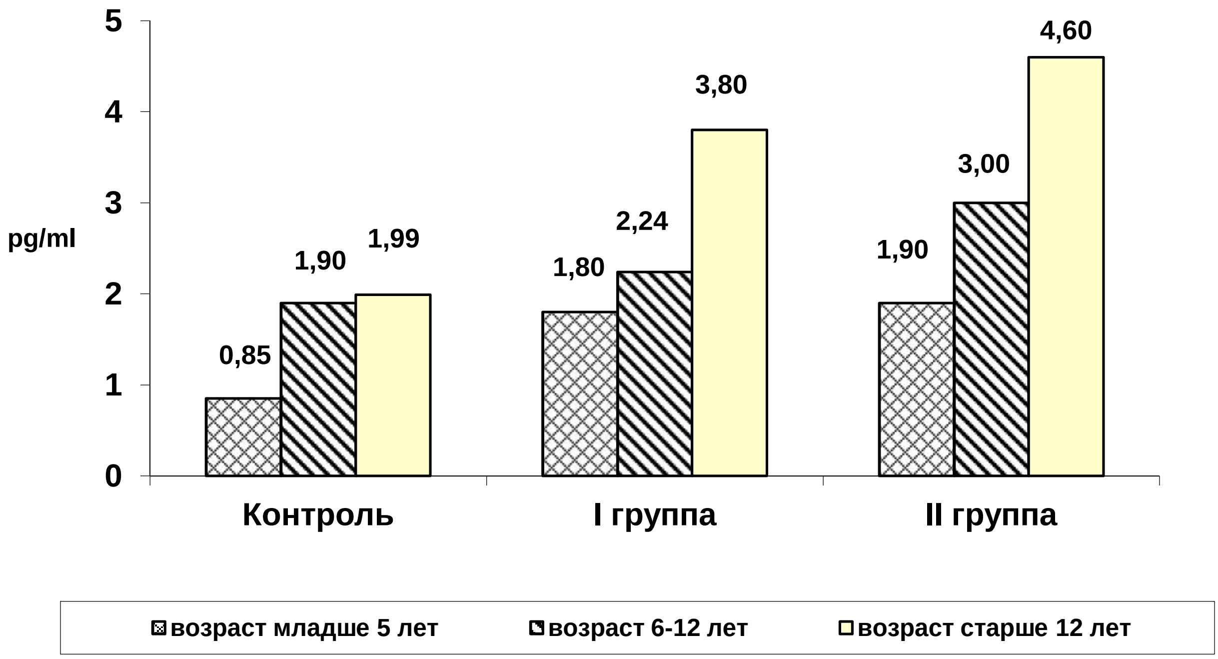

Рисунок 4.2 – Сывороточное содержание IL -4 у больных БА в возрастном аспекте

Возрастную активацию синтеза IL-4 в крови детей с наследственной отягощенностью по аллергическим заболеваниям отмечали и другие исследователи [541].

В анализируемые возрастные периоды уровень IL-4 у детей II группы также достоверно превышал показатели контрольной группы. В возрасте до 5 лет – в 2 раза (1,9±0,46 pg/ml), в возрасте 6–12-и лет – в 1,5 раза (3,00±0,75 pg/ml), в возрасте старше 12 лет – в 2,3 раза (4,60±0,55 pg/ml).

У детей II группы во все возрастные периоды уровень IL-4 был выше таковых у детей I группы, однако различия оказались статистически значимыми лишь у больных в возрасте 6–12 лет (р= 0,047) и старше 12 лет (р=0,041).

INF-γ является ключевым фактором в развитии клеточного иммунного ответа.

При анализе содержания цитокина INF-γ в сыворотке крови у больных I (24,89±4,29 pg/ml; p=0,046) и II групп (21,24±3,83 pg/m; p=0,039) были установлены достоверно более низкие его уровни по сравнению со значениями у здоровых детей (34,08±4,88 pg/ml). Различия между изучаемыми группами больных не достигли статистической значимости (p>0,05; рисунок 4.3).

Возрастные характеристики уровня INF-γ представлены на рис. 4.4. Показатели Ц были наименьшими у детей I и II групп в возрасте до 5 лет (13,26±1,09 pg/ml и 18,31±2,01 pg/ml соответственно; p=0,024), в возрасте 6–12 лет преобладали у больных I группы (28,37±4,45 pg/ml и 21,50±4,07 pg/ml соответственно; p=0,012), а в возрасте старше 12 лет были выше у больных II группы (20,41±4,09 pg/ml и 25,18±4,35 pg/ml соответственно; p=0,046).

В контрольной группе в анализируемые возрастные периоды уровень INF-γ был в пределах референтных величин и составлял в возрасте до 5 лет – 44,69±2,09 pg/ml, в возрасте 6–12 лет – 33,55±1,28 pg/ml, в возрасте старше 12 лет – 28,18±2,42 pg/ml. Вместе с тем содержание INF-γ было достоверно выше у здоровых детей в возрасте до 5 лет по сравнению с показателями детей в возрасте старше 6- и 12-и лет (p=0,046).

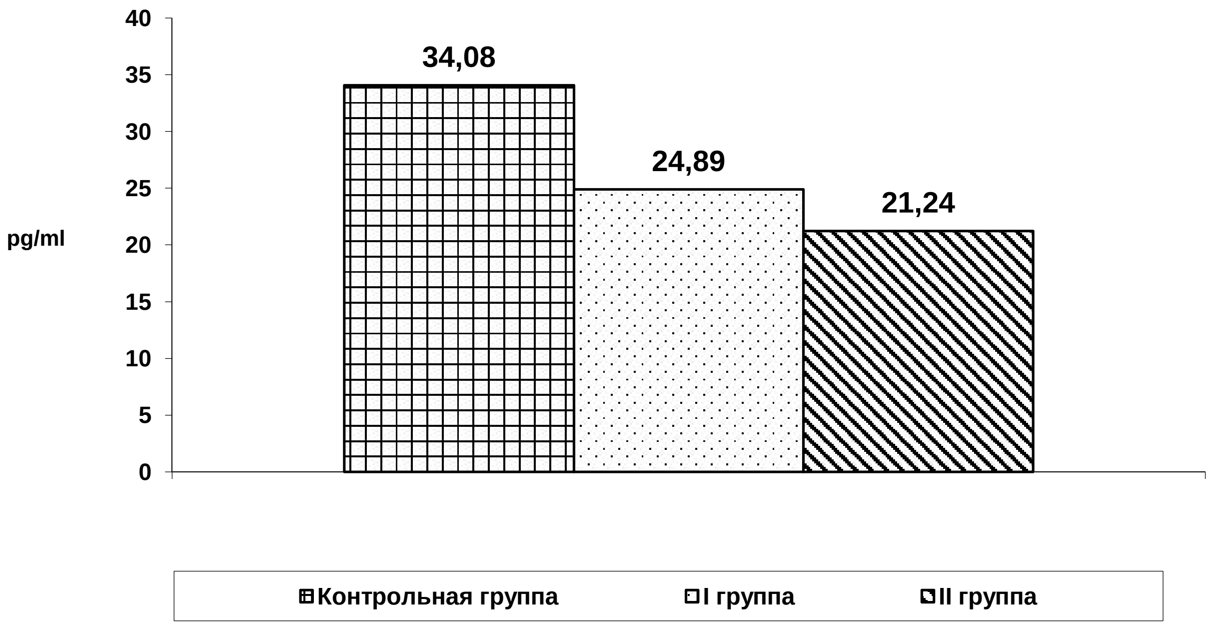

Рисунок 4.3 – Сывороточное содержание INF-γ у больных БА основных групп

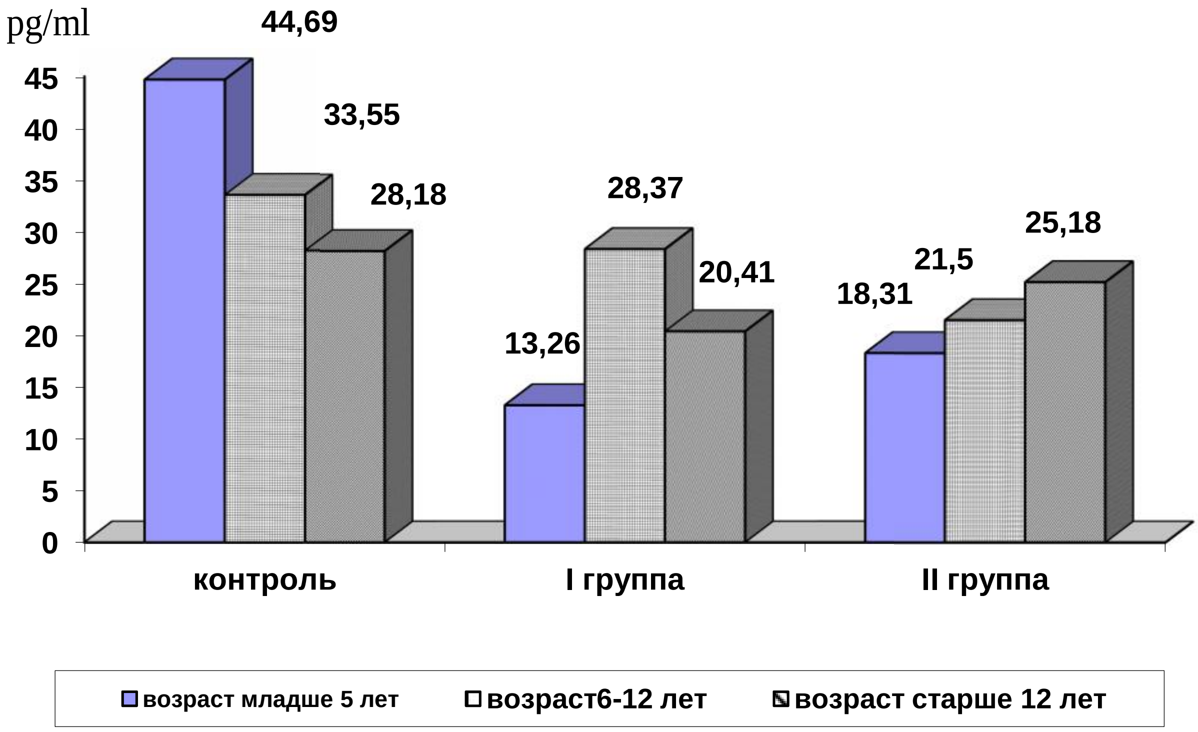

Рисунок 4.4 – Показатели уровня INF-γ в сыворотке крови у больных БА в возрастном аспекте

Концентрация INF-γ была ниже у здоровых детей со сниженной антигенной нагрузкой в период новорожденности и имела отрицательную корреляцию с наличием пухоперовых изделий в спальне ребенка (R_{tb}=-0,620; p=0,008).

У больных БА I группы в анализируемые возрастные периоды средний уровень INF-γ был достоверно ниже ранее представленных средних показателей детей контрольной группы (13,26±4,3 pg/ml, 28,37±4,45 pg/ml, 25,18±4,35 pg/ml соответственно). Низкие концентрации INF-γ по сравнению с контролем были и у больных II группы в возрасте до 5 лет (18,31±4,28 pg/ml; p=0,018) и в возрасте 6–12 лет (21,50±4,70 pg/ml; p=0,041). В возрасте старше 12 лет у детей II группы показатели INF-γ (25,18±4,35 pg/ml) не отличались значимо от показателей контрольной группы, отражая тенденции к изменению направленности иммунного ответа у больных БА, коморбидной с АР.

Полученные нами результаты соответствуют литературным данным о повышении уровня INF-γ у больных атопической БА с увеличением стажа заболевания [125].

У больных I группы уровень Ц имел отрицательную корреляцию с наличием пухоперовых изделий в спальне ребенка в период новорожденности (R_{tb}=-0,772; р=0,027), т. е. был ниже при сниженной антигенной нагрузке и соответствовал значениям у детей контрольной группы. В данной группе получены корреляции уровня цитокина с хронической фетоплацентарной недостаточностью, осложнившей настоящую беременность (R_{tb}=0,467; р=0,025), и с антибактериальной терапией, проведенной ребенку в родильном доме (R_{tb}=0,517; р=0,016).

Необходимо отметить, что у детей I группы дефицит INF-γ зависел от отягощенной по материнской линии наследственности по атопическим заболеваниям (R_{tb}=-0,674; р=0,003). В то же время у больных II группы наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям по материнской линии (R_{tb}=-0,866; р=0,002) и поллинозу среди родственников первой степени родства (R_{tb}=-0,598; р=0,010) также определяла низкий уровень сывороточного INF-γ. Ранее исследованиями Бикташевой А.Р. было выявлено снижение синтеза INF-γ у детей с атопией [26].

У больных обеих групп концентрация Ц взаимозависела от наличия структурных изменений эндотелия, маркером которых является ЦЭК (I группа: R_P=0,682; р=0,020; II группа – R_P =0,749; р<0,001). У больных II группы нами получены сильные обратные корреляции сывороточного содержания INF-γ с такими клиническими проявлениями БА, как БГР (Rs=-0,821; р=0,007).

Соотношение INF-γ/IL-4 признается важным коэффициентом, характеризующим процессы иммунной регуляции.

У больных обеих основных групп значения коэффициента были ниже, чем у детей группы контроля. У здоровых детей средние показатели коэффициента составили 17,30±1,2; у больных I группы – 10,12±0,8; у больных II группы – 5,5±0,9 (р<0,001) (рисунок 4.5). Полученные данные свидетельствуют о более выраженном Th-2 типе иммунного ответа у больных БА II группы по сравнению с I группой (р< 0,05) Низкие показатели коэффициента выявлены у детей основных групп по сравнению с группой контроля во все изучаемые возрастные периоды. У больных детей значения коэффициента определялись как низким уровнем INF-γ в сыворотке крови так и повышением уровня IL-4.

У больных II группы возможно участие INF-γ в персистенции аллергического воспаления на фоне сформировавшегося воспалительного процесса, что соответствует полученным данным об обратной корреляции Ц с клинико-функциональными проявлениями заболевания: ОФВ$_1$/ЖЕЛ (R_P=0,675; p=0,002), метеозависимостью появления симптомов (R_{tb}=-0,850; p=0,008).

Таким образом, у детей, больных БА, преобладание Th-2 иммунного ответа определялось низкими показателями INF-γ (в возрасте до 6 лет). Низкому уровню INF-γ способствовали наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям у больных обеих групп и патологическое течение перинатального периода (в большей мере у детей I группы). При БА, коморбидной с АР, отмечалось выраженное преобладание Th-2 типа иммунного ответа, что подтверждается низкими показателями индекса INF-γ/IL-4. Однако при данном фенотипе БА уровень INF-γ ассоциировался с выраженностью бронхиальной обструкции.

IL-10 – ключевой регулятор иммунного ответа. Он относится к цитокинам с выраженной противовоспалительной активностью.

У больных БА I и II групп сывороточное содержание IL-10 (6,63±0,88 pg/ml; p=0,008 и 7,09±0,92 pg/ml; p=0,043 было достоверно ниже содержания Ц у детей группы контроля (8,85±0,91 pg/ml, рисунок 4.5).

Нами не получено убедительных данных о взаимозависимости сывороточного содержания цитокина и тяжести БА. Однако его сывороточный уровень обратно коррелировал со стажем заболевания у больных обеих групп (соответственно R_P =-0,476; p=0,013 и R_P =-0,495; p=0,048), был выше в период обострения заболевания (R_{tb} =0,699; p=0,002) у больных II группы и обратно коррелировал у них с тяжестью приступа удушья (R_S =-0,405; p=0,050).

Меньшими уровнями сывороточного IL-10 отличались больные I группы, находившиеся на искуственном вскармливании с рождения (R_{tb}=-0,385;

p=0,05) и имевшие дисбиоз кишечника в раннем возрасте (R_{tb} =-0,379; p=0,049). Нами также выявлена зависимость уровня Ц у больных I группы с длиной тела ребенка при рождении (R_P = 0,466; p=0,021).

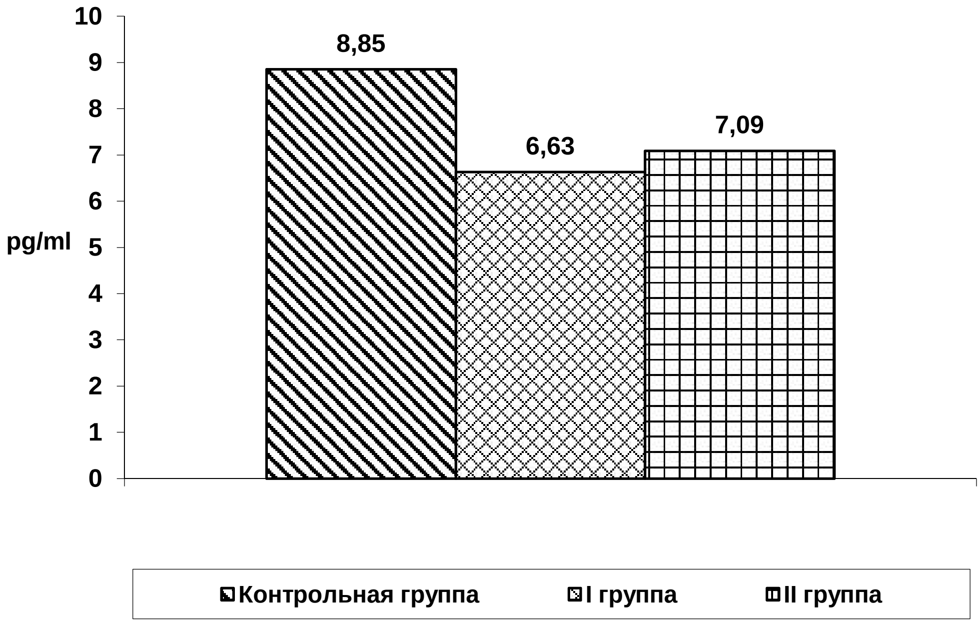

Рисунок 4.5 – Показатели уровня IL-10 в сыворотке крови детей, больных БА

У больных БА, коморбидной с АР, уровень IL-10 обратно коррелировал с искривлением носовой перегородки (R_{tb}=-0,576; p=0,020); имел прямую корреляцию с уровнем цитокинов INF-γ (R_P = 0,90; p=0,037) и TGF-β1 (R_P=0,534; p=0,013). Известно, что IL-10 усиливает развитие Th-2-клеток путем ингибирования продукции INF-γ Т-лимфоцитами. Однако при длительной активации CD4+ Т-лимфоцитов в культуре в присутствии IL-10 они дифференцируются в фенотип Т-регуляторных клеток, цитокиновый профиль которых при повторной стимуляции изменяется на IL-10+, INF-γ+ и высокую экспрессию TGF-β1 [478]. Возможно, именно описанные изменения характеризуют цитокиновый профиль больных II группы.

У больных БА основных групп низкая продукция IL-10 способствует постепенной трансформации воспалительного процесса в ремоделирование дыхательных путей уже в раннем возрасте. Возрастная зависимость сывороточного уровня IL-10 у детей, больных БА представлена на рисунке 4.6. У здоровых детей содержание Ц статистически не отличалось в возрастные периоды до 5 лет и 6–12 лет (10,95±2,20 pg/ml и 9,69±3,08 pg/ml соответственно) и оказалось наименьшим в возрасте старше 12 лет (6,57±1,20 pg/ml). При более низких показателях IL-10 у больных I группы выявлена его одинаковая с группой крнтроля возрастная динамика (в возрасте до 5-ти лет – 9,78±2,9 pg/ml; в 6–12 лет – 6,46±1,20 pg/ml и в возрасте старше 12 лет – 4,9±1,20 pg/ml). У больных БА, коморбидной с АР, уровень IL-10 в возрасте до 12 лет был ниже контрольных значений (9,48±1,20 pg/ml и 6,60±1,20 pg/ml; p=0,018), а в возрасте старше 12 лет достоверно превышал показатели детей I группы и здоровых (10,17±2,01 pg/ml; 4,26±1,12 pg/ml; p=0,009 и 6,57±1,20 pg/ml; p=0,019 соответственно).

Дети данного возраста имеют достаточно высокую антигенную нагрузку в связи с персистенцией воспаления в слизистой носа, чем может быть обусловлена повышенная продукция IL-10. Данное предположение подтверждаеся и тем, что у детей II группы в возрасте старше 12 лет до включения в исследование инфекционная заболеваемость ЛОР-органов отмечалась достоверно чаще, чем у детей I группы (15–93,7% и 3–37,5% соответственно; p=0,006).

TGF-β1 – представитель семейства факторов роста, которые играют важную роль в регуляции иммунного воспаления особенно в его хронизации, а также в процессах репарации при различных патологических состояниях. Повышенная экспрессия циокина приводит к развитию бронхиального фиброзирования [497, 569, 593].

В нашем исследовании у больных I группы средний сывороточный уровень TGF-β1 не имел статистически значимых отличий от показателей группы контроля (12,90±1,21 pg/ml и 13,75±1,32 pg/ml соответственно), (рисунок 4.7).

У больных II группы среднее содержание цитокина (17,38±1,14 pg/ml;) было достоверно выше уровня контрольной (p=0,049) и I групп (p=0,015), что является достаточно четким маркером бронхиального ремоделирования.

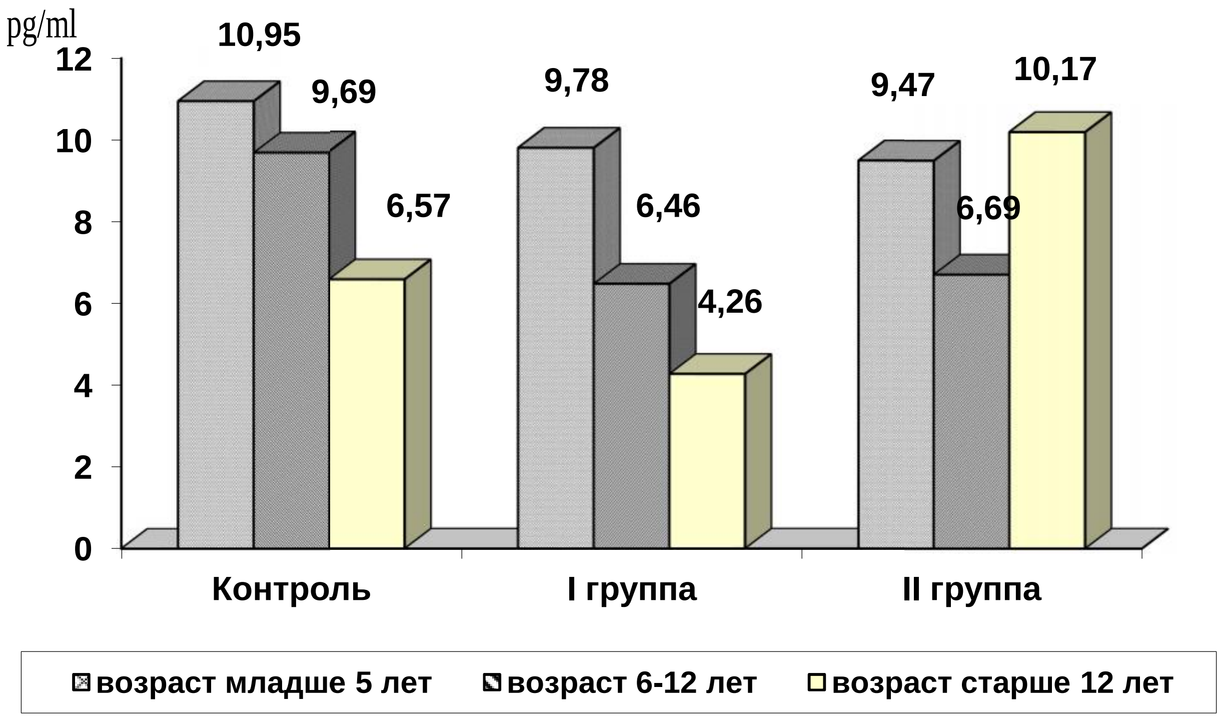

Рисунок 4.6 – Показатели уровня IL-10 в сыворотке крови у детей I и II групп, больных БА, в возрастном аспекте

У больных БА нами получены прямые корреляции сывороточного уровня TGF-β1 с фенотипическими маркерами ДСТ: у детей I группы – с наличием ПМК (R_{tb}=0,577; p=0,039); у детей II группы – с общим количеством стигм дисэмбриогенеза **(**R_P=0,720; p=0,027) и степенью гипермобильности суставов (R_P=0,866; p=0,002).

На наш взгляд, установленные нами сильные прямые корреляции уровня TGF-β1 с маркерами ДСТ демонстрируют роль последней в процессах ремоделирования дыхательных путей при персистирующем аллергическом воспалении. Вклад инфекционного компонента в данные процессы подтверждается наличием прямых корреляций уровня TGF-β1 с ВУИ (R_{tb} =0,720; p=0,027) у больных II группы. Итоги сравнительного анализа показали, что иммунорегуляторные цитокины вносят весомый, если не определяющий, вклад в персистенцию аллергического воспаления и его профиброзную направленность у детей, больных БА, обеих групп, но в большей мере у больных II группы.

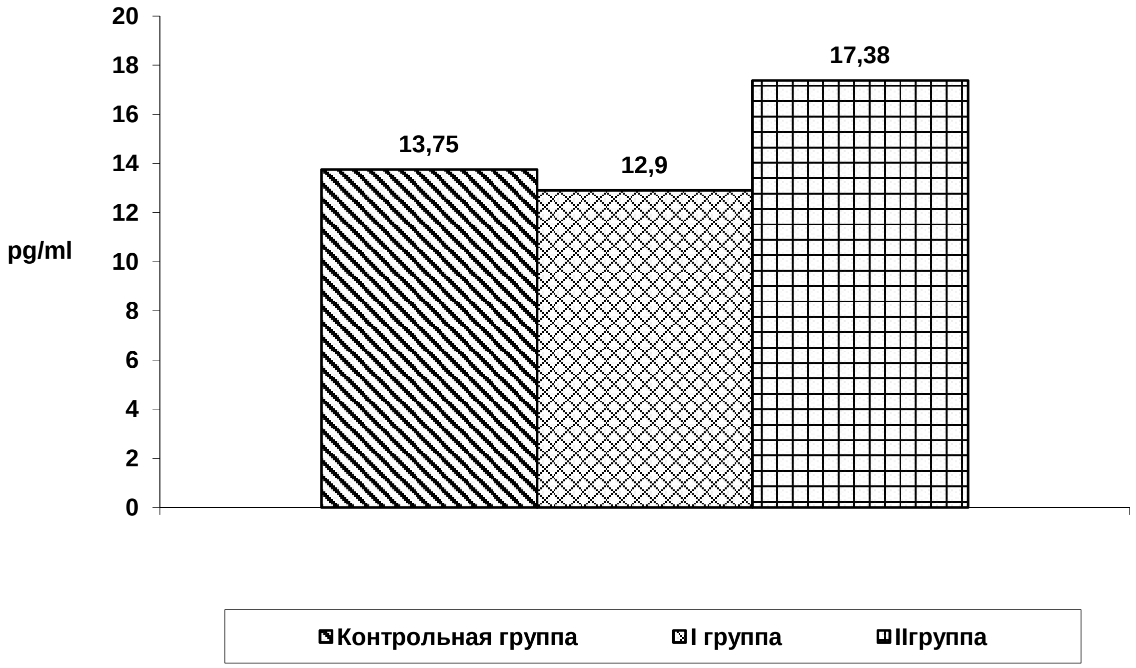

Рисунок 4.7 – Показатели уровня TGF-β1 в сыворотке крови детей, больных БА

Подтверждением этому являются более высокое содержание в сыворотке крови цитокинов IL-4 и TGF-β1 в сравнении со значениями у детей контрольной группы и низкая концентрация цитокинов IL-10 и INF-γ у больных БА. У больных обеих основных групп нами обнаружены взаимозависимость сывороточных уровней иммунорегуляторных цитокинов и их достоверное влияние на клинические проявления БА.

4.2. Анализ полиморфных вариантов генов IL4, IL10, TGFB1 у больных бронхиальной астмой

Генотипическое многообразие и полиморфизм многочисленных генов человека определяют предрасположенность к атопическим заболеваниям и к формированию различных нозологических единиц в рамках атопического диатеза [53, 54, 534, 603]. Современные научные данные свидетельствуют о важной роли полиморфизма генов цитокинов в развитии атопической БА [52, 533, 587, 590].

Ober C., Hoffjan S. опубликовали перечень генов, положительные ассоциации которых с аллергией и астмой доказаны различными исследователями [517]. В приведенном перечне присутствовали гены-кандидаты цитокинов, участвующих в регуляции персистирующего аллергического воспалении: *IL4, IL10* и *TGFB.* Ассоциация полиморфизма перечисленных генов с бронхиальной астмой у детей определена и отечественными исследователями [124, 232, 243, 468].

Несмотря на многочисленность исследований полиморфизмов генов цитокинов, остается не до конца ясным их вклад в формирование клинических фенотипов атопической БА у детей, в том числе в формирование бронхиальной астмы, коморбидной с аллергическим ринитом.

Нами выполнено исследование ассоциаций полиморфных вариантов генов *IL4 (-590C>T), IL10 (-627C>A), TGFB1 (-509C>T)* у детей, больных БА, основных групп и здоровых детей. Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса *-590C>T* гена *IL4* в исследуемой выборке показал наличие статистически значимых различий между общей выборкой детей, больных БА, и контрольной группой (таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса *-590C>T* гена *IL4* у больных атопической БА общей выборки и здоровых детей контрольной группы

Группы детей	Частоты аллелей				Частоты генотипов					
	C		***T***		***C/*C***		***C/*T***		***T/*T***	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Больные БА (n=146)	159	54,45*	133	45,55*	38	26,03**	83	56,85	25	17,12
Контрольная группа (n=58)	76	65,52	40	34,48	24	41,38	28	48,28	6	10,34

* p=0,041; ** p=0,032.

У больных БА общей выборки чаще определялся аллель *IL4*T* (133–45,55%; p=0,041) полиморфного локуса *-590C>T* гена *IL4* – 45,55% по сравнению с (40–34,48%) с контрольной группой, что свидетельствует о том, что данный аллель является маркером повышенного риска развития БА в детском возрасте у детей РБ (OR=1,14; CI 95% 1,01–1,28). Результаты анализа распределения генотипов в группах здоровых и больных детей свидетельствуют о том, что генотип **C/*C* определялся значимо реже (38–26,03%) в группе больных БА, чем в контрольной (24-41,38%; p=0,031; OR= 0,81; CI 95% 0,65–1,00), являясь маркером низкого риска развития атопической БА у детей. Аналогичные данные получены и в исследованиях Карунас А.С. и Рамазановой Н.Н. [123, 243].

У больных БА без АЗ были выявлены статистически значимые различия в распределении частот аллелей и генотипов полиморфного локуса *-590C>T* гена *IL4* (таблица 4.3).

Таблица 4.3 – Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса *-590C>T* гена *IL4* у больных БА основных групп

Группы детей	Частоты аллелей				Частоты генотипов					
	**C*		**T*		**C/*C*		**C/*T*		**T/*T*	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I (n=69)	70	50,72*	68	49,28*	16	23,19**	38	55,07	15	21,74***
II (n=77)	89	57,79	65	42,21	22	28,57	45	58,44	10	12,99
Контрольная (n=58)	76	65,52	40	34,48	24	41,38	28	48,28	6	10,34

* p=0,017; ** p=0,028; *** p=0,430 при сравнении показателей с контрольной группой.

Аллель *IL4*T* статистически значимо чаще определялся у больных БА I группы (68–49,28%), чем у детей контрольной группы (40–34,48%; p=0,017;

OR=1,31; CI 95% 1,05–1,64). Напротив, аллель *IL4*C* у детей I группы определялся достоверно реже (70–50,72%), чем у здоровых детей (76–65,52%; р=0,017, OR=0,54; CI 95% 0,33–0,90). Генотип *IL4*C/*C* у больных I группы также определялся реже (16–23,19%), чем у детей контрольной группы (24–41,38%; р=0,028; OR= 0,43; CI 95% 0,19–0,92).

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса – *590C>T* гена *IL4* у больных I и II основных групп не выявил статистически значимых отличий между ними.

Однако у больных БА, без АЗ доля лиц с генотипом *IL4*T/*T* почти в 2 раза превышала долю лиц с аналогичным генотипом у детей II группы (соответственно 15–21,74% и 6–10,34%; р=0,081), что с большой вероятностью свидетельствует об имеющейся тенденции к ассоциации данного генотипа по полиморфному локусу -*590C>T* гена *IL4* с атопической БА без сопутствующих АЗ.

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса -*627C>A* гена *IL10* в исследуемых выборках больных БА и здоровых детей показал, что для аллелей *IL10*C* и *IL10*A*, гомозигот *IL10 *C/*C* и гетерозигот *IL10*C/*A* практически одинаковы (таблица 4.4).

Таблица 4.4 – Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса -*627C>A* гена *IL10* у больных атопической БА

Группы детей	Частоты аллелей				Частоты генотипов					
	**C*		**A*		**C/*C*		**A/*C*		**A/*A*	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Больные БА (n=146)	220	75,52	72	24,48	86	58,90	48	32,88	12	8,22
Контрольная группа (n=58)	89	76,72	27	23,28	33	56,90	23	39,66	2	3,44

У детей общей выборки БА и у здоровых детей аллель *IL10*C* и генотип *IL10*C/*C* встречались чаще, чем аллель *IL10*A* и генотип *IL10*A/*C*. Доля детей с геноипом *IL10*A/*A* в общей выборке больных БА была в два раза большей, чем в группе здоровых детей, но различия не имели статистической значимости.

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса -627C>A гена *IL10* не имело статистически значимых различий между I и II группами больных БА (таблица 4.5) В обеих группах аллель *IL10*C* и генотип *IL10*C/*C* встречались чаще, чем аллель *IL10*A* и генотип *IL10*A/*C*. Доля детей с генотипом *IL10*A/*A* в I и II группах больных была выше, чем в группе здоровых детей (соответственно 7–10,14%; 5–6,49% и 2–3,44%), но разница не достигла статистической значимости.

В одном из самых обширных исследований (527 больных) Silverman et al. (2004) подтвердили наличие ассоциации аллеля **T* полиморфного варианта *C-509T* гена *TGFβ1* с высокой степенью атопии и бронхиальной астмой, с повышенной экспрессией гена [440, 590]. Nagpal et al. (2005) показана ассоциация аллеля **T* данного локуса гена *TGFB1* с повышенным уровнем сывороточного IgE.

Таблица 4.5 – Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса -*627C>A* гена *IL10* у больных БА основных групп

Группы детей	Частоты аллелей				Частоты генотипов					
	*C		*A		*C/*C		*C/*A		*A/*A	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I (n=69)	102	73,91	36	27,54	40	57,97	22	31,88	7	10,14
II (n=77)	118	76,62	36	23,38	46	59,74	26	33,77	5	6,49
Контрольная (n=58)	89	76,72	27	23,28	33	56,90	23	39,65	2	3,45

Результаты выполненного нами анализа полиморфного локуса -_509C>T_ гена _TGFB1_ выявили большую распространенность аллеля _*C_ в общей выборке больных БА и здоровых детей. Данная аллель определена в 63,01% случаев у больных и в 68,97% у здоровых детей (таблица 4.6).

В исследуемых группах больных БА и здоровых детей доли гомозигот _TGFB1 *C/*C_ и гетерозигот _TGFB1 *C/*T_ практически одинаковы. Доля детей с генотипом _TGFB1 *T/*T_ в общей выборке больных детей была в 1,7 раза выше, чем в группе здоровых детей (соответственно 23–15,75% и 5–8,62%; p=0,091). Выявленные различия не достигли статистической значимости, но указывают на тенденцию к ассоциации полиморфизма -_509C>T_ гена _TGFB1_ с атопической БА в детском возрасте.

Таблица 4.6 – Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса -_509C>T_ гена _TGFB1_ у больных атопической БА

Группы детей	Частоты аллелей				Частоты генотипов					
	_*C_		_*T_		_*C/*C_		_*C/*T_		_*T/*T_	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Больные БА (n=146)	184	63,01	108	36,99	61	41,79	62	42,46	23	15,75
Контрольная группа (n=58)	80	68,97	36	31,03	27	46,55	26	44,83	5	8,62

При анализе полиморфного локуса -_509C>T_ гена _TGFB1_ в I и II группах больных нами не было установлено статистически значимых различий в распределении частот генотипов _TGFB1 *C/*C_ и _TGFB1 *C/*T_ между группами (таблица 4.7).

Таблица 4.7 – Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса -509C>T гена TGF-β1 у больных БА основных групп

Группы детей	Частоты аллелей				Частоты генотипов					
	**C*		**T*		**C/*C*		**C/*T*		**T/*T*	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I (n=69)	91	65,69	47	34,06	30	43,48	31	44,93	8	11,59
II (n=77)	93	60,39	61	39,61	31	40,26	31	40,26	15	19,48*
Контрольная (n=58)	80	68,97	36	31,203	27	46,55	26	44,83	5	8,62

* p=0,039 при сравнении показателей с контрольной группой.

Вместе с тем генотип *TGFB1 *T/*T* чаще определялся у больных II группы по сравнению с группой контроля (соответственно 15–19,48% и 5–8,62%; p=0,039;). Полученные данные свидетельствуют о том, что генотип *TGFB1 *T/*T* полиморфного локуса -*509C>T* является маркером повышенного риска развития БА, ассоциированной с симптомами АР, в детском возрасте (OR = 1,39 (CI 95% 1,03–1,88) и об ассоциации полиморфизма -*509C>T* гена *TGFB1* с данным фенотипом атопической БА у детей.

Таким образом, проведенное нами исследование выявило ассоциации полиморфного варианта -*590C>T* гена *IL4* с атопической БА у детей в Республике Башкортостан. Исследование полиморфного локуса -*509C>T* гена *TGFB1* выявило ассоциации его с фенотипом атопической БА, коморбидной с АР у детей. Маркерами повышенного риска развития БА у детей Республики Башкортостан является аллель *IL4*T* полиморфного локуса -*590C>T* гена *IL4* (OR=1,59; CI 95% =1,02–2,48). Маркером риска формирования атопической БА, коморбидной с АР, является генотип *TGFB1*T/*T* (OR=1,39; CI 95% =1,03–1,88).

ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АКТИВНОСТИ МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКОЙ БА

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) является универсальным механизмом развития поражения сосудов при многих воспалительных заболеваниях и лежит в основе развития неоангиогенеза и ремоделирования сосудов вследствие гиперплазии гладкомышечных клеток медиального слоя, внутрисосудистой активации тромбоцитов и лейкоцитов [405, 450, 473]. Своеобразие ЭД при различных заболеваниях определяется наличием особенностей патологических процессов в популяциях эндотелиальных клеток [66, 188, 229]. Структурные характеристики и функциональная активность эндотелия, участвуя в процессах контроля иммунного ответа и воспаления, имеют важное влияние на состояние легочной ткани. Установлено, что высокий уровень маркеров аллергического воспаления (например, оксида азота в выдыхаемом воздухе) является хорошим прогностическим признаком ответа на терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) [214, 379, 428].

Несмотря на многочисленные исследования роли ЭД при атопической патологии, до настоящего времени не ясна ее роль и не определены факторы, повреждающие эндотелий у больных при формировании различных фенотипов атопических заболеваний.

У больных БА нами выполнен анализ состояния сосудистого эндотелия по сывороточному содержанию структурных и функциональных маркеров, средние уровни которых представлены в таблице 5.1. Согласно полученным данным уровни функциональных эндотелиальных маркеров были достоверно выше у детей основных групп в сравнении со здоровыми. Как видно из рисунка 5.1, содержание эндогенного оксида азота в сыворотке крови у детей, больных БА (соответственно 78,91±7,71 мкМ/л и 90,52±10,54 мкМ/л), более чем в 2,5 и 3 раза превышало средние показатели здоровых детей (29,86±5,26 мкМ/л; p<0,001 для обеих групп) и было достоверно выше у детей II группы, чем у детей I (p<0,001).

Таблица 5.1 – Уровни эндотелиальных маркеров у детей, больных атопической БА

Маркеры ЭД	Группы			p
	контрольная (n=58)	I (n=69)	II (n=77)	
1	2	3	4	5
NO, мкМ/мл	29,86±5,26	78,91±7,71	90,52±10,54	p_{2-3} <0,001 p_{2-4}<0,001 p_{3-4} <0,001
ЭТ-1, фмоль/мл	0,23±0,11	0,80±0,09	0,69±0,07	p_{2-3} <0,001 p_{2-4}<0,001 p_{3-4} >0,05
ЦЭК, кл/100мкл	3,24±0,47	9,17±0,62	10,07±0,56	p_{2-3} <0,001 p_{2-4}<0,001 p_{3-4} >0,05
Конгломера-ты, на 100 мкл	1,20±0,21	1,80±0,22	2,29±0,28	p_{2-3} <0,001 p_{2-4}<0,001 p_{3-4} >0,05

В обеих группах больных концентрация NO зависела от тяжести заболевания. Так, у детей с легким течением БА она составляла 59,48±4,15 мкМ/л и 65,21±5,40 мкМ/л, со среднетяжелым течением – 80,06±7,18 мкМ/л и 79,96±6,56 мкМ/л, с тяжелым – 95,60±8,52 мкМ/л и 108±7,53 мкМ/л соответственно основным группам обследованных.

У больных I и II групп уровень NO положительно коррелировал с тяжестью заболевания как до терапии ИГКС (R_S=0,700; p<0,001 и R_S=0,680;

p<0,001 соответственно), так и после (R_S=0,500; p=0,014 R_S=0,530; p=0,008 соответственно). Полученные нами данные противоречат результатам некоторых ранее выполненных исследований, в которых не установлено связи между тяжестью БА и интенсивностью воспаления [400].

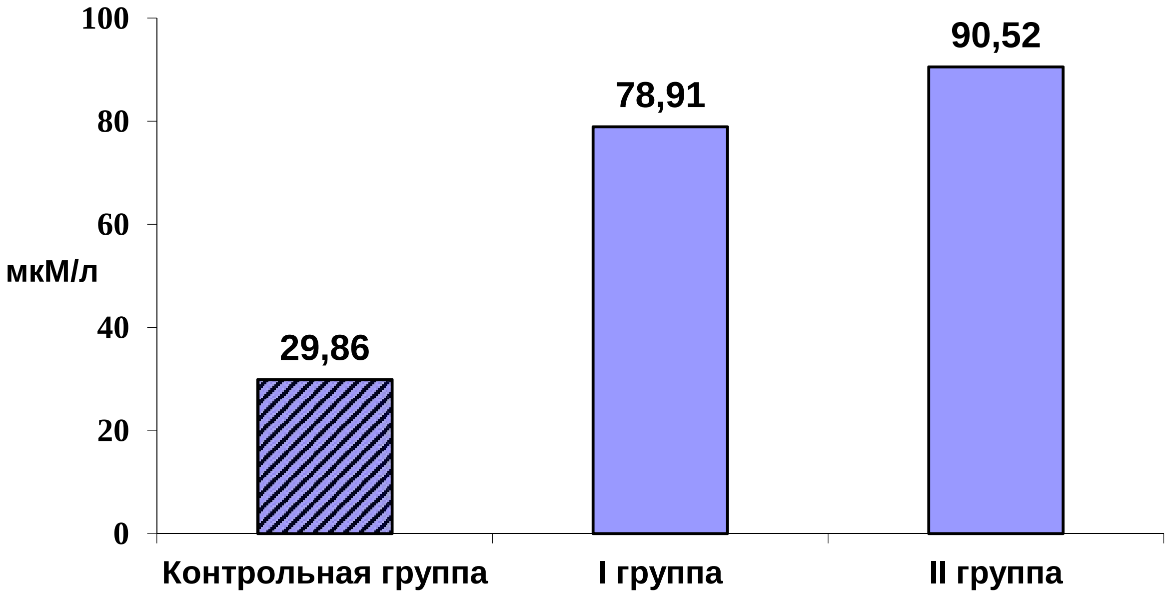

Рисунок 5.1 – Содержание эндогенного оксида азота в сыворотке крови у детей, больных БА

У детей I и II групп нами установлена отрицательная взаимосвязь уровня NO с ЖЕЛ (R_P=-0,482; p=0,019 и R_P=-0,546; p=0,008 соответственно) и ФЖЕЛ (R_P =-0,457; p=0,028 и R_P =-0,475; p=0,024 соответственно), что доказывает связь нарушений функции внешнего дыхания с наличием аллергического воспаления у больных БА.

У детей I группы корреляционным анализом установлена ввзаимозависимость уровня NO с различными патологическими состояниями перинатального периода: угрозой прерывания беременности, от которой родился ребенок (R_{tb}=0,464; p=0,029); внутриутробной пневмонией (R_{tb} =0,540; p=0,007); РДС (R_S =0,449; p=0,031) и с использованием для лечения больных БА в период новорожденности антибактериальных средств (R_{tb}=0,427; p=0,046). Согласно полученным результатам, у больных БА, без АЗ в активацию эндотелия и формирование воспаления в легочной ткани вносят значимый вклад гипоксия еще во внутриутробном периоде и инфекционные факторы, они же способствуют раннему дебюту заболевания у большинства больных (53–76,81%) при наличии сенсибилизации к различным аллергенам.

Интересно отметить, что у больных II группы напротив выявлены корреляции уровня NO с наследственной отягощенностью по аллергическим заболеваниям по линии отца (R_{tb} =0,434; p=0,050) и по аллергическому риниту (R_{tb}=0,610; p=0,025). Кроме того у детей II группы уровень оксида азота коррелировал с заболеваниями ЛОР-органов у ребенка в анамнезе (R_P=0,546; p=0,019), частыми вирусными инфекциям (R_S =0,517; p=0,027) в раннем возрасте, с искривлением носовой перегородки (R_S =0,391; p=0,050). Вместе с тем у больных II группы хроническая фетоплацентарная недостаточностью, осложнившая течение настоящей беременности у 22 (28,57%) матерей так же прямо коррелировала с уровнем NO (R_{tb} =0,453; p=0,047).

У больных основных групп избыточную продукцию NO определяют, вероятно, разные патофизиологические механизмы, но отличия между группами по данному маркеру демонстрируют большую выраженность аллергического воспаления у больных БА, коморбидной с АР .

У больных БА обеих групп концентрация ЭТ-1 превышала показатели здоровых детей более чем в три раза (0,80±0,09 фмоль/мл; 0,69±0,07 фмоль/мл и 0,23±0,11 фмоль/мл соответственно; p<0,001 для обеих групп), что характеризует выраженность аллергического воспаления, с одной стороны, и наличие бронхообструктивного синдрома – с другой (рисунок 5.2). У больных II группы уровень ЭТ-1 в сыворотке крови был несколько ниже показателей у детей I группы (p>0,05).

Уровень пептида прямо коррелировал со степенью тяжести заболевания у больных БА I и II групп (R_S=0,661; p=0,002 и R_S=0,614; p=0,026 соответственно). Методом линейной регрессии установлены высокие коэффициенты прямой корреляции уровня ЭТ-1 у больных I руппы с показателями специфических IgE-антител к бытовым аллергенам (R_P =0,850; p=0,002), средние – с уровнем IL-10 (R_P =0,475; p=0,039) и эозинофилией (R_P =0,575; p=0,019). Отрицательные корреляции уровня пептида с уровнем тестостерона в сыворотке крови (R_P =-0,734, p=0,010) и положительные с женским полом (R_{tb} =0,622, p=0,004) подтверждают вовлеченность ЭТ-1 в стероидогенез.

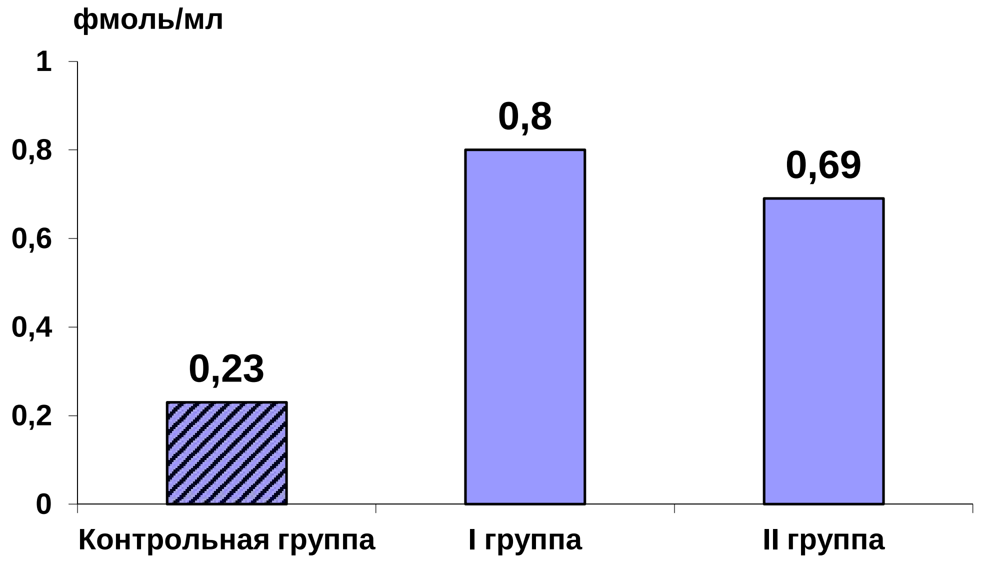

Рисунок 5.2 – Содержание эндотелина-1 в сыворотке крови у детей, больных БА

У больных II группы уровень пептида зависел от стажа заболевания (R_S=0,681; p=0,007), коррелировал с гестозом второй половины настоящей беременности (R_{tb} =0,646, p=0,017). В то же время у больных I группы не выявлено корреляции ЭТ-1 ни с возрастом, ни с длительностью заболевания, но выявлена его корреляция с недоношенностью (R_{tb} =0,518, p=0,011), указывая на врожденный характер БГР у детей данной группы.

Больные II группы отличались от больных I группы сильными корреляциями ЭТ-1 с уровнем TGF-β1 (R_P =0,841; p=0,036) и средними – с гиперреактивностью дыхательных путей на физическую нагрузку (R_{tb}=0,571; p=0,042). Согласно данным современных исследований БГР – это достоверный фактор риска необратимого снижения функции легких [481].

Выявленные нами взаимосвязи свидетельствуют о вкладе в формирование приобретенного компонента БГР и ремоделирование дыхательных путей у больных БА, коморбидной с АР персистирующего воспаления, маркером которого является избыточная продукция ЭТ-1 . У больных обеих групп патология перинатального периода, приводящая к гипоксии плода и избыточной продукции ЭТ-1 в период новорожденности, также вносит существенный вклад в формирование БГР и ремоделирование легких в последующем.

Показатели функциональной активности эндотелия у больных БА основных групп сочетались с признаками его структурного повреждения. Так, количество изолированных циркулирующих эдотелиоцитов у больных I и II групп (9,17±0,62 кл/100мкл и 10,07±0,56 кл/100мкл соответственно, p<0,001 для обеих групп) оказалось почти в 3 раза выше показателей контрольной группы (3,24±0,47 кл/100 мкл) (рисунок 5.3).

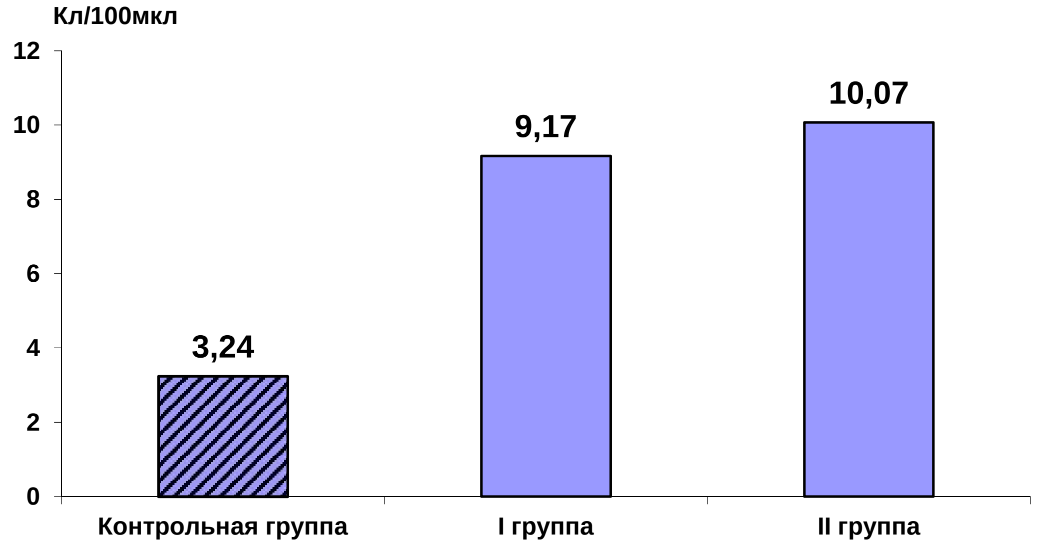

Рисунок 5.3 – Средние уровни циркулирующих эндотелиальных клеток в крови детей, больных БА

Период обострения БА любой степени тяжести ассоциировался с нарастанием эндотелиемии у больных I (R_{tb}=0,470; p=0,017) и II (R_{tb}=0,645; p=0,002) групп, причем более высокой у последних. В этот период у детей I группы уровень ЦЭК ассоциировался с частотой ночных приступов удушья (R_S=0,489; p=0,013), а у детей II группы – со снижением $ОФВ_1$ (R_S =-0, 547; p= 0,005).

Связь проявлений эндотелиальной дисфункции с патологией перинатального периода у детей I группы проявлялась наличием ассоциации количества ЦЭК с возрастом матери ребенка (R_P =-0,411; p=0,041) и отца (R_P =-0,382; p=0,037), с перенесенной матерью во время беременности ОРВИ (R_{tb}=0,392; p=0,032) и хронической внутриутробной гипоксией плода (R_{tb} =0,442; p=0,027).

У детей II группы повышение уровня эндотелиемии не имело достоверных ассоциаций с патологическими состояниями перинатального периода. Напротив, прямая зависимость эндотелиемии от возраста постановки диагноза (R_S=0,662; p<0,001) и стажа заболевания (R_S =0,409; p=0,042) указывала на связь выраженности структурных изменений эндотелия с длительностью персистирующего аллергического воспаления у больных БА, коморбидной с АР.

Уровень эндотелиальных клеток, ассоциированных в конгломераты, в крови у детей, больных БА, I и II групп статистически значимо (p<0,001) превышал показатели здоровых детей (1,80±0,22 в 100 мкл; 2,29±0,28 в100 мкл; 1,20±0,21 в 100 мкл соответственно, p<0,001 для обеих групп), что представлено на рисунке 5.4.

У всех больных БА данный маркер структурного состояния эндотелия зависел от выраженности аллергического воспаления, на что указывали его корреляции с уровнем NO в сыворотке крови (I группа: R_P=0,651; p=0,041; II группа: R_P=0,709; p=0,007), а также с $ОФВ_1$ у детей с Б АЗ (R_P=-0,467; p=0,024).

У детей I группы нами установлена сильная корреляция количества конгломератов эндотелиоцитов с такими проявлениями СТД, как количество дополнительных хорд левого желудочка (R_P =0,730; p<0,001), а у детей II группы – со сколиозом (R_{tb} =0,660; p=0,004), что характеризует значение СТД как фоновой основы формирования ЭД у больных БА.

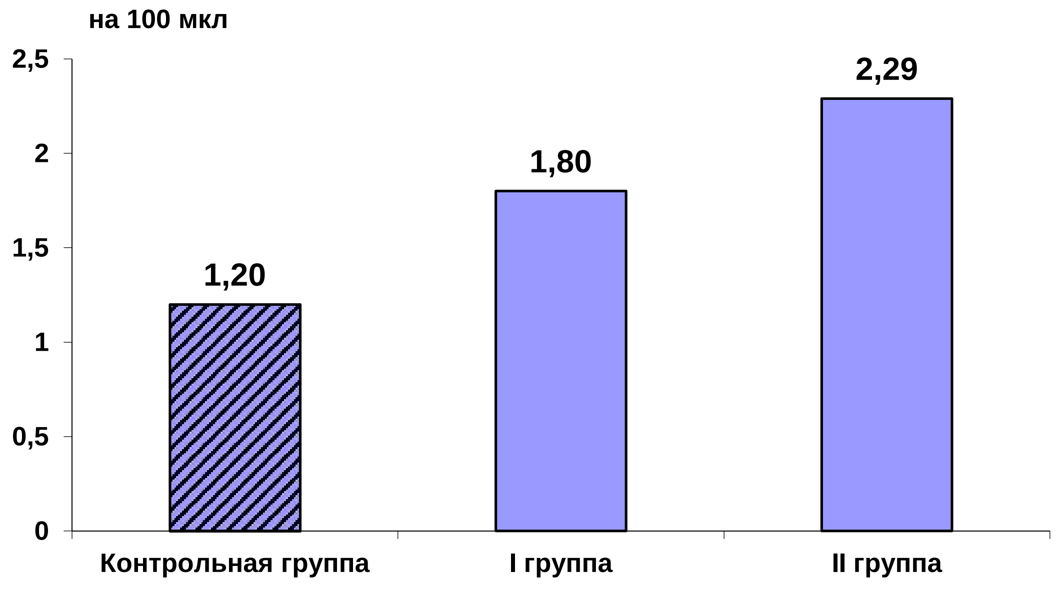

Рисунок 5.4 – Средние показатели количества конгломератов эндотелиоцитов в крови у детей, больных БА

Таким образом, структурно-функциональные изменения эндотелия имели место у больных БА основных групп, но степень их выраженности, определяющая активность аллергического воспалительного процесса в бронхах, была более значимой у больных БА, коморбидной с АР. Выполненный нами анализ продемонстрировал существенный вклад ЭД в формирование клинической картины БА. У детей I группы количество ЦЭК ассоциировалось с частотой ночных приступов удушья (Rs=0,489; p=0,013), а у детей II группы обратно коррелировало с показателями $ОФВ_1$ (R_S =-0, 547; p= 0,005). Кроме того у больных II группы установлены корреляции ЭТ-1 с гиперреактивностью дыхательных путей на физическую нагрузку (R_{tb}=0,571; p=0,042).

С учетом полученных нами данных, необходимо признать, что многочисленные факторы, лежащие в основе формирования ЭД у больных I и II группы имеют определенные отличия. У больных БА без сопутствующих АЗ патологическое течение перинатального периода (внутриутробная пневмония плода, СДР, антибактериальная терапия в период новорожденности) значимо влияет на структурно-функциональные изменения сосудистой стенки. У больных II группы выраженность активности функциональных маркеров ЭД определяется в большей мере наследственной отягощенностью по атопическим заболеваниям (по АР) и длительностью персистирующего аллергического воспаления (стаж заболевания БА). Проявления соединительнотканной дисплазии вносят существенный вклад в формирование ЭД у больных обеих групп, являясь фоновой основой формирования клинического полиморфизма БА.

ГЛАВА 6. ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНОГО ПРОФИЛЯ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ФЕНОТИПАМИ АТОПИЧЕСКОЙ БА

Изменение гормонального статуса присутствует при многих патологических состояниях в детском возрасте. Одновременно функциональная активность желез внутренней секреции оказывает влияние на развитие и формирование клинических проявлений соматических болезней у детей, что до настоящего времени остается малоизученным [11, 17]. Нами выполнено исследование сывороточного уровня гормонов у детей основных групп с I степенью полового развития по Tanner J. (1996). Уровни исследованных гормонов представлены в таблице 6.1. У больных БА клиническое обследование и биохимические исследования не выявили сопутствующей эндокринной патологии и статистически значимых отличий содержания исследованных гормонов в крови от возрастных референтных показателей.

Однако сывороточное содержание гормонов различалось при сравнении основных групп больных между собой и с группой контроля. Так, у больных БА I и II групп нами установлены более высокие показатели кортизола, чем у здоровых детей контрольной группы (590,60±322,24 нмоль/л; p=0,043; и 597,98±327,29 нмоль/л; p = 0,036; 460,67±145,14 нмоль/л соответственно), что можно расценить как проявления адаптационного синдрома. У больных I группы уровень гормона прямо коррелировал с частотой простудных заболеваний в анамнезе (R_S=0,430; p=0,046) и числом палочкоядерных нейтрофилов в клиническом анализе крови (R_S=0,496; p=0,006), демонстрируя активацию надпочечников в результате бактериального воспаления у этой группы больных. Корреляционным анализом установлены корреляция уровня гормона у больных I группы с перенесенной перинатальной энцефалопатией (R_{tb}=-0,491; p=0,020), сывороточным содержанием общего IgE (R_S=-0,437; p=0,042), эндотелина-1 (R_S=-0,608; p=0,021) и метеозависимостью симптомов БА (R_{tb} =0,365; p=0,047).

Таблица 6.1 – Сывороточное содержание гормонов в крови больных БА основных групп

Гормоны	Группы			p
	контрольная (n=40)	I (n=58)	II (n=61)	
1	2	3	4	5
Кортизол, нмоль/л	460,67±145,14	590,60±322,24	597,28±327,29	p_{2-3} =0,043 p_{2-4} =0,036 p_{3-4} > 0,05
Пролактин, нг/мл	6,09±3,06	7,89±2,97	10,22±6,86	p_{2-3} =0,016 p_{2-4}=0,003 p_{3-4} =0,049
Тестостерон общий, нмоль/л	0,36±0,22	0,33±0,31	0,38±0,36	p_{2-3} >0,05 p_{2-4}>0,05 p_{3-4} >0,05
Эстрадиол, пмоль/л	25,81±4,43	23,92±3,59	38,33±4,67	p_{2-3} >0,05 p_{2-4}=0,05 p_{3-4} =0,017
ТТГ, мМЕ/л	3,24±3,06	3,01±2,71	3,77±3,05	p_{2-3} >0,05 p_{2-4} >0,05 p_{3-4} >0,05
FT4, пмоль/л	15,91±2,68	17,81±3,60	17,65±3,33	p_{2-3} =0,018 p_{2-4}>0,05 p_{3-4} >0,05
FT3, пмоль/л	3,7±1,31	4,83±1,77	4,88±1,33	p_{2-3} =0,004 p_{2-4}<0,001 p_{3-4} >0,05

Выявленные взаимосвязи указывают на совокупное влияние факторов: иммунологических, перинатальной патологии с поражением нервной системы, эндотелиальной дисфункции – на развитие и персистенцию хронического воспаления у больных БА без сопутствующих АЗ.

У больных II группы сывороточное содержание кортизола зависело от наследственной отягощенности по аллергическим заболеваниям: положительно коррелировало с числом родственников отца, больных аллергическими заболеваниями (R_P =0,363; p=0,048), и отрицательно – с числом больных родственников матери (R_P =-0,462; p=0,010). Кроме того у больных II группы получены корреляции сывороточного содержания кортизола с клиническими проявлениями БА – наличием ночных приступов удушья (R_{tb} =-0,463; p=0,010), что косвенно характеризует зависимость БГР от функциональной активности надпочечников.

Клинически значимая сенсибилизация к бытовым аллергенам, определенная по уровню специфических IgE – антител, прямо коррелировала у больных II группы (R_S =0,604; p=0,000), а поздняя диагностика БА обратно – с сывороточным содержанием кортизола (R_{tb} =-0,402; p=0,028). У больных БА, коморбидной с АР, процессы адаптации сопряжены с наследственной отягощенностью по аллергическим заболеваниям, которая в свою очередь, определяет взаимозависимость симптомов болезни и уровня сывороточного кортизола.

В крови детей I группы содержание эстрадиола не имело значимых отличий от параметров здоровых детей (соответственно 23,92±3,59 пмоль/л и 25,81±4,43 пмоль/л соответственно, p>0,05). Вместе с тем у больных I группы нами выявлены отрицательные корреляции показателей функции внешнего дыхания ЖЕЛ и ФЖЕЛ с сывороточным содержанием эстрадиола (соответственно R_P =-0,478; p=0,04 и R_P =-0,503; p=0,033). Кроме того у больных данной группы сывороточное содержание эстрадиола прямо коррелировало с содежанием INF-γ (R_P =0,574; p=0,049) и обратно со стажем заболевания (R_P =-0,480; p=0,043).

У больных БА, коморбидной с АР, сывороточное содержание эстрадиола (38,33±4,67 пмоль/л) было достоверно выше, чем у здоровых детей ($p=0,047$) и детей I группы ($p=0,017$), и обратно корелировало с ОФВ$_1$ (R_S =-0,591; $p=0,009$).

Известно, что эстрогены являются «провоспалительными» гормонами и стимулируют ангионеогенез, что объясняет сопряженность сывороточного содержания эстрадиола с показателями функции внешнего дыхания у больных БА. Полученные нами показатели сывороточного содержания гормона можно расценивать как признак более высокой активности воспалительного процесса у больных II группы.

По сывороточному содержанию общего тестостерона основные I и II группы не имели статистически значимых отличий между собой и с группой контроля (соответственно 0,33±0,31 нмоль/л; 0,38±0,36 нмоль/л; 0,36±0,22 нмоль/л; $p>0,05$). Однако у больных БА выявлены положительные корреляции уровня гормона с маркерами соединительнотканной дисплазии: в I группе – с числом стигм дисэмбриогенеза (R_P =0,532; $p=0,013$) и сколиозом (R_{tb} =0,549; $p=0,010$), во II группе – с наличием ДХЛЖ (R_{tb} =0,587; $p=0,006$). У больных обеих групп выявлены отрицательные корреляции уровня гормона с уровнем специфических бытовых IgE-антител (соответственно: R_S=-0,794; $p=0,002$ и R_S=-0,594; $p=0,032$). Мы также установили, что у больных обеих групп увеличение сывороточного содержания тестостерона сопровождается изменением уровней маркеров ЭД эндотелина-1 (соответственно R_S =-0,734; $p=0,010$ и R_S=-0,673; $p=0,032$) и количества конгломератов эндотелиальных клеток (соответственно R_S =-0,662; $p=0,005$ и R_S=-0,941; $p=0,004$). У больных II группы получены положительные корреляции уровня тестостерона с показателями функции внешнего дыхания ОФВ$_1$ и индексом Тиффно (соответственно R_P=0,541; $p=0,050$ и R_P =0,611; $p=0,003$). Вышеприведенные данные, на наш взгляд, являются подтверждением противовоспалительного действия гормона у больных БА.

Щитовидная железа и тиреоидные гормоны в детском возрасте играют важную роль в регуляции процессов роста, физического и нервно-психического развития ребенка, а также в сложных адаптационных процессах [324]. Сывороточное содержание тиреотропного гормона у больных БА основных групп и здоровых детей соответствовало референтным значениям и не имело статистичеки значимых различий между группами (соответственно 3,01±2,71 мМЕ/л; 3,77±3,05 мМЕ/л ; 3,24±3,06 мМЕ/л, p>0,05).

Одновременно у больных БА сывороточное содержание свободного трийодтиронина существенно превышало средние показатели здоровых детей (соответственно: 4,83±1,77 пмоль/л, p=0,004; 4,88±1,33 пмоль/л, p=0,001; 3,7±1,31 пмоль/л). У больных I группы установлена статистически значимая связь концентрации гормона с патологией антенатального периода – гестозом (R_{tb}=-0,688; p<0,001), но не выявлено взаимозависимости с клинической симптоматикой БА и маркерами воспаления.

Напротив, у больных II группы нами выявлена взаимозависимость концентрации FT-3 с маркером ЭД оксидом азота (R_S =-0,986; p<0,001), IL-4 (R_S=-0,564;p=0,050), IL-10 (R_S =-0,885;p=0,019), TGF-β1 (R_S =0,974;p=0,046), что указывает на вклад щитовидной железы в персистенцию воспаления и ремоделирование бронхов у больных БА, коморбидной с АР. Увеличение сывороточного содержания FT-3 по сравнению с контролем следует расценивать как показатель активности воспалительного процесса, обусловленного у больных I группы, в том числе и перинатальной патологией.

Нами установлено более высокое сывороточное содержание пролактина в крови больных БА обеих групп по сравнению с группой контроля (соответственно 7,89±2,97 нг/мл, p=0,016 и 10,22±6,86 нг/мл, p=0,003; 6,09±3,06 нг/мл) и у больных II группы по сравнению с I группой (p=0,049). У больных БА I группы прямая корреляция уровня пролактина с FT-3 (R_S =0,437; p=0,047) видимо, в большей мере, характеризует цитокиновый дисбаланс, чем дисфункцию щитовидной железы и гипофиза. У больных данной группы выявлена зависимость сывороточного содержания пролактина от содержания IL-4 (R_S=0,356; p=0,041) и NO (R_S =-0,457; p=0,037).

У больных II группы установлены прямые корреляции содержания гормона с наследственной отягощенностью аллергическими заболеваниями по линии отца (R_{tb}=0,361; p=0,050), с уровнем специфических пищевых IgE-антител (R_S=0,518; p=0,028), содержанием кортизола (R_P=0,516; p=0,004).

Достоверно более высокие показатели пролактина у больных БА II группы могут свидетельствовать о выраженном цитокиновом дисбалансе.

Таким образом, у больных БА основных групп, в отличие от детей группы контроля, нами установлено более высокое сывороточное содержание кортизола, пролактина, свободных трийотиронина и тироксина, что возможно обусловлено активностью адаптационных процессов. У больных II группы отмечалось значимое повышение сывороточного содержания эстрадиола и пролактина по сравнению с больными I и контрольной групп. Полученные корреляции содержания исследованных гормонов с маркерами ЭД, цитокинами (IL-4, IL-10, TGF-β1) и показателями функции внешнего дыхания ($ОФВ_1$, ЖЕЛ, индексом Тиффно) указывают на вовлеченность эндокринной системы в персистенцию аллергического воспаления и процессы бронхиального ремоделирования у больных БА. Следует также отметить, что для больных БА, коморбидной с АР, характерна более выраженная зависимость клинических проявлений заболевания от функциональной активности щитовидной железы, сывороточного уровня эстрадиола и пролактина.

ГЛАВА 7. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ОСНОВНЫХ ГРУПП С РАЗНОЙ СТЕПЕНЬЮ КОНТРОЛЯ СИМПТОМОВ БОЛЕЗНИ

7.1. Клинико-анамнестическая характеристика больных атопической бронхиальной астмой основных групп с разной степенью контроля симптомов

После завершения стационарного обследования и курса терапии ИГКС полный контроль симптомов заболевания достигнут у 101 (69,18%) больного, частичный контроль – у 45 (30,82%) больных.

Среди больных I группы полный контроль симптомов БА отмечен в 76,81% (53 ребенка, Ia группа) случаев и частичный контроль – в 23,18% (16 детей, Iб группа) случаев.

Около половины детей I группы (28–40,58%) имели среднетяжелое течение БА и у них достоверно чаще, чем у больных с легким течением отмечалось отсутствие полного контроля симптомов болезни после лечения (24–87,5%, p=0,040). У детей I группы на степень контроля не оказывали влияние пол, возраст больных и возраст начала заболевания, а также характер наследственной отягощенности по атопическим заболеваниям. Вместе с тем средний возраст установления диагноза был выше у детей с частичным контролем симптомов болезни, чем с полным (соответственно 7,80±0,96 года и 5,57±0,47 года; p=0,039). Пациенты Iб группы значимо чаще, чем дети Ia группы были рождены от беременности, осложненной маловодием (p=0,009) и от первых родов (p=0,031). Согласно данным анамнеза дети Ia группы в раннем возрасте чаще детей Iб лечились по поводу инфекционных заболеваний ЛОР-органов (31–58,49 и 4–25% соответственно; p=0,019).

Клинические проявления БА в анализируемых подгруппах I группы больных имели различия по частоте ночных и дневных симптомов. Среднее число дневных симптомов болезни в неделю было достоверно меньше у детей Iа группы, чем у детей Iб группы (соответственно 1,2±0,11 и 2,6±0,7; p=0,036). Ночные эпизоды удушья у больных Iа были единичными и отмечались только в первую неделю терапии (0,2±0,05 на одного больного), у больных Iб – в среднем 0,7±0,08 на одного больного (p=0,029). Физическая нагрузка чаще являлась триггером приступов удушья у больных Iб группы, чем у больных Iа группы, но различия не были статистически значимыми (соответственно 14–87,5% и 34–64,15%; p=0,071).

Представленные в таблице 7.1 данные характеризуют функцию внешнего дыхания у больных I группы с разным контролем симптомов после лечения. Анализ спирографических показателей ЖЕЛ, ФЖЕЛ, $ОФВ_1$ и индекса Тиффно у больных с частичным контролем симптомов выявил их предсказуемо более низкие значения по сравнению с показателями контрольной и Iа группы. Значения $ОФВ_1$ и индекса Тиффно были статистически значимо ниже у больных Iб группы по сравнению с группой контроля (соответственно 0,72±0,43 л/с и 1,38±0,65 л/с; p =0,003 и 65,45±10,86% и 85,56±8,02%; p<0,001), что свидетельствует о сохранении у них бронхообструктивного синдрома после выполненного лечения.

Однако, оценка индекса Тиффно (82,70±9,02%) у больных Iа группы после лечения показала, что и они не достигли уровня здоровых детей (85,56±8,02%; p=0,049.

Среди больных II группы контроль симптомов заболевания достигнут в 62,33% (48 детей) случаев, частичный контроль – в 37,77% (29 детей). И в данной группе больных при легком течении БА чаще, чем при среднетяжелом отмечался полный контроль симптомов (21–58,33 и 9–26,47% соответственно, p=0,008). Легкие приступы удушья статистически значимо чаще отмечались у больных с полным контролем симптомов, чем с частичным (соответственно 21–43,75 и 5–17,24%, p=0,016), а среднетяжелые приступы – у больных с частично-контролируемым течением (соответственно 25–52,80% и 23–79,31%, p=0,016). Почти половина больных IIб группы использовали β_2-агонисты более 3-х раз в неделю, что чаще, чем среди больных IIа группы (соответственно 24–48,28% и 5–10,42%; p=0,003). У больных БА с АР лучший контроль симптомов отмечался в возрасте 5–7 лет (p<0,001) по сравнению с больными в возрасте младше 5 лет, и тенденция к снижению контроля отмечена у мальчиков в возрасте 13–16 лет (p=0,056).

Таблица 7.1 – Спирометрические показатели у больных I группы с разной степенью контроля симптомов БА

Спирометрические показатели	Группы			p
	контрольная (n=55)	Iа (n=21)	Iб (n=11)	
1	2	3	4	5
ЖЕЛ, л	1,56±1,26	1,29±0,30	1,10±0,33	p_{2-3} >0,05 p_{2-4} > 0,05 p_{3-4} >0,05
ФЖЕЛ, л	1,54±1,04	1,20±1,01	1,00±0,73	p_{2-3} >0,05 p_{2-4}>0,05 p_{3-4} >0,05
ОФВ$_1$, л/с	1,38±0,65	1,09±0,68	0,72±0,43	p_{2-3}>0,05 p_{2-4}=0,003 p_{3-4} >0,05
ОФВ$_1$/ФЖЕЛ, %	85,56±8,02	82,70±9,02	65,45±10,86	p_{2-3} =0,049 p_{2-4}=0,013 p_{3-4} <0,001

Дети IIб группы были старше детей IIа группы (соответственно 9,14±0,45 года и 11,86±0,52 года; р=0,003) и имели больший стаж заболевания (соответственно 5,64±0,46 года и 7,55±0,71 года; р=0,020). Средний возраст матери и отца на момент рождения был выше у детей IIб группы (соответственно 34,7±0,92 года; 38,037±1,2 года; р=0,045 и 36,78±0,93 года и 40,77±1,42 года;р=0,013).

Каждый пятый ребенок IIа группы родился от беременности, осложненной многоводием (10–20,83%; р=0,011), что не отмечено у больных IIб группы.

Большинство больных IIа группы, по сравнению с IIб были впервые приложены к груди матери в первые сутки после рождения (соответственно 33–68,75% и 13–44,83%; р=0,025).

Вид сенсибилизации, как и у больных I группы, не влиял на уровень контроля симптомов у больных БА II группы.

Однако выявлена зависимость степени контроля симптомов у больных II группы от наследственной отягощенности по аллергическим заболеваниям. Родственники по материнской линии больных IIб группы значимо чаще страдали аллергическими заболеваниями, чем родственники IIа группы (соответственно 18–62,07% и 17–35,42%, р=0,025). Напротив, аллергические заболевания родственников отца и аллергические заболевания отца достоверно чаще отмечались у больных IIа группы (соответственно 21–43,75% и 5–17,24%; р= 0,001; 24–50,0% и 7–24,14%; р=0,023). Наследственная отягощенность по поллинозу также была несколько выше у больных с полным контролем симптомов (19–39,58% и 6–20,69%; р=0,063).

У детей IIа группы среднее число дневных симптомов болезни в неделю было достоверно меньше, чем у детей IIб (соответственно 1,8±0,11 и 2,9±0,6; р=0,049). Ночные эпизоды удушья у больных IIа отмечались реже, чем у больных IIб (соответственно 0,3±0,06 и 1,2±0,07 на одного больного в неделю, р=0,009). Физическая нагрузка несколько чаще являлась триггером приступов удушья у больных IIб, чем у больных IIа группы, но различия, как и у больных

Ia и Iб групп, не достигли статистической значимости (соответственно 45–93,1% и 23–79,17%; p=0,095).

У больных БА IIб группы сравнительный анализ спирографических показателей выявил выраженные нарушения функции внешнего дыхания (таблица 7.2): средние значения ОФВ$_1$ (соответственно 0,88±0,48 л/с, 1,23±0,68 л/с; 1,38±0,65 л/с; p<0,05) и индекса Тиффно (соответственно 73,98±14,25%; 84,53±15,72%; 85,56±8,02%; p<0,05) были значимо ниже показателей больных IIa группы, а также здоровых детей.

Таблица 7.2 – Спирометрические показатели у больных II группы с разной степенью контроля симптомов БА

Спирометрические показатели	Группы			p
	контрольная (n=55)	IIa (n=21)	IIб (n=11)	
1	2	3	4	5
ЖЕЛ, л	1,56±1,26	1,59±1,13	1,38±1,09	p_{2-3} >0,05 p_{2-4} >0,05 p_{3-4} =0,048
ФЖЕЛ, л	1,54±1,04	1,40±1,13	1,19±0,96	p_{2-3} >0,05 p_{2-4}>0,05 p_{3-4} >0,05
ОФВ$_1$, л/с	1,38±0,65	1,23±0,68	0,88±0,48	p_{2-3}>0,05 p_{2-4}=0,026 p_{3-4} >0,05
ОФВ$_1$/ФЖЕЛ, %	85,56±8,02	84,53±15,72	73,98±14,25	p_{2-3} >0,05 p_{2-4}<0,001 p_{3-4} =0,024

Заслуживает внимания тот факт, что средний возраст детей IIб группы был выше (p<0,05), а показатели ЖЕЛ ниже, чем у больных IIa группы (соответственно 1,38±0,24 л и 1,59±0,23 л, p=0,048). Полученные данные, могут быть свидетельством, как отсутствия полного контроля симптомов, так и показателем активности аллергического воспаления и процессов ремоделирования у больных IIб группы.

Сравнительный анализ анамнестических и клинических данных больных, не достигших полного контроля симптомов выявил достоверные отличия между Iб и IIб группами по ряду показателей. Установлено, что дети Iб группы были чаще рождены от первой беременности (73,33 и 39,29%, р=0,044; OR=4,0; CI95% =1,008–15,867) и первых родов (93,33 и 50,00%, р=0,008; OR=13,0; CI95% =1,492–113,236), а дети IIб группы – от вторых родов (35,71 и 6,67%, р=0,037; OR= 6,83; CI95% =1,937–30,075).

Фактором риска низкого контроля симптомов у больных БА с АР являлись сопутствующие инфекционные заболевания ЛОР-органов в анамнезе (78,57 и 20,0%, р=0,003; OR= 14,07; CI 95% =3,1–69,38).

7.2. Сывороточное содержание иммунорегуляторных цитокинов и анализ полиморфных вариантов генов цитокинов IL-4, IL-10, TGF-β1 у больных бронхиальной астмой основных групп с разной степенью контроля симптомов болезни

Цитокины, объединенные в самостоятельную систему регуляции, участвуют в развитии и поддержании воспалительного процесса, а также в восстановлении поврежденных тканей [58, 125, 368, 369]. Персистирующее воспаление при БА характеризуется избыточной продукцией провоспалительных цитокинов [96, 216]. Однако влияние дисбаланса цитокиновой системы на степень контроля симптомов у больных различными фенотипами БА требует дальнейшего изучения [315].

Известно, что кортикостероиды являются ингибиторами синтеза цитокинов [300, 367]. У больных основных групп терапия ИГКС ожидаемо привела в основном к снижению их сывороточного содержания (таблица 7.3).

Сывороточное содержание IL-4 снизилось более чем на 50% от исходного уровня и составило в I группе больных 1,12±1,05 pg/ml, а во II – 1,36±1,02 pg/ml. В обеих группах содержание цитокинов после лечения было неожиданно ниже показателей контрольной группы (1,97±0,75 pg/ml). Иммуносупрессивное действие ИГКС привело и к снижению сывороточного содержания INF-γ у больных основных групп ниже значений контрольной группы (соответственно: 14,03±3,36 pg/ml; $p<0,001$ и 19,24±3,34 pg/ml; $p<0,001$; 34,08±4,88 pg/ml).

Таблица 7.3 – Сывороточное содержание цитокинов у больных бронхиальной астмой после лечения

Цитокины	Группы			p
	контрольная (n=58)	I (n=69)	II (n=77)	
1	2	3	4	5
IL-4, pg/ml	1,97±0,75	1,12±1,05	1,36±1,02	p_{2-3} =0,038 p_{2-4}=0,043 p_{3-4} >0,05
IL-10, pg/ml	8,85±0,91	5,97±0,83	8,09±0,92	p_{2-3}=0,023 p_{2-4}>0,05 p_{3-4} =0,047
TGF-β,pg/ml	13,75±1,32	14,47±1,36	16,76±1,73	p_{2-3} =0,003 p_{2-4}<0,001 p_{3-4} <0,001
INF-γ, pg/ml	34,08±4,88	14,03±3,36	19,24±3,34	p_{2-3} <0,001 p_{2-4}<0,001 p_{3-4} =0,021

У больных II группы коэффициент INF-γ/IL-4 до лечения был достоверно ниже, чем в группе контроля, как за счет более высокого уровня IL-4, так и за счет более низких показателей INF-γ, что являлось следствием выраженной активации Th-2 ответа. После выполненной терапии нами отмечено повышение коэффициента INF-γ/IL-4 в I и II группах больных, (соответственно с 5,50±0,90 ед. до 12,52±1,0 ед. и с 10,12±0,8 ед 14,15±0,9 ед.).

Изменение коэффициента в нашем случае в большей мере было обусловлено значительным снижением сывороточного уровня IL-4 и в меньшей – снижением INF-γ. Однако у больных обеих групп сохранилась Th-2-направленность иммунного ответа.

Сывороточное содержание цитокина IL-10 у больных I группы после лечения умеренно снизилось до 5,97±0,83 pg/ml и сохранилось его достоверное отличие от показателей контрольной группы (p=0,023). У больных II группы содержание IL-10 после лечения достоверно увеличилось по сравнению с I группой до 8,09±0,92 pg/ml; p=0,047), но не достигло показателей группы контроля (8,85±0,91 pg/ml).

У больных II группы нами установлено сохранение высокого сывороточного содержания TGF-β1 после терапии ИГКС, превышающего показатели группы контроля и I группы (соответственно: 16,76±1,73 pg/ml, 13,75±1,32 pg/ml и 14,47±1,36 pg/ml). Karagiannidis C. et al. (2004) также не отмечено значимого снижения уровня TGF-β1 на фоне глюкокортикоидной терапии астмы [445]. У больных I группы терапия привела к повышению уровня фактора роста, а у больных II группы, напротив, к его снижению. Вместе с тем, разнонаправленные изменения сывороточного содержания TGF-β1 у больных основных групп после лечения существенно не изменили соотношения уровня цитокина с контрольными показателями.

При анализе сывороточного содержания цитокинов, характеризующих активность Th-1 и Th-2 типов лимфоцитов, нами выявлены их значительные отличия у больных основных групп с разной степенью контроля симптомов болезни (таблица7.4).

Таблица 7.4 – Сывороточное содержание цитокинов у больных БА основных групп с разной степенью контроля симптомов

Цитокины	Группы		p	Группы		p
	Ia (n=43)	Iб (n=15)		IIa (n=48)	IIб (n=29)	
L -4, pg/ml	2,67±0,47	1,89±0,53	p=0,049	4,32±0,60	2,68±0,78	p=0,029
IL-10, pg/ml	6,91±1,82	5,59±2,01	p>0,05	8,76±0,90	6,96±0,97	p>0,05
TGF-β1, pg/ml	13,09±1,2	12,40±1,4	p>0,05	16,40±1,40	18,69±1,2	p>0,05
INF-γ, pg/ml	21,75±5,6	32,04±4,93	p=0,02	19,98±2,11	23,38±2,49	p>0,05
INF-γ/IL-4	8,10±3,67	25,20±2,86	p<0,001	4,5±1,9	8,7±2,94	p=0,007

Сывороточное содержание центрального цитокина аллергического воспаления IL-4 имело достоверные отличия у больных с разной степенью контроля симптомов БА после лечения. Согласно полученным нами результатам у больных с лучшим контролем симптомов заболевания было выше содержанием IL-4. Так, у больных Ia группы оно было выше, чем у больных Iб группы (соответственно 2,67±0,47 pg/ml и 1,89±0,53 pg/ml; p=0,049), а у больных IIa группы – выше показателей IIб (соответственно 4,32±0,60 pg/ml и 2,68±0,78 pg/ml; p=0,029). У больных Iб группы содержание цитокина было наименьшим и практически не отличалось от значений контрольной группы (p>0,05).

Напротив, сывороточное содержание INF-γ было выше у больных, не достигших полного контроля симптомов: у больных Iб – 32,05±4,93 pg/ml, Ia – 21,75±5,6 pg/ml, IIб – 23,38±2,49 pg/ml и IIa – 19,98±2,11 pg/ml. Соответственно, у больных, не достигших полного контроля симптомов болезни, был выше индекс INF-γ/IL-4 (рисунок 7.1).

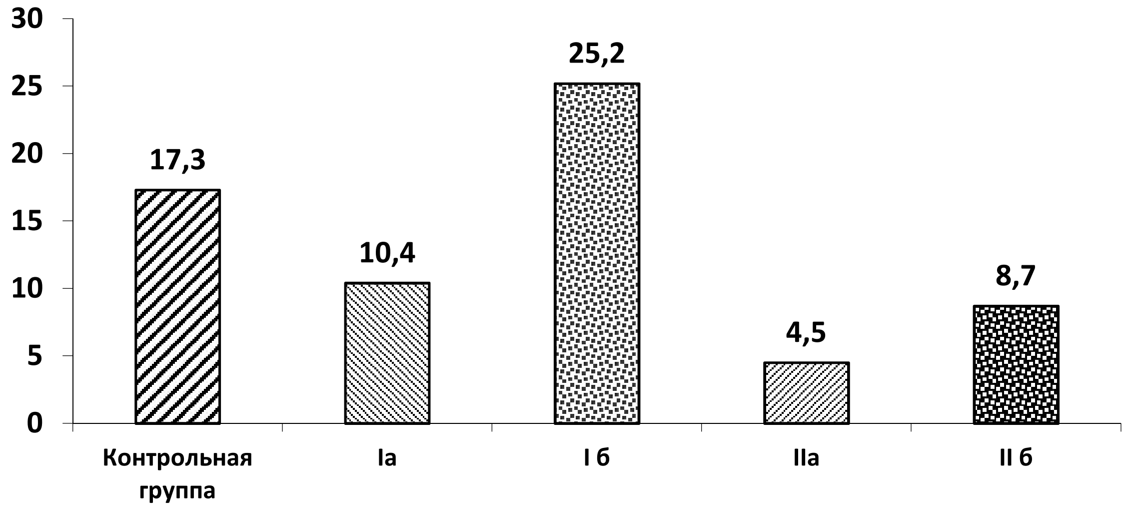

Рисунок 7.1 – Показатели индекса INF-γ/IL-4 у больных БА с разной степенью контроля симптомов

Представленный рисунок демонстрирует значительную выраженность Th-2 типа иммунного ответа у больных обеих основных групп с хорошим контролем симптомов заболевания. Индекс INF-γ/IL-4 у больных Iб группы был значимо выше индекса у больных Ia ($p<0,001$), а у больных IIб группы – выше, чем у больных IIa ($p=0,007$). У больных Iб группы низкий ответ на терапию ИГКС обусловлен как достаточно высоким содержанием INF-γ, так и низкими показателями IL-4. Больные Iб группы отличались от остальных преобладанием Th-1 типом иммунного ответа на фоне высоких показателей общего IgE (442,0 ±43,5 МЕ/мл).

Вместе с тем терапия ИГКС у больных Ia и IIa групп с выраженным Th-2 ответом была более эффективной, хотя и не привела к изменению направленности иммунного ответа на Th-1 тип.

Сывороточное содержание цитокина IL-10 аналогично содержанию IL-4, было выше у больных с полным контролем симптомов БА. У больных Ia группы оно было выше, чем у больных Iб группы (соответственно 6,91±1,82 pg/ml и 5,59±2,01 pg/ml), а у больных IIа группы выше показателей IIб группы (соответственно 8,76±0,99 pg/ml и 6,96±0,97 pg/ml). Однако различия не достигли статистической значимости.

Низкое сывороточное содержание цитокина IL-10, обладающего выраженным иммуносупрессивным действием, у больных Iб группы (5,59±0,91 pg/ml) сочеталось с низким содержанием TGF-β1 (12,40±1,40 pg/ml).

У больных IIб группы сывороточное содержание TGF-β1 было достоверно выше его содержания у больных Iб группы (соответственно 18,69±1,2 pg/ml и 12,40±1,40 pg/ml, p=0,037). Полученные нами данные указывают на активность процессов фиброзирования легочной ткани у больных IIб группы.

Таким образом, на степень контроля симптомов атопической БА в детском возрасте существенное влияние оказывает сывороточное содержание цитокинов иммунного ответа: INF-γ, IL-4, IL-10, TGF-β1. Низкая эффективность терапии ИГКС у больных БА без сопутствующих атопических заболеваний обусловлена низкой супрессивной активностью в результате дефицита цитокинов IL-10 и TGF-β1. У больных БА, коморбидной с АР, частичный контроль симптомов ассоциируется с низким сывороточным содержанием IL-10 на фоне повышенной продукции TGF-β1.

В то же время полученные результаты сложно трактовать однозначно, так как для цитокинов характерна взаимозаменяемость биологического действия, обусловленная отчасти сложным взаимодействием иммуннокомпетентных клеток [126, 255]. Тем не менее, ваявленные взаимозависимости клинических характеристик и сывороточного содержания цитокинов позволили установить важную роль цитокинового дисбаланса в персистенции бронхиального воспаления у детей больных БА.

При исследовании ассоциаций полиморфных вариантов генов *IL4 (-590C>T), IL10 (-627C>A), TGFB1 (-509C>T)* у детей, больных БА, с разной степенью контроля симптомов нами получены следующие результаты.

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса *-590C>T* гена *IL4* в исследуемой выборке не выявил статистически значимых различий между выборками детей Iа и Iб, IIа и IIб групп, а также между Iб и IIб групп (таблица 7.5).

Таблица 7.5 – Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса -590C>T гена IL4 у больных БА с разной степенью контроля симптомов

Группы больных	Частоты									
	аллелей				генотипов					
	**C*		**T*		**C/*C*		**C/*T*		**T/*T*	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Iа (n=53)	56	52,83	50	47,17	14	26,42	28	52,83	11	20,75
Iб (n=16)	14	43,75	18	56,25	2	12,50	10	62,50	4	25,0
IIа (n=48)	56	58,33	40	41,67	13	27,08	30	62,50	5	10,42
IIб (n=29)	33	56,90	25	43,10	9	31,03	15	51,72	5	17,24

Однако доля детей с генотипом *IL4 *T/*T* в Iа группе была в 2 раза выше, чем во IIа группе (p=0,077). Выявленные различия не достигли статистической значимости, но указывают на тенденцию к ассоциации генотипа **T/*T* полиморфного локуса *-590C>T* гена *IL4* с полным контролем симптомов у больных БА без сопутствующих атопических заболеваний.

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса *-627C>A* гена *IL10* у больных БА II группы с разной степенью контроля симптомов показал, что у больных IIб группы генотип **C/*C* полиморфного локуса *-627C>A* гена *IL10* определялся чаще, чем у больных IIа группы (p=0,025), (таблица 7.6). Полученные нами данные свидетельствуют о том, что генотип **C/*C* полиморфного локуса *-627C>A* гена *IL10* является маркером частичного контроля симптомов болезни у больных БА, коморбидной с АР (OR=2,11; CI 95% =1,03–4,34).

Таблица 7.6 – Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса -627C>A гена IL10 у больных БА с разной степенью контроля симптомов

Группы больных	Частоты									
	аллелей				генотипов					
	**C*		**A*		**C/*C*		**A/*C*		**A/*A*	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ia (n=53)	77	72,64	29	27,36	30	56,60	17	30,07	6	11,32
Iб (n=16)	25	78,12	7	21,88	10	62,5	5	31,25	1	6,25
IIa (n=48)	68	70,83	28	29,17	24	50,0*	20	41,67	4	8,33
IIб (n=29)	50	86,21	8	13,79	22	75,86*	6	20,69	1	3,45

p=0,025; разница между IIa и IIб группами.

Напротив, генотип **A/*C* полиморфного локуса *-627C>A* гена *IL10* чаще встречался у больных IIa, чем IIб группы (соответственно 41,67 и 20,69%; p=0,059) не достигая статистической значимости, что свидетельствует о имеющейся тенденции к ассоциации генотипа **A/*C* полиморфного локуса *-627C>A* гена *IL10* с полным контролем симптомов у больных БА, коморбидной с АР.

Нами показано, что данный полиморфный вариант гена *IL10* оказывает влияние на экспрессию гена *IL10* и на концентрацию цитокина в плазме. У больных с генотипом *C/*C полиморфного локуса -627C>A гена *IL10* среднее сывороточное содержание IL-10 было наименьшим и составило 6,59±1,26 pg/ml, у больных с генотипом *IL10*A/*C* – 10,69±1,17 pg/ml. Сывороточное содержание цитокина было наибольшим – 26,2±0,34 pg/ml ($p<0,05$) у больных с генотипом _*A/*A_ полиморфного локуса _-627C>A_ гена _IL10_.

Оценка эффективности терапии показала, что лучший контроль заболевания достигнут у больных с высокопродуцирующим генотипом полиморфного локуса _-627C>A_ гена _IL10_: высокопродуцирующий генотип IL10*A/*A чаще встречался у больных Iа и IIа групп с полным контролем симптомов болезни (11,32 и 8,33%), чем у больных Iб и IIб групп (6,25 и 3,45%), но выявленная разница не достигла статистической значимости из-за малого количества больных с данным генотипом.

Результаты сравнительного анализа распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса _-509C>T_ гена _TGFB1_ у больных БА с разной степенью контроля симптомов представлены в таблице 7.7.

Анализ генотипов полиморфного локуса _-509C>T_ гена _TGFB1_ у больных БА с разной степенью контроля симптомов не выявил статистически значимых отличий между исследованными группами. Вместе с тем в Iа группе число больных с _*T/*T_ генотипом полиморфного локуса _-509C>T_ гена _TGFB1_ было в два раза меньше, чем в Iб, IIа и IIб группах. Напротив, число больных с генотипами _*C/*C_ и _*C/*T_ в Iа группы было больше, чем в Iб, IIа и IIб группах.

Нами установлено влияние полиморфного вариант _-509C>T_ гена _TGFB1_ на концентрацию цитокина в плазме. У больных с генотипом _*C/*C_ полиморфного локуса _-509C>T_ гена _TGFB1_ среднее сывороточное содержание TGF-β1было наименьшим и составило 11,76±1,28 pg/ml, у больных с генотипом _TGFB1 *C/*T_ – 14,33+1,24 pg/ml, с генотипом _TGFB1 *T/*T_- 19, 92±1,18 pg/ml ($p<0,05$).

Полученные нами данные согласуются с литературными об ассоциации аллеля _*T_ с повышенной транскрипцией гена _TGFB(-509C>T)_ [590]. В группе больных БА, без сопутствующих АЗ лучший контроль заболевания отмечен у больных с низкопродуцирующим генотипом _*C/*C_ полиморфного локуса _-509C>T_ гена _TGFB1_.

Таблица 7.7 – Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса -509C>T гена TGFB1 у больных БА с разной степенью контроля симптомов

Группы больных	Частоты аллелей				Частоты генотипов					
	**C*		**T*		**C/*C*		**C/*T*		**T/*T*	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ia (n=53)	72	68,57	34	45,33	24	45,28	24	45,28	5	9,44
Iб (n=16)	19	59,37	13	40,63	6	37,5	7	43,75	3	18,75
IIa (n=48)	56	58,33	40	41,67	18	37,5	20	41,67	10	20,83
IIб (n=29)	37	63,79	21	36,21	13	44,83	11	37,93	5	17,24

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о том, что генотип **C/*C* полиморфного локуса *-627C>A* гена *IL10* является маркером частичного контроля симптомов болезни у больных БА, коморбидной с АР (OR=2,11; CI 95% =1,03–4,34).

7.3. Особенности структурного и функцинального состояния эндотелия у детей, больных БА основных групп с разной степенью контроля симптомов болезни

В настоящее время известно, что активность аллергического воспаления у детей, больных БА, характеризуется наличием структурных и функциональных особенностей эндотелия, сопряженных с клиническими проявлениями заболевания [179, 215, 229]. А в результате исследований последних лет основной причиной неконтролируемого течения БА признана неадекватная выраженности воспаления терапия (GINA, apdated, 2009). В связи с эти представляет интерес определение особенностей эндотелиальной дисфункции у больных с различными фенотипами БА, влияющих на контроль симптомов болезни.

Выполненная нами 12-недельная терапия ИГКС положительно повлияла на функциональное и структурное состояние эндотелия у больных основных групп. Средние уровни исследованных эндотелиальных маркеров после лечения представлены в таблице 7.8.

Таблица 7.8 – Показатели структурно-функционального состояния эндотелия у больных БА основных групп после лечения

Маркеры ЭД	Группы			p
	контрольная (n=58)	I (n=69)	II (n=77)	
1	2	3	4	5
NO, мкМ/мл	29,86±5,26	49,78±7,42	49,22±7,45	p_{2-3} <0,001 p_{2-4}<0,001 p_{3-4} >0,05
ЭТ-1, фмоль/мл	0,23±0,11	0,28±0,11	0,30±0,07	p_{2-3} >0,05 p_{2-4}=0,049 p_{3-4} >0,05
ЦЭК, кл/100мкл	3,24±1,21	4,84±2,14	4,95±1,90	p_{2-3} =0,004 p_{2-4}=0,049 p_{3-4} =0,004
Конгломераты, на 100 мкл	1,20±0,21	0,69±0,40	0,83±0,68	p_{2-3} =0,037 p_{2-4}=0,043 p_{3-4} >0,05

У больных I и II групп лечение ИГКС привело почти к двукратному снижению уровня оксида азота в крови (соответственно 49,49±7,42 мкМ/л и 49,29±7,45 мкМ/л). Из приведенных данных ясно, что уровень NO в обеих группах не достиг контрольных значений (29,86±5,26 мкМ/л, p<0,001), указывая на персистенцию воспаления и сохраняющуюся ЭД после выполненной терапии. Уменьшение уровня NO у больных II группы было более значительным (на 45,63%), чем у детей I группы (на 36,13%), что демонстрирует его большую взаимозависимость с атопической природой воспаления у больных БА, коморбидной с АР. Отрицательная корреляция сывороточного NO со степенью контроля БА (I группа: Rs=-0,545; p=0,008; II группа: Rs=0,549, p=0,005) у больных обеих групп вполне объяснима уменьшением воспалительного процесса на фоне терапии.

Аналогичное снижение показателей у больных обеих групп приблизительно в 2 раза, установлено для ЭТ-1 и ЦЭК.

Показатели ЭТ-1 у больных БА I группы значительно приблизились к значениям контрольной группы (соответственно 0,28±0,11 фмоль/мл и 0,23±0,11 фмоль/мл). У больных II группы сохранилось значимое превышение содержания ЭТ-1 над контрольными показателями (соответственно 0,30±0,07 фмоль/мл; p<0,001).

Сохраняющийся более высокий уровень пептида в сыворотке крови детей II группы, напротив, может указывать на активность процессов ремоделирования дыхательных путей [300].

У детей I и II групп на сохраняющиеся структурные изменения эндотелия в период ремиссии указывало количество ЦЭК, не достигшее значений контрольной группы (соответственно 4,84±2,14 Кл/100мкл, p=0,004; 4,95±1,9 Кл/100 мкл, p= 0,049; 3,24±1,21 Кл/100 мкл). Однако, содержание конгломератов эндотелиоцитов в крови снизилось у больных I и II групп ниже контрольных значений (соответственно 0,69±0,40 Кл/100 мкл; p=0,037 и 0,83±0,68 Кл/100 мкл; 1,20±0,21 Кл/100 мкл) и у больных I группы – статистически значимо (p<0,01). Данный структурный маркер ЭД оказался наиболее чувствителен к противовоспалительной терапии ИГКС.

Анализ исследуемых показателей ЭД у больных основных групп с разной степенью контроля симптомов БА выявил определенные закономерности.

Несмотря на полный контроль симптомов после терапии ИГКС, у больных Ia и IIa групп содержание оксида азота превышало контрольные значения (соответственно 31,5±2,8; 48,60±2,8 мкМ/л и 29,86±5,26 мкМ/л;) (рисунок 7.2).

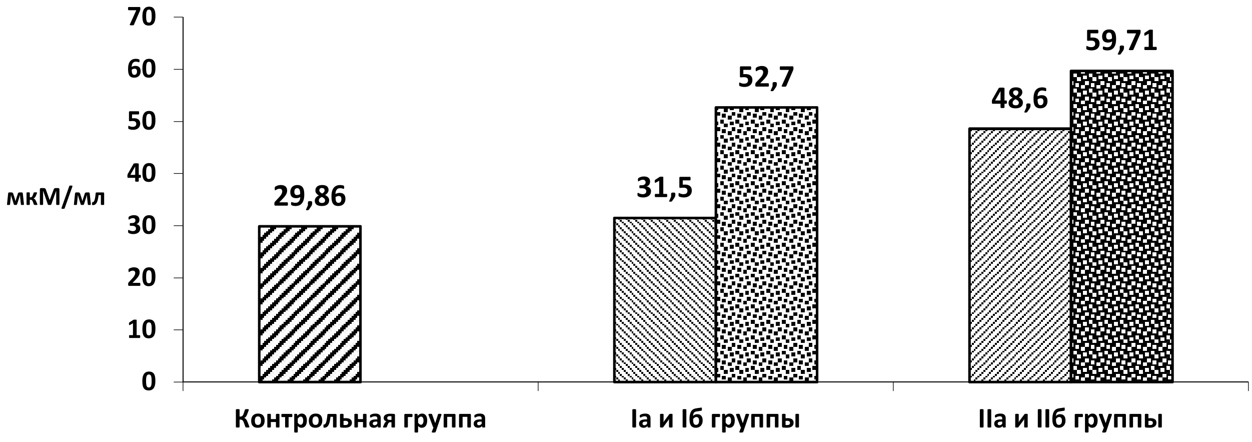

Рисунок 7.2 – Сывороточное содержание NO у больных БА с разной степенью контроля симптомов

Причем у больных IIа группы содержание оксида азота было статистически значимо выше, чем у больных Iа группы (p=0,043).

У больных IIб группы содержание оксида азота было выше, чем у больных Iб (соответственно 59,71±2,17 мкМ/л и 52,7±3,01 мкМ/л; p =0,049).

У больных Iб группы корреляционным анализом установлена прямая зависимость содержания NO с частотой обострений БА, вызванных респираторными инфекциями (r=0,640; p<0,001). Наряду с аллергическим воспалением можно предположить обусловленность эндогенной продукции оксида азота у детей данной группы активацией инфицированных альвеолярных макрофагов и действием провоспалительных цитокинов, прежде всего INF-γ [214]. Высокое сывороточное содержание INF-γ (32,04±4,93 pg/ml) у больных данной группы служит подтверждением нашего предположения.

Динамика содержания ЭТ-1 у больных основных групп с разной степенью контроля симптомов имела разнонаправленный характер (рисунок 7.3). У больных Iа группы уровень ЭТ-1 после лечения достиг контрольных значений, а у больных IIа группы сохранились его более высокие показатели по сравнению с контролем и Iа и IIб группами (соответственно 0,32±0,12 фмоль/мл, 0,23±0,11 фмоль/мл; 0,24±0,06 фмоль/мл; 0,18±0,13 фмоль/мл; p< 0,05).

У больных IIа группы показатели пептида после лечения не достигли контрольных значений, а у больных IIб снизились ниже уровня контроля (соответственно 0,31±0,03 фмоль/мл и 0,18±0,03 фмоль/мл, p=0,014). Вероятно, основные группы больных имеют разные причины, приводящие к повышению ЭТ-1 и определяющие его динамику на фоне противовоспалительной терапии. Вероятно, у больных Iб группы на повышение ЭТ-1 как и на повышение содержания оксида азота существенное влияние оказывает инфекционный фактор, который снижает эффективность противовоспалительной терапии ИГКС.

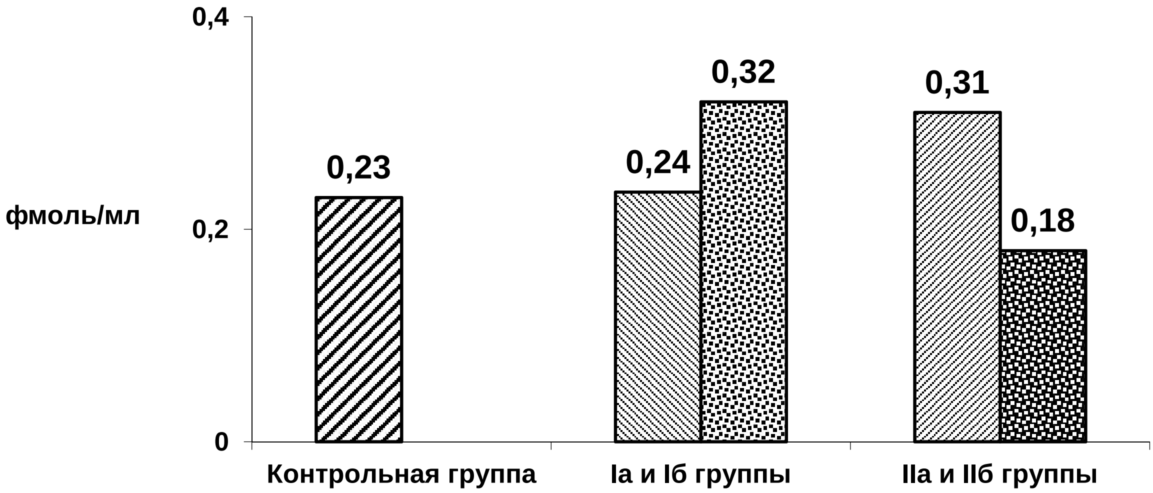

Рисунок 7.3 – Сывороточное содержание ЭТ-1 у больных БА
с разной степенью контроля симптомов

У больных Iб и IIб групп показатели эндотелиемии после лечения были статистически значимо выше контрольных значений (соответственно 6,0±2,39 Кл/100 мкл, p<0,001 и 6,11±2,22 Кл/100 мкл p<0,001; 3,24±1,21 Кл/100 мкл) (рисунок 7.4).

Курс терапии ИГКС привел к статистически значимому снижению ЦЭК у больных Iа и IIа групп с полным контролем симптомов, но не привел к их нормализации (соответственно 4,49±1,40 Кл/100мкл и 4,80±1,65 Кл/100 мкл).

У больных Iа и IIа групп получены ассоциации ЦЭК с БГР на физическую нагрузку (соответственно R_{tb}=0,333; p=0,031 и R_{tb}=0,426; p=0,012). На наш взгляд, это служит подтверждением роли атопического воспаления и структурных изменений эндотелия в формировании ее приобретенного компонента при БА [242].

У больных IIб группы уровень эндотелиемии прямо коррелировал с частотой использования β_2-агонистов короткого действия (R_S=0,646; p<0,001).

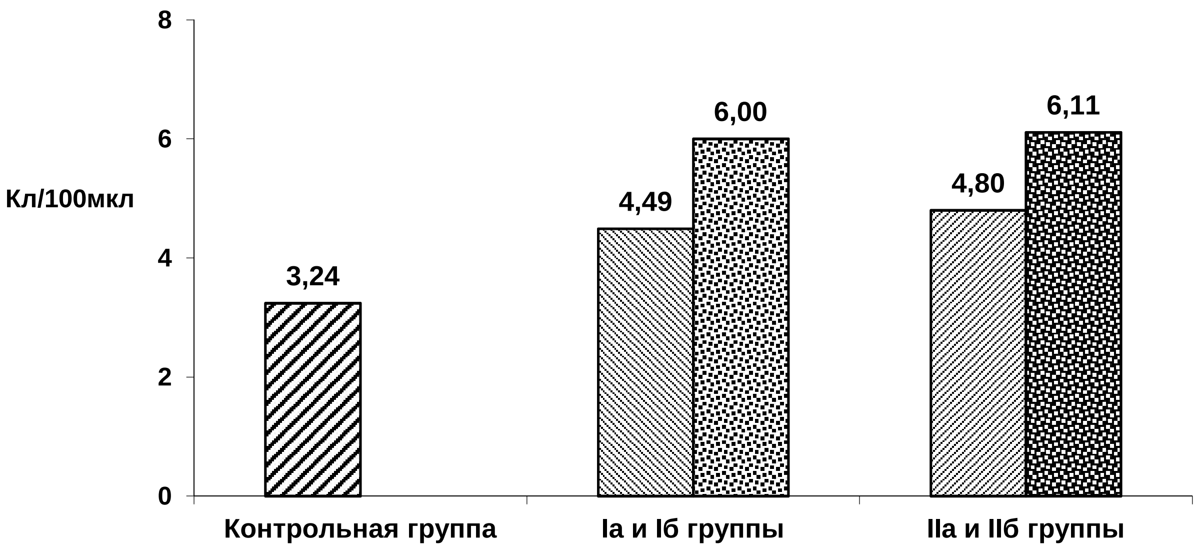

Рисунок 7.4 – Содержание циркулирующих эндотелиальных клеток в крови у больных БА с разной степенью контроля симптомов

После курса противовоспалительной терапии количество конгломератов эндотелиоцитов (К) в сыворотке крови детей основных групп уменьшилось достоверно по сравнению с контрольными значениями (p<0,01; рисунок 7.5).

Необходимо еще раз отметить, что данный структурный маркер ЭД наиболее чувствителен к противовоспалительной терапии ИГКС. Наибоее высокие его показатели после лечения сохранились у больных Iб группы (0,90±0,74 на 100 мкл), с преобладанием Th-1 ответа.

Таким образом, у больных БА через 3 месяца лечения ИГКС нами установлены повышенные уровни эндотелиальных маркеров в крови больных БА как с частичным, так и с полным контролем симптомов, свидетельствующие о персистенции атопического воспаления.

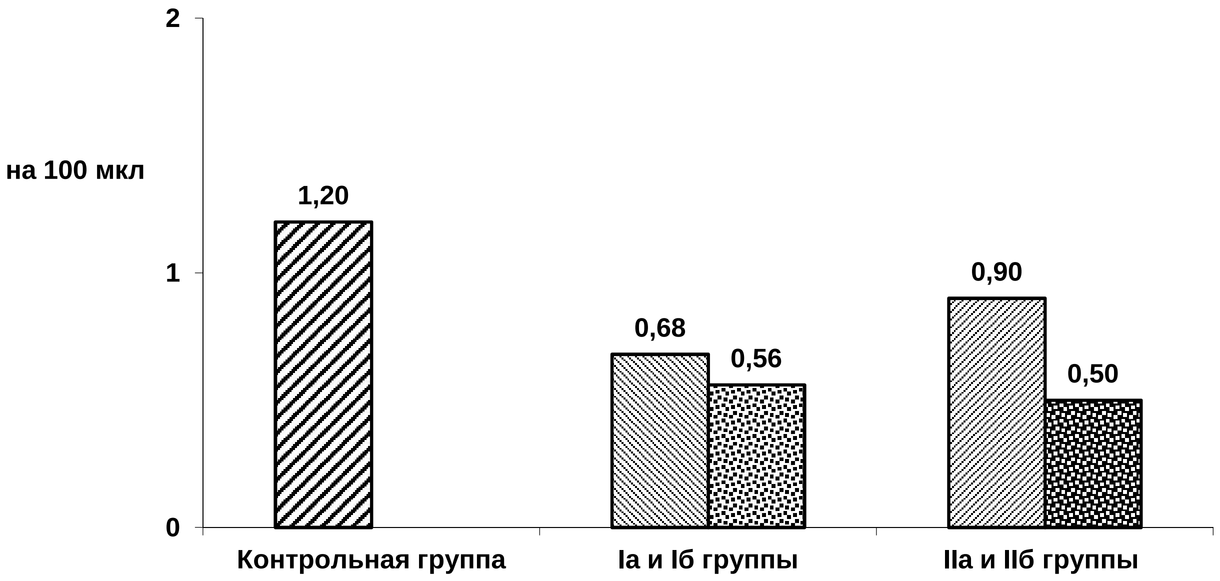

Рисунок 7.5 – Содержание конгломератов эндотелиоцитов в крови у больных БА с разной степенью контроля симптомов

Повышение NO во время аллергической реакции способствует развитию воспалительной экссудации и клеточного воспалительного ответа, является ранним признаком потери контроля заболевания, свидетельством чего явилось высокое сывороточное содержание NO у больных Iб и IIб групп [298].

ЭД лежит в основе развития поражения сосудов и неоангиогенеза, ремоделирования сосудов, вследствие гиперплазии гладкомышечных клеток медиального слоя, внутрисосудистой активации тромбоцитов и лейкоцитов [188, 252, 258, 261]. Результаты проведенного нам исследования свидетельствуют о выраженности ЭД у больных БА, а высокие уровни эндотелиальных маркеров NO, ЭТ-1, ЦЭК после терапии – о персистенции атопического воспаления, его профиброзной и бронхоконстрикторной направленности.

7.4. Гормонально-биохимические характеристики у детей, больных бронхиальной астмой, с разной степенью контроля симптомов болезни

Ретроспективный анализ сывороточного содержания гормонов после терапии ИГКС выявил их разноплановые изменения у больных БА основных групп (таблица 7.9).

Таблица 7.9 – Сывороточное содержание гормонов в крови детей, больных БА, основных групп после лечения

Гормоны	Группы			p
	контрольная (n=40)	I (n=58)	II (n=61)	
1	2	3	4	5
Кортизол, нмоль/л	460,67±145,14	509,60±320,08	581,80±370,219	p_{2-3} >0,05 p_{2-4} >0,05 p_{3-4} > 0,05
Пролактин, нг/мл	6,09±3,06	7,80±2,54	9,77±1,89	p_{2-3} =0,009 p_{2-4}=0,003 p_{3-4} =0,041
Тестостерон общий, нмоль/л	0,36±0,22	0,39±0,37	0,23±0,18	p_{2-3}>0,05 p_{2-4}=0,050 p_{3-4} =0,033
Эстрадиол, пмоль/л	25,81±4,43	29,91±4,09	26,08±4,59	p_{2-3} >0,05 p_{2-}>0,05 p_{3-4} >0,05
ТТГ, мМЕ/л	3,24±3,06	3,33±2,48	2,64±1,61	p_{2-3} >0,05 p_{2-4} >0,05 p_{3-4} >0,05
FT4, пмоль/л	15,91±2,68	16,59±2,01	17,04±2,65	p_{2-3} =0,018 p_{2-4}>0,05 p_{3-4} >0,05
FT3, пмоль/л	3,70±1,31	5,07±1,43*	4,91±1,65	p_{2-3} =0,004 p_{2-4}=0,014 p_{3-4} >0,05

Сывороточное содержание кортизола снизилось и у больных I и II групп после лечения его уровень не имел статистических отличий от контрольных значений (соответственно 509,60±320,08 нмоль/л и 581,80±370,219 нмоль/л). У больных БА, коморбидной с АР, снижение содержания кортизола было менее значительным.

Содержание эстрадиола в крови у детей I группы после терапии увеличилось (с 23,92±3,59 пмоль/л до 29,91±4,09 пмоль/л; p=0,024) и несколько превысило показатели здоровых детей (25,81±4,43 пмоль/л, p>0,05). У больных БА II группы содержание эстрадиола в крови, напротив, снизилось до уровня контрольной группы. Полученная динамика сывороточного содержания эстрадиола на наш взгляд, указывает на большую эффективность противовоспалительной терапии у больных II группы. Сывороточное содержание тестостерона у больных I группы после лечения повысилось до уровня контрольной группы (соответственно 0,36±0,22 нмоль/л; 0,39±0,37 нмоль/л), а у больных II группы оказалось ниже показателей I и контрольной групп (0,23±0,18 нмоль/л; p=0,033 и p=0,050 соответственно). Содержание тиреотропного гормона после лечения у больных I группы парктически не изменилось (3,01±2,71 мМЕ/л – 3,33±2,48 мМЕ/л, p>0,05), у больных II группы значительно снизилось (соответственно 3,77±3,05 мМЕ/л 2,64±1,61 мМЕ/л; p<0,05). Однако и после терапии содержание гормона не имело статистически значимых отличий между основными группами и группой контроля.

На фоне проведенной терапии у больных основных групп наблюдалось повышение содержания свободного трийодтиронина с сохранением достоверно значимых отличий его уровня от показателей у здоровых детей (соответственно 5,07±1,43 пмоль/л; p=0,004 и 4,83±1,77 пмоль/л; p=0,014; 3,70±1,31 пмоль/л соответственно). Высокая прямая корреляция содержания FT-3 с количеством конгломератов эндотелиоцитов в крови детей II группы (R_S=0,828; p=0,002) после лечения указывает на взаимозависимость функциональной активности щитовидной железы с персистенцией аллергического воспаления и проявлениями ЭД у больных БА. После терапии содержания FT-4 статистически значимо превышало показатели детей контрольной группы (p=0,018).

Наиболее значимые изменения терапия ИГКС вызвала со стороны сывороточного содержания пролактина. Уровень гормона у больных I и II групп превысил значимо показатели группы контроля (соответственно 7,80±2,54 нг/мл, p=0,009 и 9,77±1,89 нг/мл, p=0,003;6,09±3,06 нг/мл). Одновременно содержание гормона было выше у больных II группы (p=0,041). У больных данной группы выявлена зависимость сывороточного содержания пролактина от содержания кортизола и эстрадиола (соответственно R_S =0,561; p=0,010 и R_S =-0,761; p=0,028), что характеризует его активное участие в процессах адаптации у больных БА. После лечения у больных II группы установлены прямые корреляции содержания гормона с порядковым номером беременности, от которой родился ребенок (R_S=0,437; p=0,047) и с индексом Тиффно (R_S=0,437; p=0,047).

При анализе биохимических показателей у больных БА с позиции контроля симптомов заболевания нами выявлены определенные закономерности. У больных с полным контролем симптомов заболевания среднее сывороточное содержание кортизола было выше у больных IIа группы (соответственно 580,0±61,22 нг/мл и 679,88±68,51 нг/мл, p<0,05), а у больных Iб группы – выше чем у больных IIб (625,28±90,97 нг/мл и 457,68±59,02 нг/мл, p<0,05; рисунок 7.6). После лечения содержание эстрадиола у больных Iа и IIа групп не имело значимых отличий между собой и с показателями контроля, но у больных Iб и IIб групп превышало значения Iа и IIа групп (соответствнно 31,8±4,07 пмоль/л и 30,6±4,07 пмоль/л; 26,55±3,08 пмоль/л и 25,53±4,18 пмоль/л), также не достигнув статистической значимости (рисунок 7.7). Что, тем не менее, может быть обусловлено персистенцией аллергического воспаления у больных, не достигших полного контроля симптомов заболевания.

Содержание тестостерона после лечения у больных с частичным контролем симптомов не имело отличий между Iб и IIб группами (рисунок 7.8). У больных Iа группы содержание тестостерона было выше, чем у больных IIа группы и группы контроля (соответственно 0,40±0,28 нмоль/л и 0,30±0,24 нмоль/л, р=0,037; 0,36±0,22 нмоль/л, р=0,048).

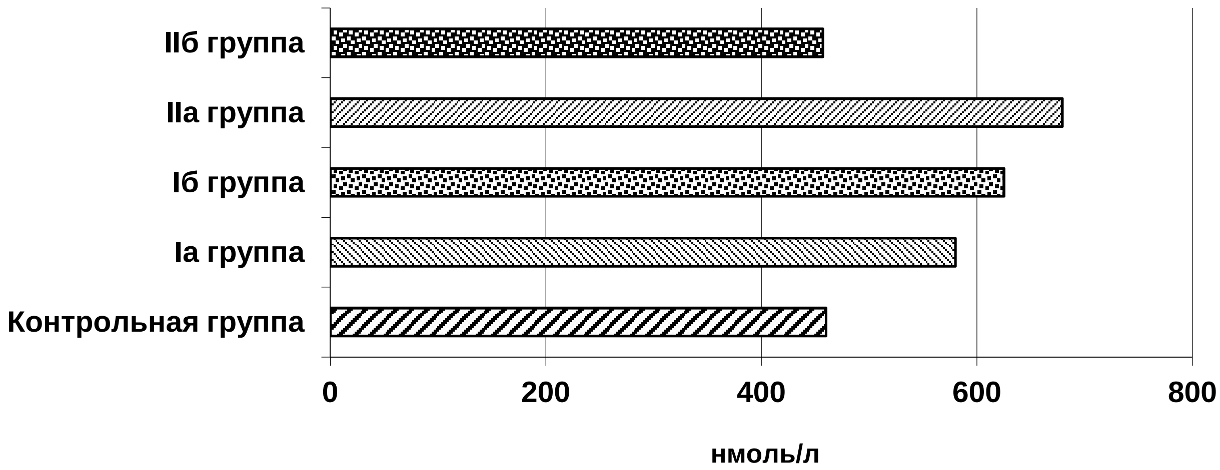

Рисунок 7.6 – Сывороточное содержание кортизола у больных БА с разной степенью контроля симптомов

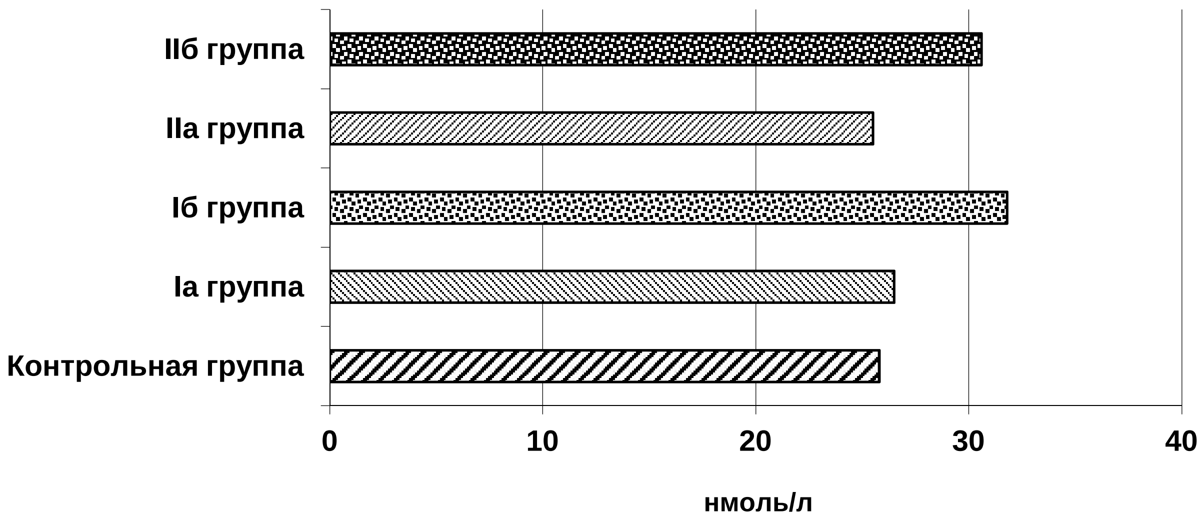

Рисунок 7.7 – Сывороточное содержание эстрадиола у больных БА с разной степенью контроля симптомов

Содержание пролактина у больных Iа и IIа групп было достоверно выше, чем у больных Iб и IIб групп (соответственно 8,80±2,56 нг/мл и 10,28±1,89 нг/мл ; 7,76±2,81 нг/мл и 8,4±2,78 нг/мл; рисунок 7.9), что характеризует его противовоспалительную активность. Подтверждением тому является и установленные прямые корреляции уровня пролактина с $ОФВ_1$ у больных IIа группы (R_S = 0,641; p=0,018).

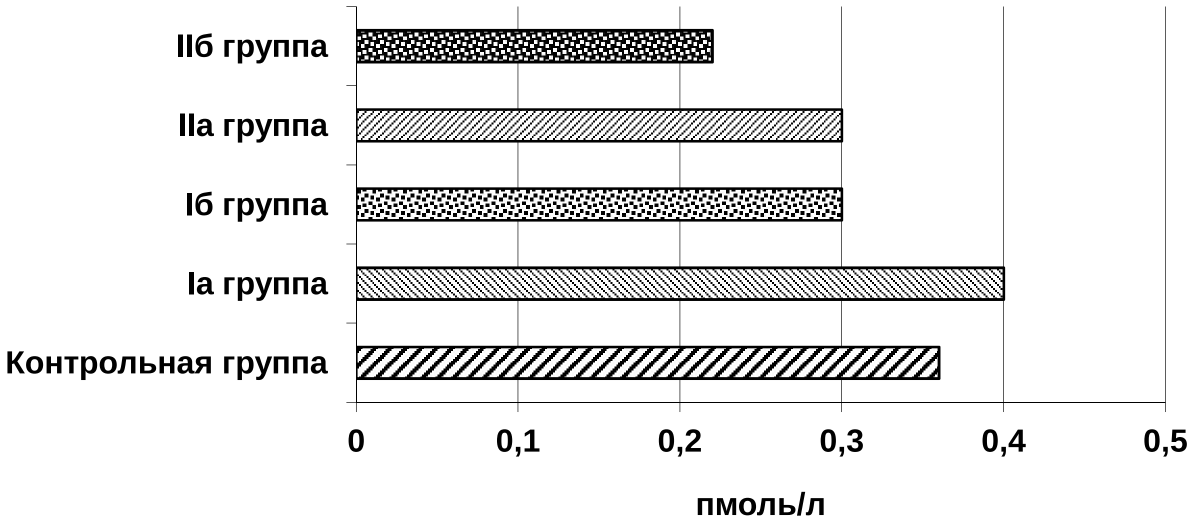

Рисунок 7.8 – Сывороточное содержание тестостерона у больных БА с разной степенью контроля симптомов

Вместе с тем нами установлены более высокие уровни пролактина у больных Iа группы по сравнению со IIа группой (p=0,043). Разница между IIб и Iб группами по содержанию пролактина не достигла статистической значимости.

Сывороточное содержание тиреотропного гормона в группах больных с контролируемым течением заболевания не имело статистически значимых отличий между собой и с группой контроля (рисунок 7.10), не выходя за пределы референтных значений.

Сывороточное содержание трийодтиронина у больных с полным контролем симптомов было выше, чем у больных основных групп с частичным контролем (рисунок 7.11).

Показатели тироксина, напротив, были ниже у больных с полным контролем симптомов (рисунок 7.12). В результате показатели индекса FT-4/FT-3 у больных Iб и IIб групп были выше, чем у больных Iа и IIа групп соответственно:

3,13; 3,9; 3,44; 4,11. Очевидно, что при частичном контроле симптомов БА у больных основных групп замедляется превращение FT-4 в FT-3 и снижается сывороточное содержание FT-3, что в свою очередь приводит к снижению основного обмена и уменьшает компенсаторно потребность тканей в кислороде.

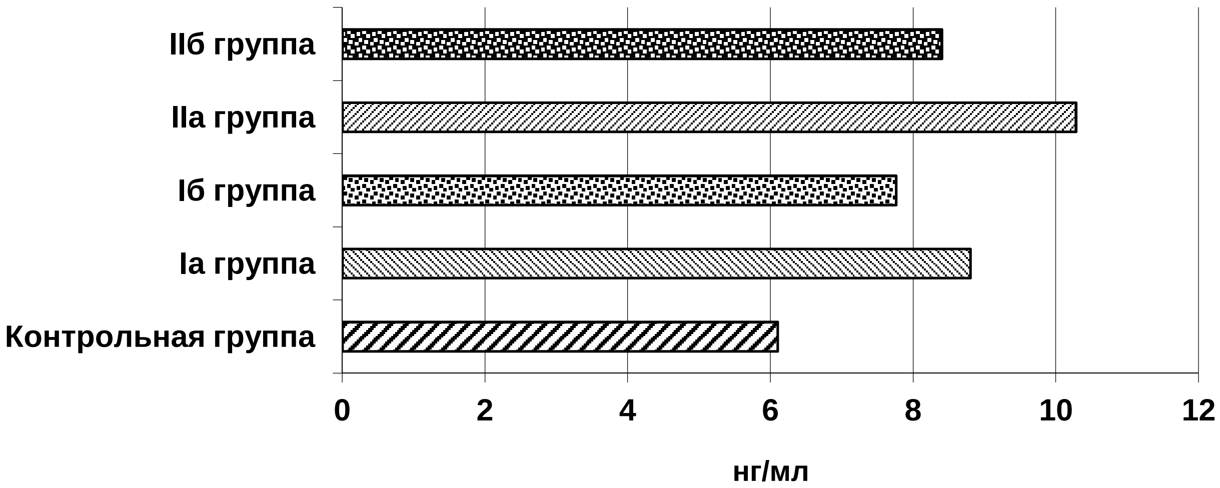

Рисунок 7.9 – Сывороточное содержание пролактина у больных БА с разной степенью контроля симптомов

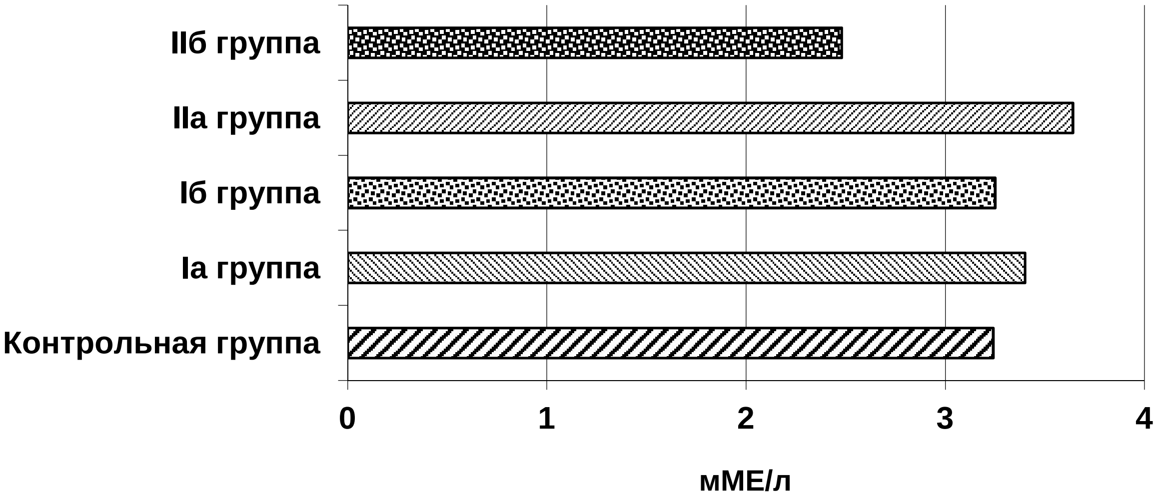

Рисунок 7.10 – Сывороточное содержание ТТГ у больных БА с разной степенью контроля симптомов

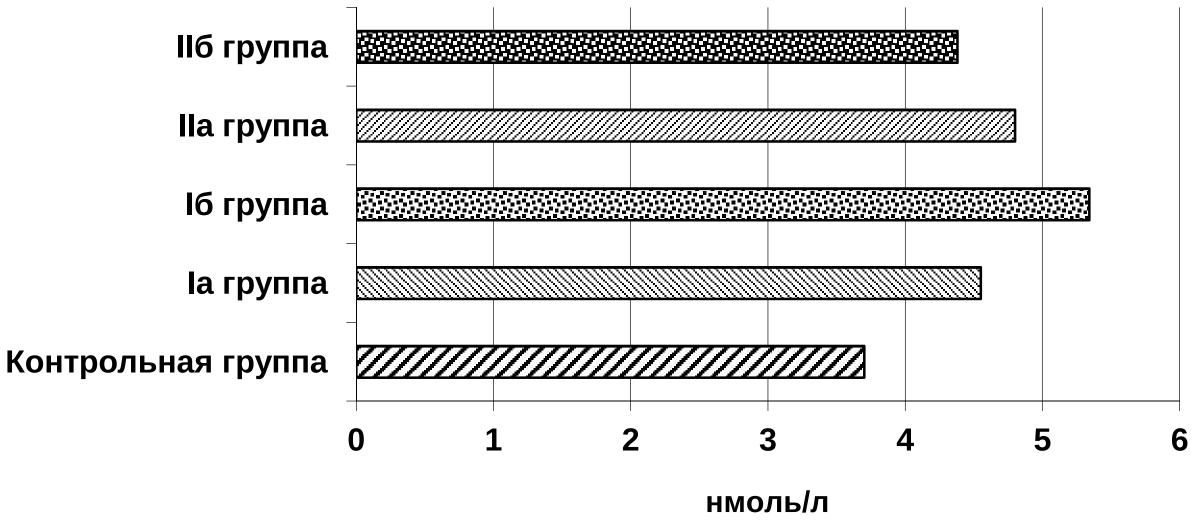

Рисунок 7.11 – Сывороточное содержание FT-3 у больных БА
с разной степенью контроля симптомов

Больные как с полным контролем симптомов (Iа группа: 4,55±0,30 нмоль/л и IIа группа: 4,80±0,46 нмоль/л), так и частичным (Iб группа: 5,34±0,44 нмоль/л и IIб группа: 4,38±0,51 нмоль/л), имели более высокие показатели трийодтиронина, чем дети контрольной группы.

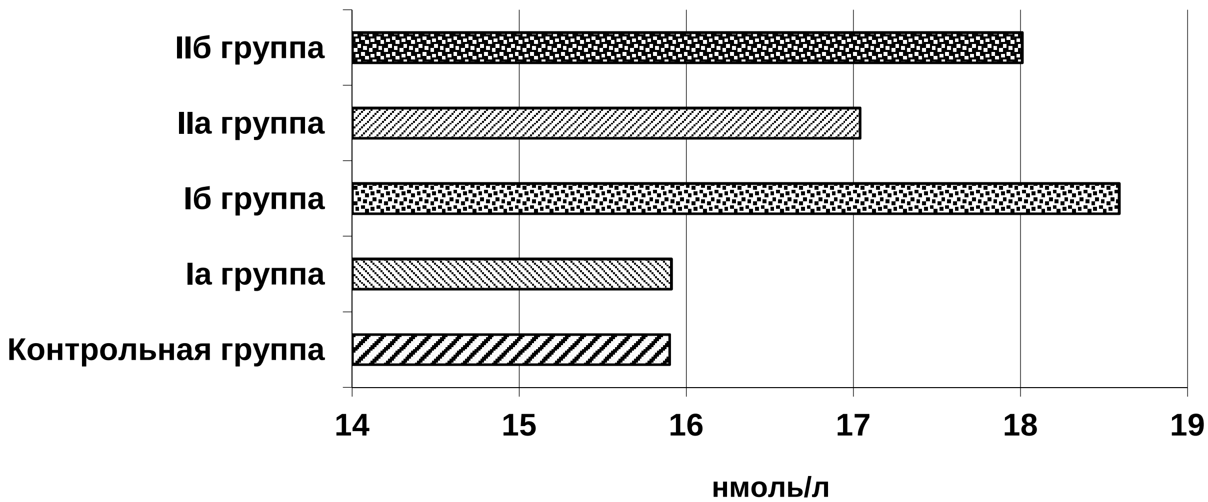

Рисунок 7.12 – Сывороточное содержание FT-4 у больных БА
с разной степенью контроля симптомов

Таким образом, для больных основных групп с частичным контролем симптомов БА характерно более высокое содержание эстрадиола, тестостерона, пролактина и тироксина по сравнению с больными, не достигшими контроль на фоне лечения.

Таким образом, анализ исследованных нами маркеров ЭД, сывороточного содержания про- и противовоспалительных цитокинов и гормонов после 12-ти недельного курса терапии ИГКС выявил отсутствие контроля воспаления у больных БА основных групп. Признаки персистирующего воспаления имели большую активность у больных обеих групп, с частичным контролем симптомов болезни. У неконтролируемых больных II группы после терапии обнаруживались косвенные признаки бронхиального ремоделирования, а у больных I группы – признаки активации Th-1 типа иммунного ответа. В связи с полученными данными необходимо признать, что «оптимальная стратегия при терапии БА должна быть направлена на контроль не только симптомов, но и воспаления», критерии и механизмы формирования которого у больных с разными фенотипами заболевания требуют тщательной разработки [68].

ГЛАВА 8. МАТЕМАТИЧЕСКОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СТЕПЕНИ КОНТРОЛЯ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ С УЧЕТОМ ФЕНОТИПИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ БОЛЕЗНИ

Важность врачебных решений в медицине требует четких критериев оценки их правильности и эффективности [248]. В медицине для оптимизации диагностики и лечения больных широко используются методы медицинской статистики. Проделанный нами анализ фенотипических и эндотипических элементов БА позволил идентифицировать факторы, оказывающие существенное влияние на течение заболевания и эффективность его противовоспалительной терапии. Это позволило поставить и решить задачу прогнозирования индививидуального контроля БА в зависимости от множества факторных признаков. В качестве формы связи между результативными и факторными показателями использовалась логистическая модель, в первую очередь, вследствие бинарности результативного показателя [59].

С помощью метода последовательного статистического анализа по Вальду разработаны прогностические таблицы по оценке риска частичного контроля симптомов на фоне противовоспалительной терапии у больных бронхиальной астмой, без сопутствующих аллергических заболеваний и у больных БА, комобидной с АР (Приложение 4, 5).

Выполненный анализ анамнестических данных показал, что наиболее значимыми факторами риска развития БА в детском возрасте являются наследственная отягощенность по атопическим заболеваниям, перинатальная патология, частые респираторные инфекции и ЛОР-заболевания в раннем возрасте, атопическая конституция (Приложение 3). При отсутствии у ребенка атопического дерматита и АР значительно снижается риск развития БА у детей.

Прогностическая информативность различных признаков риска формирования у детей фенотипа БА, коморбидной с АР, представлена в таблице 8.2.

Таблица 8.2 – Прогностическая таблица по оценке риска развития у детей фенотипа атопической БА, коморбидной с аллергическим ринитом

Признаки	Характеристика признака		
	наличие признака	диагностический коэффициент	информативность признака
Возраст мальчиков старше 12 лет	Есть	-5	0,26
БА у родителей	Есть	-4	0,26
Больные аллергическим ринитом в семье	Есть	-4	0,42
Больные поллинозом в семье	Есть	-3	0,26
Гестоз второй половины настоящей беременности	Есть	-3	0,31
Патологическое течение первой половины настоящей беременности	Есть	2	0,25
Масса тела ребенка менее 2500 г при рождении	Есть	6,5	0,29
ЛОР-заболевания у ребенка в анамнезе (кроме АР)	Нет Есть	5 -2	0,75 0,35
Метеозависемость пиступов удушья	Есть	-3	0,35
Приступы удушья тяжелой степени	Есть	-5	0,25

Примечание: При сумме диагностических коэффициентов признаков 13 и более со знаком минус, имеется высокая вероятность (более 95%) развития у ребенка атопической БА, коморбидной с АР. При сумме диагностических коэффициентов признаков 13 со знаком плюс риск развития у ребенка атопической БА, коморбидной с симптомами АР составляет не более 5%.

Достоверно значимыми признаками, характеризующими БА, коморбидную с АР, являются: гестоз второй половины беременности, от которой родился ребенок; наследственная отягощенность по БА, АР и поллинозу; возраст мальчиков старше 12 лет; метеозависемость приступов удушья и их тяжесть. Напротив, для больных с данным фенотипом БА не характерно рождение с низкой массой тела и наличие инфекционных заболеваний ЛОР-органов в анамнезе, а также рождение от беременности с патологическим течением в первой половине.

Наиболее значимыми прогностическими признаками снижающими контроль симптомов БА, коморбидной с АР, на фоне противовоспалительной терапии, являются: возраст мальчиков старше 12 лет, наследственная отягощенность по атопическим заболеваниям по линии матери и отца, отсутствие сенсибилизации к бытовым аллергенам, генотип **C/*C* полиморфного локуса гена *IL10 (-627 C>A)* и тяжелое течение заболевания. Полный контроль симптомов на фоне противовоспалительной терапии достигается у больных с минимальными проявлениями БГР, косвенными признаками которой служат отсутствие ночных приступов удушья и связи симптомов болезни с физической нагрузкой.

Наиболее значимыми прогностическими признаками, снижающими контроль симптомов БА без АЗ на фоне противовосплительной терапии, являются: среднетяжелое течение БА, пубертатный возраст у девочек, позднее прикладывании к груди матери, отсутствие инфекционных ЛОР-заболеваний в раннем возрасте, микогенная сенсибилизация (Приложение 5).

Полный контроль симптомов на фоне противовоспалительной терапии достигается у больных БА без сопутствующих АЗ при минимальных проявлениях БГР, косвенными признаками которой может служить отсутствие связи симптомов болезни с физической нагрузкой. Малое количество стигм дисэмбриогенеза, строгий комплайнс во время лечения, естественное вскармливание до года жизни, своевременное введение прикорма также определяют полный контроль симптомов у данной группы больных.

В результате установленного нами влияния возраста, пола и активности аллергического воспаления на эффективность терапии БА у детей был предложен способ прогнозирования степени контроля заболевания на фоне противовоспалительной терапии ИГКС. Прогноз выполняется с помощью интегральной оценки возраста, пола и показателей содержания NO в сыворотке крови (Патент на изобретение № 2424772 «Способ прогнозирования степени контроля атопической бронхиальной астмы у детей», зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 27 июля 2011 года).

Для анализа выбран метод бинарной логистической регрессии, так как зависимая переменная бинарна (0 – заболевание хорошо контролируется, 1 – заболевание частично контролируется, или не контролируется совсем), а независимые переменные являются количественными (возраст и уровень оксида азота в сыворотке крови) и дихотомическими (пол: 0 – девочка, 1 – мальчик) [51, 253, 372].

Регрессионное уравнение, позволяющее оценить вероятность P (x_1, x_2,..x_n) неконтролируемого течения заболевания в зависимости от ряда факторов, имеет следующий вид (2):

$$P(x_1, x_2, .. x_n) = \frac{\exp(b_0 + b_1 x_1 + ... + b_n x_n)}{1 + \exp(b_0 + b_1 x_1 + ... + b_n x_n)} \qquad (2)$$

Регрессионные коэффициенты b_1, … b_n данной модели имеют следующую смысловую интерпретацию. Величина $K_i=\exp(b_i)$ показывает, во сколько раз изменится отношение шансов (отношение шансов равно частному от деления вероятности неконтролируемости заболевания на вероятность контролируемости заболевания, т. е. $ОШ = \frac{P(x_1, x_2, .. x_n)}{1 - P(x_1, x_2, .. x_n)}$) при увеличении значения i-го фактора на 1. Соответственно, если $b_i<0$, то $K_i<1$, следовательно, отношение шансов и вероятность неконтролируемого течения заболевания уменьшаются (при прочих равных условиях) при увеличении значения фактора на 1. Если $b_i>0$, то $K_i>1$, следовательно, отношение шансов и вероятность неконтролируемости заболевания увеличиваются (при прочих равных условиях) при увеличении значения фактора на 1. Следует отметить, что чем больше b_i по модулю, тем более существенно влияние фактора на результирующий показатель (в силу монотонности экспоненциальной функции).

Получена следующая формула для расчета степени риска развития неконтролируемого течения атопической бронхиальной астмы (3):

$$P(x_1, x_2, x_3) = \frac{K_0 \times K_1^{x_1} \times K_2^{x_2} \times K_3^{x_3}}{1 + K_0 \times K_1^{x_1} \times K_2^{x_2} \times K_3^{x_3}}, \qquad (3)$$

где K_0, K_1, K_2, K_3 – коэффициенты, их значения были оценены путем регрессионного анализа (использовалась модель бинарной логистической регрессии). Значения коэффициентов: K_0=0,00003, K_1=1,49033, K_2=0,14086, K_3=1,08763; X_1 – возраст ребенка, X_2 – пол ребенка (0 – мальчик, 1 – девочка); X_3 – NO ребенка, (мкМ/мл); P (x_1, x_2, x_3) – вероятность неконтролируемого течения заболевания.

Настоящую формулу можно использовать для определения степени риска неконтролируемого течения заболевания при первом назначение курса базисной терапии ингаляционными кортикостероидами у детей с атопической бронхиальной астмой разной степени тяжести.

Пример расчета степени риска неконтролируемого течения заболевания: пациентка Елена П., 12 лет получала лечение по поводу легкой персистирующей атопической бронхиальной астмы. Стартовая терапия низкими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов была назначена с учетом тяжести заболевания. В течение 3-х месяцев терапии у девочки были недели, когда дневные симптомы заболевания отмечались более 2-х раз, что характеризовало заболевание как частично контролируемое.

Вероятность не полного контроля симптомов заболевания рассчитанная с учетом пола (женский), возраста (12 лет) и уровня оксида азота в сыворотке крови до начала терапии (NO=100 мкМ/мл) составила:

$P=(0,00003*1,49033^{12}*0,14086^{1}*1,08763^{100})/(1+0,00003*1,49033^{12}*0,14086^{1}*1,08763^{100}) = 2.2564/(1\pm 2,2564) = 0,6929 = 69,29\%$.

При определении высокой степени вероятности не полного контроля симптомов заболевания (Р более 60%) у пациентов до начала терапии, требуется использование индивидуальной программы базисной терапии и графика динамического наблюдения. Способ является безопасным, достаточно простым, имеет высокую информативность и может быть использован в период обострения заболевания у детей любого возраста. Ранее Smith A.D et al. (2005) изучали возможность использования eNO в качестве суррогатного маркера эффективности терапии ИГКС. Авторами была показана возможность использования более низких дозы ИГКС у пациентов, которым проводилось регулярное мониторирование eNO по сравнению с контролем [599].

Таким образом, разработанные нами алгоритмы для диагностики атопической БА и фенотипа БА, ассоциированной с АР удобны для использования в практическом здравоохранении.

Прогнозирование степени контроля заболевания весьма актуально, так как позволяет оптимизировать базисную противовоспалительную терапию больных с учетом персонализированных программ динамического наблюдения и лечения [302, 317].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) – глобальная медицинская и социальная проблема. Изучение различных аспектов заболевания показало её сложность и многогранность, что привело к введению понятия «контроль над заболеванием» (Цой А.Н., 2004). Ранее представленные аспекты заболевания (демографические, социальные, клинические, иммунологические и другие) оценивались с точки зрения тяжести БА (Розинова Н.Н., Мизерницкий Ю.Л., 2011). Однако в последущем оказалось, что большей прогностической ценностью обладает классификация астмы, основанная на определении степени контроля симптомов болезни (Chen H. et al., 2007; GINA, 2011).

После принятия в 2006 году новой редакции GINA понятие контроля является основополагающим в оценке качества и эффективности лечения больных БА.

Несмотря на значительные успехи в лечении БА взрослых и детей, достигнутые в последнее десятилетие, контроль над заболеванием нельзя считать удовлетворительным (Demoly P. et al., 2010; Liu A.H. et al., 2010, Геппе Н.А., 2013). Следует указать, что разработанные и используемые опросники для оценки контроля симптомов БА, безусловно, носят субъективный характер. До настоящего времени отсутствуют надежные объективные характеристики полного контроля болезни, на которые могли бы опираться практические врачи при выборе дозы противовоспалительных препаратов и продолжительности их использования. Кроме того, до сегодняшнего дня в детском возрасте не определены индивидуальные характеристики, влияющие на уровень контроля заболевания, что обусловлено гетерогенностью и клинической многоликостью БА (Bel E.H., 2004; Фомина Д.С., Горячкина Л.А., 2013).

Потребность в комплексной оценке различных факторов, участвующих в формировании клинических вариантов БА, способствовала развитию нового медицинского направления – фенотипирование и эндотипирование заболевания (Wenzel S., 2013). Установление фенотипов бронхиальной астмы становится все более и более актуальным, что способствует эффективному прогнозированию течения астмы и подверженности терапии (Wenzel S., 2012). Представлено большое число исследований, свидетельствующих о необходимости фенотипирования астмы для персонифицирования противовоспалительной терапии и достижения ее максимальной эффективности у больных с прогнозом хорошего контроля заболевания (Chung et al., 2011; Agache et al., 2012; Ненашева Н.М., 2013).

Таким образом, улучшение качества оказания медицинской помощи и качества жизни детей, больных БА, настоятельно требует разработки и использования в практической деятельности методов долговременного индивидуального прогнозирования, основанного на детальном изучении фенотипических особенностей больного ребенка (Шаймуратов Р.И., Визель А.А., 2012).

Целью настоящего исследования явилась разработка критериев индивидуального прогноза контроля атопической бронхиальной астмы у детей на основе комплексной оценки клинико-анамнестических, иммунологических, биохимических и генетических составляющих различных фенотипических вариантов заболевания.

Диссертационное исследование проводилось на кафедре детских болезней ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России (ректор БГМУ д.м.н., профессор Павлов В.Н., зав. кафедрой детских болезней д.м.н., профессор Эткина Э.И.) на базе детских отделений Клиники БГМУ в два этапа. I этап исследования выполнен для достижения максимальной однородности когорты детей, больных атопической БА.

Диагноз БА верифицирован у 381 ребенка в возрасте 3–16 лет (средний возраст 9,15±3,47 года) на основании диагностических критериев и классификации болезни согласно положениям GINA (2006) и требований отечественных программных документов (Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» 2004). Среди детей, больных БА, атопический характер заболевания установлен у 267 (70,1%) детей. Полученные данные соответствуют литературным о частоте атопической БА в детском возрасте (Балаболкин И.И., 2003; Намазова Н.И., 2004; Геппе Н.А., 2007). Диагноз БА легкой степени тяжести выставлен 139 (52,06%) пациентам, среднетяжелой – 112 (41,95%), тяжелой – 16 (5,99%) больным.

Целью II этапа исследования явилась комплексная оценка клинико-анамнестических, аллергологических, иммунологических и генетических характеристик в группах детей, больных атопической БА, достигших и не достигших контроля заболевания через 3 месяца противовоспалительной терапии рекомендуемыми дозами ИГКС с учетом тяжести заболевания.

На II этапе исследования критериями включения в основную группу наблюдения явились: возраст больных (3–16лет); пациенты, не получавшие в течение последнего месяца перед исследованием лечения системными ГКС и ИГКС, антилейкотриеновыми препаратами; установленный верифицированный диагноз атопической бронхиальной астмы; увеличение сывороточного уровня общего IgE выше 60 МЕ/мл для детей в возрасте до 3-х лет и более 100 МЕ/мл – для детей в возрасте старше 3-х лет; отсутствие сопутствующих хронических соматических заболеваний и инфекционных заболеваний ЛОР-органов; отсутствие дифференцированных форм соединительнотканной дисплазии.

БА считалась контролируемой при наличии следующих критериев: дневные симптомы не более двух раз в неделю; отсутствие ограничений активности ребенка из-за симптомов болезни; ночные симптомы 0–1 раз в месяц (0–2 раза в месяц у ребенка старше 12 лет); препараты неотложной терапии использовались больными дважды или менее одного раза в неделю; нормальная функция легких по данным пикфлоуметрии.

Частично контролируемая астма диагностировалась у больных при наличии ограниченного числа симптомов и снижении показателей ПСВ менее 80% от должного или индивидуально лучшего значения. Плохо контролируемой астма считалась при наличии у больных на протяжении недели трех или более признаков частично контролируемой астмы.

С учетом тяжести заболевания детям назначались следующие режимы фармакотерапии: больным с лёгкой персистирующей БА назначался флутиказон пропионат в дозе 200 мкг/сутки; больным со среднетяжёлой персистирующей БА – в дозе 400 мкг/сутки; больным с тяжелой персистирующей БА – в дозе 500 мкг/сутки. Больным со среднетяжёлой и тяжёлой персистирующей астмой дополнительно назначали длительно действующие β_2-агонисты: формотерол (в виде препаратов Оксис – с 6 лет или Форадил – с 5 лет в течение первых 6–8 недель лечения).

II этап исследования не завершили 84 ребенка. Основной причиной исключения из исследования явилось самовольное использование пациентами различных фармакологических препаратов, а также присоединение острых респираторных инфекций.

Оценка эффективности трехмесячного курса ИГКС проводилась 146 детям.

Для решения поставленных в настоящей работе задач больные были рандомизированы в две группы. I группу составили 69 пациентов с атопической БА без сопутствующих АЗ; II группу – 77 пациентов с БА, коморбидной с АР. В основных группах выделены подгруппы больных с полным (Iа и IIа) и частичным (Iб и IIб) контролем симптомов после соответствующей терапии.

Диагностика аллергического ринита выполнена с учетом рекомендаций ARIA (2001) и включали обязательное обследование у ЛОР-врача**.** Пациентов с интермитирующим аллергическим ринитом (ИАР) было 40 человек (32–80,0% – легкое и 8–20,0% – среднетяжелое/тяжелое течение), с персистирующим аллергическим ринитом (ПАР) – 37 человек (28–75,68% – легкое и 9–24,32% – среднетяжелое/тяжелое течения). Среди больных II группы преобладали больные с легким течением АР (60–77,92%).

Контрольную группу составили 58 здоровых детей в возрасте 3–16 лет, проживающих в г. Уфе. Основополагающими критериями отбора в указанную группу являлись отсутствие атопических заболеваний в индивидуальном и семейном анамнезе, уровень общего IgE в сыворотке крови ниже 50 МЕ/мл на момент обследования, отсутствие сопутствующих соматических хронических заболеваний и хронических инфекционных заболеваний ЛОР-органов.

В результате выполненных исследований нами установлены как общие характеристики больных основных групп, так и достоверные отличия между ними.

Для больных обеих основных групп характерен ранний дебют заболевания в дошкольном возрасте (соответственно I – 49–71,01%; II – 59–76,62%;), с выраженным подъемом заболеваемости в возрасте от одного года до четырех лет. Полученные результаты соответствуют многочисленным международным данным о возрасте дебюта атопической БА, объединенным в международном руководстве по диагностике и лечению астмы у детей и в национальной программе по бронхиальной астме у детей [32, 407].

Практически у всех детей наблюдалось позднее установление диагноза БА на второй – третий год болезни. Что объяснимо сложостью дифференциальной диагностики бронхообструктивного синдрома в раннем возрасте, наличием сопутствующих заболеваний и в целом соответствует литературным данным [32, 47]. Так, нами получены обратные корреляции срока установления диагноза с перинатальным поражением ЦНС (R_{tb} =-0,321; p=0,012) и дисбиозом кишечника (R_{tb} =-0,263; p=0,031) у больных I группы.

У большинства детей обеих групп течение БА было легким или среднетяжелым. Тяжелое течение заболевание диагностировано у 7 (9,09%) детей II группы и у 2 (2,9%; p=0,112) детей I группы. В обеих группах обострение БА чаще имело среднюю тяжесть (69,57% в I группе и 62,34% во II группе, p>0,05), реже – легкую (26,09% в I группе и 33,77% во II группе, p>0,05). У больных основных групп тяжесть обострений БА не зависела от тяжести заболевания, что согласуется с литературными данными [32].

Признаки атопической конституции (наследственная отягощенность по атопическим заболеваниям, повышенный сывороточный уровень IgE, признаки клинически значимой сенсибилизации, связь обострения заболевания с причинно-значимыми аллергенами, эозинофилия крови) встречались у всех больных основных групп, что было обусловлено целями исследования и тщательным отбором больных только с атопической БА.

Однако анализ анамнестических, клинических, иммунологических характеристик выявил статистически значимые различия между пациентами основных групп по характеристикам перечисленных показателей.

Известно, что существуют гендерные различия среди больных БА, проявляющиеся преобладанием больных женского пола среди взрослых пациентов [62,444]. Нами установлено, что во II группе больных мальчиков было достоверно больше, чем девочек (соответственно 59–76,62% и 18–22,08%) и достоверно больше, чем в I группе (40–57,97%; p=0,044). Гендерные различия влияли на возраст дебюта БА. Во II группе гендерные различия имели тенденцию к увеличению числа больных девочек с дебютом заболевания в возрасте 6–12 лет, однако мальчики преобладали над девочками при любом возрасте дебюта БА. Среди больных I группы с дебютом заболевания в возрасте старше 6 лет девочек оказалось достоверно больше, чем во II группе (12–60,00% и 8–38,09% соответственно; p=0,028). В работе Osman M. et al. (2007) указывается на сокращение возраста гендерных отличий БА уже в возрасте 6 лет [384]. Нами подобное установлено только для больных БА без сопутствующих АЗ.

Многие авторы подчеркивают значение патологического течения антенатального периода как фактора риска развития БА в детском возрасте [47, 177, 178, 182].

У матерей больных I группы патологическое течение беременности имело место в первой половине, а у матерей II группы – во второй. При детальном анализе особенностей течения беременности нами выявлено, что дети I группы достоверно чаще рождались с низкой массой тела (p=0,034), от беременностей, осложненных гестозом первой половины (p=0,032). Установлено, что маркерами высокого риска развития БА без сопутствующих АЗ являлись недоношенность (p=0,034; OR=1,73 (CI 95% 1,22–2,44) и синдром дыхательных расстройств в период новорожденности (p=0,022; OR=1,59 (CI 95% 1,02–2,48).

Исследованиями последних лет установлено более высокое сывороточное содержание профиброзных факторов TGF-β и ЭТ-1 у новорожденных с РДС синдромом и с перинатальным поражением ЦНС, у недоношенных новорожденных с острой дыхательной недостаточностью [82, 83, 87]. Полученные нами обратные корреляции $ОФВ_1$ с наличием РДС в анамнезе у больных I группы (R_{tb} =-0,312; p=0,020) также указывают на наличие связи развития бронхиального фиброза у данной группы больных с перинатальной патологией.

Маркером высокого риска БА, коморбидной с АР, являлся гестоз второй половины беременности (p=0,006; OR=1,53 (CI 95% 1,14–2,05).

Более того, нами выявлены достоверные корреляции между различными осложнениями беременности и некоторыми характеристиками БА у детей. Так, у больных I группы хроническая внутриутробная гипоксия плода (R_{tb}=-0,285; p=0,037) и перенесенные во время настоящей беременности ОРВИ (R_{tb}=-0,337; p = 0,0045) отрицательно коррелировали с $ОФВ_1$ у ребенка.

У матерей, дети которых больны БА, коморбидной с АР, гестоз второй половины беременности достоверно коррелировал с маркером эндотелиальной дисфункции (ЭТ-1) в сыворотке крови больных (R_S=0,646, p=0,017). В этой связи необходимо отметить, что перинатальная патология детерминирует формирование эндотелиальной дисфункции у больных БА [133, 178, 215].

У больных I группы выявлена ассоциация недоношенности с высоким уровнем ЭТ-1 (R_{tb} =0,518; p=0,011), а у больных II группы – ассоциация угрозы прерывания настоящей беременности с уровнем оксида азота (R_{tb}=0,464; p=0,029).

Исследованиями последних лет показана роль гестоза беременности в формировании эндотелиальной дисфункции матери и новорожденного [131, 224, 325]. Полученные нами данные свидетельствуют о вкладе гестоза второй половины настоящей беременности в процессы бронхолегочного ремоделирования у детей, больных БА, коморбидной с АР.

Дети I группы достоверно чаще (p=0,022) прикладывались к груди матери позднее 3-х суток после рождения и находились на искусственном вскармливание с рождения (p=0,032) по сравнению с больными II группы. Данные различия получены для детей с ранним дебютом БА в возрасте до 2-х лет. У больных с дебютом заболевания в возрасте старше 2-х лет сроки прикладывания к груди матери и вид вскармливания в возрасте до 6 месяцев жизни не влияли на формирование фенотипов БА.

У детей I группы дисбиоз кишечника выявлялся достоверно чаще при дебюте заболевания в возрасте до 6 лет, чем в возрасте 6–12 лет (25–60,98% и 12–42,86% соответственно, p=0,044) и его степень прямо коррелировала с поздним прикладыванием к груди матери (Rs=0,320; p=0,046) и обратно с ранним переводом на искусственное вскармливание (Rs=-0,440; p=0,034).

У детей II группы дисбиоз кишечника выявлялся чаще, чем у больных БА без АЗ (44–57,14% и 25–36,23% соответственно; p=0,009), причем частота его не зависела от возраста дебюта БА и не ассоциировалась с искусственным вскармливанием и сроками прикладывания к груди матери.

В раннем возрасте больные II группы почти в два раза чаще здоровых детей являлись частоболеющими (p=0,025) и чаще, чем дети I группы (p=0,036) они наблюдались у ЛОР-врача по поводу заболеваний верхних дыхательных путей и применяли антибактериальные препараты. Возможно, последнее свидетельствует о гиподиагностике проявлений АР у данных пациентов. Вместе с тем частые инфекционные заболевания ЛОР-органов могли способствовать формированию хронического воспаления дыхательных путей, а использование антибактериальных средств – формированию дисбиоза кишечника.

Характеризуя заболеваемость детскими инфекциями следует отметить, что дети контрольной группы болели ветряной оспой чаще – 29 (50%) детей, больных БА I – 23 (33,33%; p=0,043) и II – 23 (29,87%; p=0,014) групп. Среди детей больных

БА, коморбидной с АР и поздним дебютом заболевания было значительно меньше детей, переболевших ветряной оспой, чем в группе детей с дебютом заболевания в дошкольном возрасте (2–9,52% и 25–44,64% соответственно; р=0,022).

Известно, что ветряная оспа снижает уровень INF-γ в крови, что в свою очередь может способствовать более раннему дебюту БА у детей с наличием факторов риска по атопическим заболеваниям на фоне физиологически низкого сывороточного содержания INF-γ [45, 280].

У больных обеих групп наличие пухоперовых изделий в спальных комнатах в первые месяцы жизни коррелировало с ранним дебютом БА в возрасте до 2-х лет (R_{tb}=0,360; р=0,046 и R_{tb} =0,373; р= 0,040). Однако только у больных БА, коморбидной с АР, ранний контакт с бытовыми аллергенами значимо влиял на показатели $ОФВ_1$ (R_{tb}= -0,561; р=0,021) в последующем. Отмеченное выше, возможно, является свидетельством зависимости снижения $ОФВ_1$ от длительности персистенции аллергического воспаления у данной группы больных.

Практически у всех детей (93,95%) II группы выявлена наследственная отягощенность по атопическим заболеваниям, что наблюдалось достоверно чаще, чем у детей I группы (78,26%, р<0,05). У каждого пятого ребенка I группы не установлено отягощенности по аллергическим заболеваниям. Атопическая наследственная отягощенность по материнской линии определялась существенно чаще у больных обеих групп, что не противоречит известным литературным данным [17, 202].

Больные БА, коморбидной с АР, имели достоверно больше родственников первой степени родства, страдающих атопическими заболеваниями, чем больные БА I группы, и в 4 раза чаще – указания на атопическую наследственность со стороны обоих родителей (р<0,001).

У больных обеих групп атопическая наследственность по отцовской линии определяла ранний возраст (0–2 года) дебюта заболевания. У детей, больных БА, коморбидной с АР, поздний дебют (в возрасте 6–12 лет) ассоциировался с наследственной отягощенностью по материнской линии.

Поскольку сравниваемые группы больных не имели достоверных различий изучаемых факторов внешней среды, можно заключить, что клинический фенотип атопического заболевания в большей мере зависит от наследственного фактора и в меньшей мере от факторов внешней среды. Вместе с тем у родственников первой степени родства, имеющих общую среду обитания, уровень влияния средовых факторов более значим при формировании мультифакториального (атопического) заболевания [202]. По нашим данным, коморбидность БА с АР определяется более высоким порогом накопления генетических влияний и сочетанием наследственной отягощенности по БА и АР.

У детей I группы тяжесть обострения БА обратно коррелировала с возрастом (Rs=-0,408, p=0,041), а у детей II группы – со стажем болезни (Rs=-0,501, p=0,038), т.е. имела большую зависимость от выраженности аллергического воспаления. У больных в возрасте старше 6 лет ассоциация БА с АР способствовала достоверному увеличению среднетяжелых обострений по сравнению с их числом в дошкольном возрасте (83,33%; p=0,028) и уменьшению числа легких обострений по сравнению с таковыми в раннем (p=0,028) и дошкольном (p=0,04) возрасте, что, возможно, обусловлено и процессами ремоделирования дыхательных путей в результате длительного персистирующего аллергического воспаления.

В большинстве случаев (67,53%) у детей II группы приступы удушья купировались однократным или повторным использованием ингаляционного бронхолитика. У них чаще отмечалось спонтанное исчезновение симптомов в сравнении с детьми I группы (p=0,048).

Вместе с тем проявления неспецифической бронхиальной гиперреактивности с развитием приступов удушья на фоне физической нагрузки также достоверно чаще встречались у детей II группы и являлись маркером высокого риска развития БА, коморбидной с АР (p=0,032; OR=1,58; CI 95% 0,98–2,55).

Что может быть объяснением и большего числа больных II группы, использующих β-2 агонисты короткого действия. Изменения погодных условий являются общепризнанным триггером обострения БА [32, 61]. У детей II группы приступы удушья провоцировались данным триггером достоверно чаще (p=0,018), чем у детей I группы.

Почти все родители в качестве триггера приступа удушья отмечали контакт детей II группы с причинно-значимыми аллергенами. У данных больных бытовые (p=0,044) и эпидермальные (p=0,019) аллергены вызывали приступы удушья достоверно чаще, чем у больных I группы, что свидетельствует как об атопическом характере бронхиального воспаления, так и о большей его выраженности.

У детей I группы острые респираторные инфекции достоверно чаще вызывали обострение болезни в дошкольном, чем в школьном возрасте (p=0,016). У больных БА, коморбидной с АР, ОРВИ провоцировали приступ удушья в любом возрасте чаще, чем у больных I группы (p<0,001).

У детей обеих групп сывороточное содержание общего IgE ожидаемо зависело от возраста больных.

Спектр сенсиблизации несколько отличался у детей основных групп. Так, среди пациентов II группы преобладала бытовая (70–90,91%), пищевая (44–57,14%), пыльцевая (37–48,05%) сенсибилизации над эпидермальной (22–28,57%) и микогенной (17–22,08%). У детей I группы сенсибилизация к грибам и пыльце обнаруживалась достоверно реже, чем у больных II группы (p<0,01). У большинства обследуемых обеих групп выявлялась поливалентная сенсибилизация (57–82,61% и 58–75,32%). В отличие от больных I группы уже в дошкольном возрасте среди детей, больных БА, коморбидной с АР, устанавливалась сенсибилизация к пыльцевым аллергенам (3–50%) и аллергенам грибов (1–16,67%). Микогенная сенсибилизация в возрасте 6–12 лет выявлялась в 3 раза чаще (p=0,340) у больных БА с АР. Нами показано, что широта спектра сенсибилизации коррелировала с тяжестью заболевания (Rs=0,324; p=0,042) и недоношенностью (Rs=0, 410; p=0, 004) у больных I группы, что указывает на важную роль в развитии ранней сенсибилизации к различным экзогенным аллергенам факторов, приводящих к преждевременным родам.

У детей атопической БА I и II групп частота встречаемости фенотипических маркеров СТД различалась: главные фенотипические маркеры СТД готическое небо (p=0,005) и деформация грудной клетки (p=0,0003) – достоверно чаще встречались у детей II группы, а гипермобильность суставов (p=0,011) – у детей I группы. По частоте большинства второстепенных фенотипических маркеров СТД анализируемые группы больных БА не имели статистически значимых различий. Однако у больных БА, коморбидной с АР, чаще встречалась астеническая конституция (p=0,001), сочетающаяся с более узкими дыхательными путями и деформацией грудной клетки (p<0,001).

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют об особенностях клинической картины атопической БА без сопутствующих АЗ в детском возрасте. Для данного фенотипа характерно преобладание мальчиков среди больных в возрасте до 6 лет. У большинства матерей больных детей I группы беременность протекала с осложнениями (гестоз первой половины беременности, многоводие, ХФПН). Неблагополучие перинатального периода, а также недоношенность, СДР, низкая масса тела при рождение оказывали отрицательное влияние на функцию внешнего дыхания детей, заболевших впоследствии БА. У преждевременно рожденных детей предпосылками развития обструктивного синдрома могут быть: морфологическая и функциональная незрелость легких и центральных механизмов ее регуляции; медленное понижение резистентности легочных сосудов и давления в легочной артерии, зависящие от степени недоношенности. Известно, что транзиторная неонатальная легочная гипертензия различной степени выраженности наблюдается почти у всех недоношенных детей, перенесших неонатальную гипоксию и респираторный дистресс – синдром [237].

Согласно полученным нами данным у детей I группы перинатальное неблагополучие имеет большее значение в формировании атопического фенотипа БА, чем у больных II группы.

Для фенотипа атопической БА, коморбидной с АР, характерны преобладание мальчиков во всех возрастных группах и ассоциация с гестозом второй половины беременности у их матерей. У больных II группы значимо чаще выявляется наследственная отягощенность по атопическим заболеваниям по линии обоих родителей (p=0,028), а также по аллергическому риниту (p=0,004) и поллинозу (p=0,017).

У больных БА, коморбидной с АР, обнаружена высокая метеозависимость симптомов и связь их с физической нагрузкой. Для детей данной группы более характерны клинически значимая сенсибилизация к эпидермальным и бытовым аллергенам, чем для детей I группы, и ранняя микогенная сенсибилизация.

На сроки дебюта заболевания оказывали влияние антенатальная патология (гестоз второй половины беременности) и перенесенные в раннем возрасте заболевания ЛОР-органов и ветряная оспа.

Сравнение скоростных показателей спирографии у детей основных групп выявило статистически значимые различия ЖЕЛ (1,19±0,30 л и 1,44±0,39 л соответственно; p=0,049), что может быть следствием не только увеличенного бронхиального сопротивления, но и сниженной растяжимости и эластичности легочной ткани, т.е. уменьшенной способности легких расширяться во время вдоха. У больных обеих групп средние показатели ФЖЕЛ составляют более 80% от ЖЕЛ. У больных I группы средний показатель ЖЕЛ оказался достоверно ниже, а индекс Тиффно (79,18±9,06% и 80,70±7,20%) не отличался значительно от показателей детей II группы. Последнее обусловлено пропорциональным снижением $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ, что дает основание полагать наличие у больных нарушения функции дыхания по смешанному типу. У больных I группы существенный вклад в нарушение функции внешнего дыхания вносит перинатальная патология, приводящая к бронхиальному премоделированию.

Подтверждением вышесказанному могут быть полученные корреляции $ОФВ_1$ с длительностью грудного вскармливания (Rs =0,307; p=0,027), ХВУГ плода (Rs =-0,285; p=0,037), внутриутробной пневмонией (Rs =-0,376, p=0,004) и СДР (Rs =-0,312, p=0,020). По мнению Prescott S. (2006), раннее повреждение дыхательных путей необратимо, и на первом году жизни показатели функции легких определяют их последующие характеристики. A.Custovic полагает, что «многое, что мы называем ремоделированием, было предопределено при рождении детей, имеющих персистирующие проявления бронхоспазма. Это состояние следует называть премоделированием» [541].

У больных II группы индекс Тиффно составлял 80,70±7,20 за счет более выраженного снижения $ОФВ_1$, чем ФЖЕЛ, что более характерно для бронхообструктивного синдрома. Во II группе больных сохранялись физиологические зависимости ЖЕЛ от возраста (Rp=0,513; p=0,000) и роста (Rp=0,472; p=0,002). Однако $ОФВ_1$ обратно коррелировал с длительностью заболевания (Rs =-0,477; p=0,001), что объясняется наличием и влиянием персистирующего воспаления на функцию внешнего дыхания. У больных II группы нами получены более значимые обратные корреляции ЖЕЛ (R_{tb} =-0,431; p=0,037), ФЖЕЛ (R_{tb} =-0,470; p=0,037) и $ОФВ_1$ (R_{tb} =-0,422; p=0,037) с наследственной отягощенностью по аллергическим заболеваниям по отцовской линии, чем у детей I группы. Также выявлена прямая зависимость индекса Тиффно от наличия наследственной отягощенности аллергическими заболеваниями по материнской линии в семье (Rs=0,431; p=0,036).

На фоне дисплазии соединительной ткани с нарушениями эластической тяги легких за счет диспропорции эластиновых и коллагеновых волокон внутриутробное поражение бронхолегочной системы, по нашемй мнению, приводит к нарушениям функции внешнего дыхания в последющей жизни у больных I группы, вызывая премоделирование дыхательных путей.

У детей I группы СДР обнаруживался чаще, чем у больных II и являлся фактором риска развития БА без сопутствующих АЗ (p=0,022; OR=1,59; CI 95% =1,02–2,48).

На наш взгляд, в силу адекватной физической нагрузки естественное вскармливание, является фактором, тренирующим дыхательную систему новорожденного, что в дальнейшем на фоне персистирующего аллергического воспаления, проявляется более высокими показателями функции внешнего дыхания по сравнению с детьми, находящимися на исскуственном вскармливании с рождения. Удетей II группы функция внешнего дыхания находится в меньшей зависимости от патологических факторов перинатального периода. Ее нарушение в большей степени обусловлено наследственной отягощенностью по аллергическим заболеваниям, длительностью и выраженностью персистирующего аллергического воспаления.

У больных обеих групп нами исследованы функциональные и структурные маркеры эндотелиальной дисфункции с целью хаарктеристики аллергического воспаления.

Согласно полученным данным уровни функциональных эндотелиальных маркеров были достоверно выше у детей основных групп в сравнении со здоровыми. У больных детей содержание эндогенного оксида азота в сыворотке крови более чем в 2,5 и 3 раза превышало средние показатели здоровых и было достоверно выше у детей II группы, чем у детей I (p<0,001). В обеих группах больных концентрация NO зависела от тяжести заболевания. Однако полученные нами данные отчасти противоречат результатам ранее выполненных исследований, в которых не установлено связи между тяжестью БА и интенсивностью воспаления [400].

У больных I и II групп уровень NO положительно коррелировал с тяжестью заболевания как до терапии ИГКС (Rs=0,700; p<0,001 и Rs=0,680; p=0,001 соответственно), так и после (Rs=0,500; p=0,014 и Rs=0,530; p=0,008 соответственно), что характеризует оксид азота как информативный маркер активности атопического воспаления при БА. и соответствует данным о роли метаболитов оксида азота в формировании ремоделировании бронхиальной стенки [44, 296, 312, 340, 401].

У детей основных групп нами установлена обратная корреляция уровня NO с ЖЕЛ (R_P =-0,482; p=0,019 и R_P =-0,546; p=0,008 соответственно) и ФЖЕЛ (R_P =-0,457; p=0,028 и R_P=-0,475; p=0,024 соответственно), указывающая на связь нарушений функции внешнего дыхания с наличием аллергического воспаления у больных БА.

У детей I группы корреляционным анализом установлена ассоциация уровня NO с различными патологическими состояниями перинатального периода: с угрозой прерывания беременности, от которой родился ребенок (R_{tb} =0,464; p=0,029); с внутриутробной пневмонией (R_{tb} =0,540; p=0,007), с СДР (R_{tb} =0,449; p=0,031) и использованием в период новорожденности антибактериальных средств (R_{tb} =0,427; p=0,046).

Необходимо отметить, что среди регуляторных сигнальных молекул, выработка которых инициируется сигналом об угрозе гипоксии, особое значение имеют факторы роста (эритропоэтин, фактор роста сосудистого эндотелия, трансформирующий фактор роста бета), эндотелины, нейрональная синтаза NO и другие [378]. Эндотелиальная дисфункция у новорожденных сопровождается многократным уменьшением активности эндотелиальной синтазы NO. В период постнатальной адаптации ребенка снижение активности синтазы NO сопряжено с риском искаженного восприятия сигнала о степени выраженности и темпах нарастания гипоксии, что, возможно, является причиной изменения темпов продукции NO при различных патологических состояниях в последующие возрастные периоды [133].

Приведенные корреляции позволяют, кроме того, высказать предположение об определенном вкладе в формирование воспаления в легочной ткани и активацию эндотелия у больных БА без сопутствующих АЗ инфекционных факторов и гипоксии еще во внутриутробном периоде. Именно они, возможно, способствовуют раннему дебюту заболевания у большинства больных (76,81%) при наличии сенсибилизации к различным аллергенам.

Интересно отметить, что у больных II группы напротив выявлены корреляции уровня NO с наследственной отягощенностью по аллергическим заболеваниям по линии отца (R_{tb} =0,434; p=0,050) и по аллергическому риниту (R_{tb}=0,610; p=0,025). Кроме того у детей II группы уровень оксида азота коррелировал с заболеваниями ЛОР-органов у ребенка в анамнезе (R_P=0,546; p=0,019), частыми вирусными инфекциям (R_{tb} =0,517; p=0,027) в раннем возрасте, с искривлением носовой перегородки (R_{tb} =0,391; p=0,050). Вместе с тем у больных II группы хроническая фетоплацентарная недостаточностью, осложнившая течение настоящей беременности у 22 (28,57%) матерей так же прямо коррелировала с уровнем NO (R_{tb} =0,453; p=0,047).

У больных основных групп избыточную продукцию NO определяют, вероятно, разные патофизиологические механизмы, но отличия между группами по данному маркеру демонстрируют большую выраженность аллергического воспаления у больных БА, коморбидной с АР (p<0,001). Известно, что носовая полость является источником энзиматического синтеза NO, регулируемого при воспаление NOS_2. На наш взгляд, закономерна зависимость степени атопического воспаления от состояния полости носа при БА, особенно в сочетании с АР [70, 171, 298].

У больных БА обеих групп концентрация ЭТ-1 превышала показатели здоровых детей более чем в три раза (p<0,001), характеризуя не только активность бронхиального воспаления, но и связь с наличием бронхообструктивного синдрома. У больных II группы уровень ЭТ-1 в сыворотке крови был несколько ниже показателей у детей I группы (p>0,05).

Уровень изучаемого пептида прямо коррелировал с тяжестью заболевания у больных БА (Rs=0,661; p=0,002 и Rs=0,614; p=0,026 соответственно). Методом линейной регрессии установлены высокие коэффициенты прямой корреляции уровня ЭТ-1 у больных I группы с показателями специфических IgE-антител в сыворотке крови к бытовым аллергенам (R_P=0,850, p=0,002), уровнем IL-10 (R_P=0,475, p=0,039) и эозинофилией (R_P =0,575, p=0,019).

Известна вовлеченность ЭТ-1 в стероидогенез. В настоящем исследовании это подтверждалось отрицательными корреляциями уровня данного пептида с уровнем тестостерона в сыворотке крови (R_P =-0,734, p=0,010) и положительные – с женским полом (R_{tb}=0,622, p=0,004).

У больных II группы уровень ЭТ-1 зависел от возраста и стажа заболевания (Rs=0,681, p=0,007) и прямо коррелировал с гестозом второй половины настоящей беременности (R_{tb}=0,646, p=0,017). В то же время у больных I группы выявлена корреляция ЭТ-1 с недоношенностью (R_{tb} =0,518, p=0,011), указывая на врожденный характер БГР у детей данной группы. По данным Tekin N. et al. (2007), у недоношенных и детей с перинатальной гипоксией увеличенная выработка эндотелиальными клетками церебрального эндотелия эндотелина и чрезмерное содержание его в крови создает предпосылки для развития стойкого спазма гладкомышечных элементов легочных артериол [529].

Больные II группы отличались от больных I группы сильными корреляциями ЭТ-1 с уровнем TGF-β1 (R_p=0,841, p=0,036) и средними-с гиперреактивностью дыхательных путей на физическую нагрузку (R_{tb}=0,571; p=0,042). Доказано, что при БА гиперпродукция эндотелинов стимулирует пролиферацию фибробластов. Превращению фибробластов в миофибробласты способствует TGF-β1 и другие факторы роста соединительной ткани, что является обязательным компонентом процессов ремоделирования дыхательных путей [300, 376, 382, 422]. Кроме того, TGF-β1 индуцирует экспрессию ЭТ-1 эндотелиальными клетками [569]. Согласно данным современных исследований БГР – достоверный фактор риска необратимого снижения функции легких при БА [481].

Выявленные нами взаимосвязи свидетельствуют о роли повышенной продукции ЭТ-1 в формировании БГР и ремоделировании дыхательных путей у больных БА, коморбидной с АР. У больных обеих групп патология перинатального периода, приводящая к гипоксии плода и избыточной продукции ЭТ-1 в период новорожденности, также играет важную роль в формирование БГР.

У больных БА показатели структурного состояния эндотелия статистически значимо превышали показатели здоровых детей. Период обострения БА любой степени тяжести ассоциировался с нарастанием эндотелиемии у больных I (R_{tb}=0,470, p=0,017) и II (R_{tb}=0,645, p=0,002) групп, причем более высоким у последних. В этот период у детей I группы уровень ЦЭК ассоциировался с частотой ночных приступов удушья (Rs=0,489; p=0,013). У детей II группы обратная ассоциация уровень ЦЭК с $ОФВ_1$ (R_S=-0, 547, p=0,005) указывает на выраженное снижение способности эндотелиальных клеток к репарации.

При этом у больных II группы выявлена прямая зависимость эндотелиемии от возраста постановки диагноза (R_S=0,662, p=0,001) и стажа заболевания (R_S=0,409, p=0,042), т. е. выраженность структурных изменений эндотелия определялась длительностью персистирующего аллергического воспаления.

У больных БА уровень эндотелиальных клеток, ассоциированных в конгломераты, зависел от выраженности аллергического воспаления и коррелировал с уровнем NO в сыворотке крови (I группа: R_P=0,651; p=0,041; II группа: R_P=0,709; p= 0,007), а также с $ОФВ_1$ у детей с БА без АЗ (R_P=-0,467; p= 0,024).

У детей I группы нами установлена сильная корреляция количества конгломератов эндотелиоцитов с такими проявлениями СТД, как количество дополнительных хорд левого желудочка (R_S =0,730; p< 0,001), а у детей II группы – со сколиозом (R_{tb}=0,660; p=0,004), что характеризует наличие взаимозависимости структурного состояния эндотелия и соединительнотканной дисплазии.

Выявленные изменения эндотелия свидетельствуют о наличии ЭД у детей, больных БА. Степень выраженности дисфункции эндотелия, определяющая активность аллергического воспалительного процесса в бронхах, была более значимой у больных БА, коморбидной с АР.

С учетом полученных нами данных необходимо признать, что у больных I группы формирование ЭД находилось в прямой и выраженной зависимости от патологического течения перинатального периода, в том числе и наслоений инфекционного характера (внутриутробная пневмония плода, СДР, антибактериальная терапия в период новорожденности). У больных II группы выраженность ЭД определялась в большей мере наследственной отягощенностью по атопическим заболеваниям (по АР) и длительностью персистирующего аллергического воспаления (стаж заболевания БА). Проявления соединительнотканной дисплазии играют значимую роль в формирование ЭД у больных обеих групп.

Выполненный нами анализ продемонстрировал значение ЭД в формировании клинической картины БА. У детей I группы количество ЦЭК ассоциировалось с частотой ночных приступов удушья (R_S =0,489; p=0,013), а у детей II группы – с показателями $ОФВ_1$ (R_S =-0,547; =0,005). Кроме того, у больных II группы установлены корреляции ЭТ-1 с гиперреактивностью дыхательных путей на физическую нагрузку (R_{tb} =0,571; p=0,042).

Признаки ЭД у детей с различными фенотипами атопической БА заставляют согласиться с выводами ранее выполненных исследований об «универсальном характере воспалительного процесса в легких при различных клинических формах БА» [61].

Многочисленными исследованиями последних лет показана связь развития воспаления и его хронизации при аллергических заболеваниях с дисбалансом между про- и противовоспалительными цитокинами. Характер нарушения цитокиновой регуляции может являться отличительным признаком определенного заболевания и его фенотипических проявлений [111, 125, 360].

У больных I ($p<0,001$) и II ($p=0,031$) групп сывороточное содержание IL-4 было достоверно выше показателей у детей контрольной группы, что соответствует многочисленным литературным данным о роли Th-2 типа иммунного ответа и IL-4 в развитии аллергического воспаления [58, 354, 600]. У больных II группы высокая функциональная активность Th-2 типа иммунного ответа характеризовалась более высокими показателями уровня IL-4 ($p=0,049$), чем у больных I группы.

Показано, что у детей I группы сывороточное содержание IL-4 прямо коррелировало с наследственной отягощенностью по острым аллергическим реакциям в семье (R_{tb}=0,430; р=0,031), а во II группе – с наследственной отягощенностью по БА по материнской линии (R_{tb} =0,460; р=0,005).

У детей I группы сывороточное содержание IL-4 положительно коррелировало с искусственным вскармливанием в возрасте до 6 месяцев (R_{tb} =0,579; р=0,004) и отрицательно со сроками первого прикладывания к груди матери (R_{tb} =-0,491; р=0,017), что может, характеризовать связь его уровня с ранней сенсибилизацией к пищевым аллергенам. Выявленные нами высокие отрицательные корреляции концентрации IL-4 с многоводием во время беременности (R_{tb} =-0,508; р=0,001), перенесенной ребенком внутриутробной пневмонией (R_{tb} =-0,503; р=0,001), частыми респираторными заболеваниями в раннем возрасте (R_S =-0,366; р=0,016) могут быть подтверждением мнения большинства исследователей о том, что в период раннего возраста, а, возможно, и во внутриутробный период контакт с инфекционными агентами уменьшает вероятность развития аллергических заболеваний и астмы в последущем [190, 459, 574].

У детей I группы концентрация IL-4 и показатели функции внешнего дыхания имели положительные корреляции: с ОФВ$_1$ (R_P=0,339; р=0,040) и ФЖЕЛ (R_P=0,414, р=0,010), что отчасти противоречит литературным данным. На наш взгляд, подобное может быть проявлением противовоспалительной активности пептида. Так, по данным Grunig G. (1998), у дефицитных по гену ИЛ-13 мышей развитие экспериментальной астмы не приводило к формированию гиперреактивности бронхов и развитию фиброза на фоне высоких концентраций IL-4. Наличие положительной корреляции уровня IL-4 с показателями функции внешнего дыхания, возможно, обусловлено важной ролью цитокина в инициации иммунного ответа, но не в развитии тяжелых симптомов БА, обусловленных, по-видимому, уровнем сывороточного ИЛ-13 или другими механизмами [271, 367, 483].

Нами убедительно показано, что синтез IL-4 максимально выражен на бытовые аллергены. Так, у больных II группы определены высокие корреляции между показателями изучаемого цитокина и уровнем специфических IgE-антител к бытовым аллергенам (R_P =0,866; p=0,05). Также уровень IL-4 в сыворотке крови ассоциировался с наличием АР (R_{tb} =0,628; p=0,021) и сенсибилизацией к аллергенам перхоти животных (R_{tb} =0,678; p=0,015).

Более того, у детей I и II групп концентрация IL-4 в сыворотке крови имела возрастные отличия, аналогичные таковым у детей группы контроля.

В дошкольном возрасте средние показатели уровня IL-4 были наименьшими среди больных, но они в два раза превышали соответствующие показатели здоровых детей данного возраста (p=0,044). Максимальные значения цитокина установлены у детей старшей возрастной группы – 3,80±0,46 pg/ml (контрольная группа – 1,99±0,45 pg/ml, p=0,024). Во всех возрастных группах показатели IL-4 были выше показателей детей контрольной группы аналогичного возраста: в возрасте 6–12 лет – в 1,2 раза, в возрасте старше 12 лет – в 2 раза.

В литературе имеются сведения о возрастной активации синтеза IL-4 в крови детей с наследственной отягощенностью по аллергическим заболеваниям [541].

У детей II группы в анализируемые возрастные периоды уровень IL-4 также достоверно превышал показатели детей контрольной группы. Так, в возрасте до 5-ти лет – в 2 раза, в возрасте 6–12-и лет – в 1,5 раза, в возрасте старше 12 лет – в 2,3 раза. Следует подчеркнуть, что у них в возрасте 6–12 лет (p=0,047) и в возрасте старше 12 лет (p=0,041)уровень IL-4 превышал изучаемый показатель детей I группы.

Большинством исследователей выявлено снижение концентрации цитокина INF-γ у больных атопическими заболеваниями. Однако имеются данные, свидетельствующие о повышении уровня INF-γ у больных атопической БА по мере увеличения стажа заболевания [125].

При анализе содержания цитокина INF-γ в сыворотке крови у больных I и II групп нами установлены достоверно более низкие его уровни по сравнению со значениями здоровых детей и достоверные отличия их между изучаемыми группами больных ($p<0,05$).

Сыворотчный уровень INF-γ был ниже у здоровых детей со сниженной антигенной нагрузкой в период новорожденности и имел отрицательную корреляцию с гигиеническими характеристиками жилища ребенка (R_{tb}=-0,620; p=0,008).

У больных БА I группы в анализируемые возрастные периоды средний уровень INF-γ был достоверно ниже средних показателей детей контрольной группы соответствующего возраста ($p<0,05$). Низкие концентрации INF-γ по сравнению с контролем были и у больных II группы в возрасте до 5 лет **(**p=0,018) и в возрасте 6–12 лет (p=0,041). В возрасте старше 12 лет у детей II группы показатели INF-γ (25,18±4,35 pg/ml) не отличались значимо от показателей контрольной группы ($p>0,05$), что отражало тенденцию к изменению направленности иммунного ответа у больных БА, коморбидной с АР.

Полученные нами результаты соответствуют литературным данным о повышении уровня INF-γ у больных атопической БА с увеличением стажа заболевания, но могут быть и проявлением физиологической возрастной динамики уровня цитокина в сыворотке крови [125].

У больных I группы уровень INF-γ имел отрицательную корреляцию с характеристиками жилища ребенка в период новорожденности (R_{tb} =-0,772; p=0,027), т.е. был ниже при сниженной антигенной нагрузке и соответствовал значениям детей контрольной группы. В данной группе получены ассоциации уровня цитокина с хронической фетоплацентарной недостаточностью, осложнившей настоящую беременность (R_{tb} =-0,467; p=0,025), что возможно является результатом повышенного поступления аллергенов при нарушении функции фетоплацентарного барьера, и с антибактериальной терапией, проведенной ребенку в родильном доме (R_{tb} =0,517; p=0,016).

Следует отметить, что у детей I группы сывороточное содержание INF-γ зависело от отягощенной по материнской линии атопической наследственности (R_{tb} =-0,674; p=0,003). У больных II группы атопическая наследственная отягощенность по материнской линии (R_{tb} =-0,866; p=0,002) и поллинозу среди родственников первой степени родства (R_{tb} =-0,598; p=0,010) также ассоциировалась с низким сывороточным содержанием INF-γ.

У больных БА концентрация INF-γ коррелировала со структурными изменениями эндотелия, маркером которых является ЦЭК (I группа: R_p = 0,682; p=0,020; II группа: R_p= 0,749; p=0,000). Нами получены высокие обратные корреляции сывороточного содержания INF-γ с такими клиническими проявлениями БА, как БГР (Rs =-0,821; p=0,007) у больных II группы.

Соотношение INF-γ/IL-4 признается важным коэффициентом, характеризующим процессы иммунной регуляции. Исследованиями L. Filonzie (2004) показано, что значительное снижение отношения INF-γ /IL-4 наблюдается при преобладании Th-2 типа иммунного ответа у больных атопическими заболеваниями. Подобное наблюдалось у больных обследуемых нами контингентов.

Так, у здоровых детей средние показатели коэффициента составили 17,30±1,2, у больных I группы – 10,12±0,8, у больных II группы – 5,5±0,9. Полученные данные свидетельствуют о более выраженном Th-2 типе иммунного ответа у больных II группы в сравнении с I группой (p<0,01). У больных детей значения коэффициента определялись как низкими уровнями INF-γ в сыворотке крови,так и повышением уровня IL-4.

По нашему мнению, у больных II группы очевидно участие INF-γ в персистенции аллергического воспаления на фоне сформировавшегося воспалительного процесса, что соответствует полученным данным об обратной корреляции цитокина с клинико-функциональными проявлениями заболевания: $ОФВ_1$/ЖЕЛ (R_p =0,675; p=0,002), метеозависимостью симптомов (R_{tb} =-0,850; p=0,008). Ряд литературных источников, указывает на участие в поддержании развившегося аллергического воспаления цитокинов Th-1 иммунного ответа, в частности INF-γ [125, 427, 468].

Таким образом, у больных БА детей преобладание Th-2 типа иммунного ответа определялось низкими показателями INF-γ (в возрасте до 6 лет). Низкий сывороточный уровень цитокина у больных БА нельзя объяснить только физиологическими возрастными характеристиками, учитывая более высокие его показатели у детей контрольной группы аналогичного возраста. Нами установлено, что низкому уровню INF-γ способствуют наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям у больных основных групп и патологическое течение перинатального периода (в большей мере у детей I группы). Персистенция аллергического воспаления у матери может служить причиной низкой продукции INF-γ и более высокой TGF-β1 у новорожденных с наследственной атопией. Неонатальная поляризация иммунного ответа по Th-2 типу с подавлением Th-1 ответа приводит к развитию атопических заболеваний у ребенка в постнатальном периоде с неадекватностью INF-γ-ответа, что полностью подтверждается и нашими исследованиями [404, 553, 555, 594]. У больных БА, коморбидной с АР, выраженное преобладание Th-2 типа иммунного ответа характеризуется низкими показателями индекса INF-γ/IL-4. Однако при данном фенотипе БА уровень INF-γ ассоциируется с выраженностью бронхиальной обструкции.

Исследованиями последних лет показано снижение сывороточного уровня IL-10 у больных аллергическими заболеваниями [96, 480]. Нами установлено, что у больных I и II групп сывороточное содержание IL-10 было достоверно ниже его концентрации у здоровых детей ($p<0,05$).

Сывороточный уровень IL-10 обратно коррелировал со стажем заболевания у больных обеих групп (соответственно R_P=-0,476; p=0,013 и R_P =-0,495; p=0,048), пывышался в период обострения заболевания (R_{tb}=0,699; p=0,002) у больных II группы и обратно коррелировал у них с тяжестью приступа удушья (R_S=-0,405; p=0,05).

Больные I группы, находившиеся на искуственном вскармливании с рождения (R_{tb}=-0,385; p=0,05) и имевшие дисбиоз кишечника в раннем возрасте,

(R_{tb}=-0,379; p=0,05), характеризовались меньшими уровнями сывороточного IL-10. Нами также выявлена зависимость уровня Ц у больных I группы с длиной тела ребенка при рождении (R_P = 0,466; p=0,021). Известно, что у мышей, искусственно лишенных гена IL-10, наблюдались задержка роста и выраженные симптомы хронического энтероколита [474].

У больных БА, ассоциированной с АР, уровень IL-10 имел прямую корреляцию с уровнем цитокинов INF-γ (R_P =0,90, p=0,037) и TGF-β1 (R_P =0,534, p=0,013). В этой связи интересно отметить, что IL-10 усиливает развитие Th-2 клеток путем ингибирования продукции INF-γ Т-лимфоцитами. Однако при длительной активации CD4+ Т-лимфоцитов в культуре в присутствии IL-10 они дифференцируются в фенотип Т-регуляторных клеток, цитокиновый профиль которых изменяется на IL-10+, INF-γ+ и высокую экспрессию TGF-β1 [478]. Именно описанные изменения, вероятно, характеризуют цитокиновый профиль больных II группы. У детей основных групп низкая продукция IL-10 по сравнению с контролем может быть фактором, способствующим постепенной трансформации воспалительного процесса в бронхиальное ремоделирование, причем уже в раннем возрасте.

В настоящем исследовании у больных I группы средний сывороточный уровень TGF-β1 не имел статистически значимых отличий от показателей группы контроля (p>0,05). Однако у больных II группы среднее содержание цитокина было достоверно выше уровня контрольной (p=0,049) и I групп (p=0,015), что является достаточно четким маркером происходящего процесса бронхиального ремоделирования. Известно, что стимуляция репаративных процессов осуществляется цитокином TGF-β1 путем активации фибробластов и депозиции коллагеновых волокон в собственной пластинке слизистой оболочки бронхов [86]. У больных БА нами получены прямые корреляции сывороточного уровня TGF-β1 с фенотипическими маркерами ДСТ: у детей I группы – с наличием ПМК (R_{tb} =0,577; p=0,039); у детей II группы – с общим количеством стигм дисэмбриогенеза **(**R_{tb} =0,720; p=0,027) и степенью гипермобильности суставов (R_P =0,866, p=0,003). На наш взгляд, установленные ассоциации могут свидетельствовать о значении ДСТ в процессах ремоделирования дыхательных путей при персистирующем аллергическом воспалении. Вкладом инфекционного компонента в данные процессы, можно объяснить присутствие прямых корреляций TGF-β1 с ВУИ (R_{tb}=0,720; p=0,027) у больных II группы.

Таким образом, иммунорегуляторные цитокины вносят весомый, если не определяющий вклад в персистенцию аллергического воспаления и его профиброзную направленность у детей, больных БА, обеих групп, но в большей мере – у больных II группы. Уровень экспрессии цитокинов находится в значимой зависимости от патологического течения перинатального периода у детей I группы, от наследственной отягощенности по аллергическим заболеваниям – у детей II группы. У больных основных групп нами установлена взаимозависимость сывороточных уровней иммунорегуляторных цитокинов и достоверное влияние последних на выраженность некоторых клинических проявлений БА.

Идентификация полиморфных вариантов генов цитокинов, изменяющих их экспрессию и участвующих в развитии астмы, имеет важное прогностическое значение и способствует улучшению индивидуальной профилактики и разработки новых персонализированных подходов к терапии заболевания [53].

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса *-590C>T* гена *IL4* в исследуемой выборке показал наличие статистически значимых различий между общей выборкой детей, больных БА, и контрольной группой.

Нами установлено, что аллель *IL4*T* (χ^2=4,16;12, p=0,041) полиморфного локуса *-590C>T* гена *IL4* является маркером повышенного риска развития БА в детском возрасте (OR=1,14; CI 95% 1,01–1,28).

Выявленные различия в распределении генотипов в группах здоровых и детей, больных БА, свидетельствуют об ассоциации полиморфного варианта *-590C>T* гена *IL4* с атопической БА среди детей в Республики Башкортостан, что ткже показано и в исследовании Карунас А.С., Рамазановой Н.Н. [124, 243].

У больных БА коморбидной с АР, и БА без сопутствующих АЗ также были выявлены статистически значимые различия в распределении частот аллелей и генотипов полиморфного локуса *-590C>T* гена *IL4*. Аллель IL4*T статистически значимо чаще встречался у больных БА I группы (49,28%), чем у детей группы контроля (34,48%; p=0,017, OR=1,31; CI 95% 1,05–1,64). Напротив, у детей I группы аллель IL4*C встречался достоверно реже, чем у здоровых детей (p=0,017, OR=0,54; CI 95% 0,33–0,90), как и генотип IL4*C/*C (23,19%) у детей контрольной группы – (41,38%; p=0,028; OR=0,43; CI 95% 0,19–0,92).

Выявленные различия в распределении частот генотипов свидетельствуют об ассоциации полиморфного локуса *-590C>T* гена *IL4* с атопической БА без сопутствующих АЗ. Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса – *590C>T* гена *IL4* у больных основных групп не выявил статистически значимых различий между ними.

Однако у больных БА без АЗ доля лиц с генотипом IL4*T/*T почти в 2 раза превышала долю лиц с аналогичным генотипом у детей II группы (соответственно 21,74% и 10,34%; p=0,081), что с большой вероятностью свидетельствует об имеющейся тенденции к ассоциации полиморфизма -*590C>T* гена *IL4* с атопической БА без сопутствующих АЗ.

В ранее выполненных исследованиях продемонстрирована связь предрасположенности к БА с полиморфизмом генов регуляторных цитокинов *IL10* и *TGF-B1*[468].

В исследуемых выборках больных БА и здоровых детей сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса *-627C>A* гена *IL10* показал, что для аллеля IL10*C, аллеля IL10*A, гомозигот IL10 *C/*C и гетерозигот IL10*C/*A они практически одинаковы. У детей общей выборки БА и у здоровых детей аллель IL10*C и генотип IL10*C/*C встречались чаще, чем аллель *IL10*A* и генотип *IL10*A/*C*. В общей выборке больных БА доля детей с генотипом *IL10*A/*A* была в два раза больше, чем в группе здоровых детей (соответственно: 7,69 и 3,44%; р=0,070), свидетельствуя об имеющейся тенденции к ассоциации полиморфизма *-627C>A* гена *IL10* с атопической БА в детском возрасте.

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса -627C>A гена *IL10* не имело статистически значимых различий между группами больных БА. В обеих группах аллель *IL10*C* и генотип *IL10*C/*C* встречались чаще, чем аллель *IL10*A* и генотип *IL10*A/*C*. Вместе с тем доля детей с генотипом *IL10*A/*A* в I и II группах больных была выше, чем в группе здоровых детей (соответственно 7–10,14%; 5–6,49% и 2–3,44%), не достигая статистической значимости.

Одно из самых обширных исследований (527 больных) Silverman et al. (2004) подтвердило ассоциацию *Т аллеля *C-509T* гена *TGF-B1* с высокой степенью атопии и бронхиальной астмой [590]. Показана ассоциация аллеля *Т *C-509T* гена *TGF-B1* с повышенным уровнем сывороточного IgE (Nagpal et al., 2005) и с повышенной экспрессией гена (список Silverman et al., 2004), а аллеля *C-509T* – с увеличением секреции TGF-β1 (Dunning et al., 2003).

Результаты выполненного нами анализа полиморфного локуса *-509C>T* гена *TGF-B1* выявили большую распространенность аллеля **C* в общей выборке больных БА и здоровых детей. Данный аллель определен в 64,24% у больных и в 68,97% у здоровых детей. В исследуемых группах больных БА и здоровых детей доли гомозигот *TGF-B1 *C/*C* и гетерозигот *TGF-B1 *C/*T* практически не отличались. В общей выборке больных детей доля детей с геноипом *TGF-B1 *T/*T* была в 1,7 раза выше, чем в группе здоровых детей (р=0,091). Однако выявленные различия не были статистически значимы.

При анализе полиморфного локуса *-509C>T* гена *TGF-B1* в группах больных нами не установлено статистически значимых межгрупповых различий в распределении частот генотипов *TGF-B1 *C/*C* и *TGF-B1 *C/*T*. Вместе с тем генотип *TGF-B1 *T/*T* чаще определялся у больных II группы по сравнению с группой контроля (соответственно 15-19,48 и 5-8,62%; p=0,039;). Полученные данные свидетельствуют о том, что генотип *TGF-B1 *T/*T* является маркером повышенного риска развития БА, коморбидной с АР, в детском возрасте (OR = 1,39 (CI 95% 1,03–1,88) и об ассоциации полиморфизма -*509C>T* гена *TGF-B1* с данным фенотипом атопической БА у детей.

Таким образом, проведенное нами исследование выявило достоверные ассоциации полиморфного варианта *-590C>T* гена *IL4* с атопической БА у детей в Республике Башкортостан, а также ассоциации полиморфного локуса *-509C>T* гена *TGF-B1* с фенотипом атопической БА, коморбидной с АР, у детей. Маркерами повышенного риска развития БА у детей Республики Башкортостан является аллель *IL4*T* полиморфного локуса *-590C>T* гена *IL4* (OR=1,59; CI 95% =1,02-2,48). Маркером риска формирования атопической БА, коморбидной с АР, следует признать генотип *TGF-B1 *T/*T* (OR=1,39; CI 95% =1,03–1,88).

Сывороточное содержание гормонов отличалось при сравнение групп больных БА между собой и с контролем. У больных БА I и II групп нами установлены более высокие показатели кортизола, чем у здоровых детей (p<0,05), что можно расценить как проявления адаптационного синдрома. У больных I группы уровень гормона прямо коррелировал с частотой острых респираторных заболеваний в анамнезе (R_S=0,430; p=0,046) и числом палочкоядерных нейтрофилов в клиническом анализе крови (R_S =0,496; p=0,006), что указывало на участие бактериального воспаления в активации надпочечников у этой группы больных. У больных данной группы установлены обратные корреляции уровня кортизола с сывороточным содержанием общего IgE (R_S =-0,437; p=0,042) и эндотелина-1 (R_S =-0,608; p=0,021) и прямые – с метеозависимостью симптомов БА (R_{tb}=0,365; p=0,047).

У больных БА, коморбидной с АР, сывороточное содержание кортизола положительно коррелировало с числом родственников отца, больных аллергическими заболеваниями (R_P=0,363; p=0,048), и отрицательно – с числом больных родственников матери (R_p=-0,462; p=0,010). Можно предположить, что адаптационные возможности у больных с аллергической наследственной отягощенностью по материнской линии ниже, чем у больных, имеющих отягощенный аллергический анамнез по линии отца.

Кроме того, у больных II группы получены корреляции сывороточного содержания кортизола с наличием ночных приступов удушья (R_{tb}=-0,463; p=0,010), что характеризует зависимость БГР от функциональной активности надпочечников. Клинически значимая сенсибилизация к бытовым аллергенам, определенная по уровню специфических IgE-антител, также характеризовалась более высоким уровнем кортизола у больных II группы (R_S =0,604; p<0,001). У больных БА, коморбидной с АР, процессы адаптации сопряжены с наследственной отягощенностью по аллергическим заболеваниям, которая в свою очередь, определяет взаимозависимость симптомов болезни и уровня сывороточного кортизола.

В крови детей I группы содержание эстрадиола не имело значимых отличий от параметров здоровых детей (p>0,05), но отрицательно коррелировало с показатеями функции внешнего дыхания ЖЕЛ и ФЖЕЛ (соответственно: R_P=-0,478; p=0,04 и R_P =-0,503; p=0,033). Кроме того, у них установлена зависимость уровня изучаемого гормона от сывороточного содежания INF-γ (R_P=0,574; p=0,049) и стажа заболевания (R_p=-0,480; p=0,043).

У больных БА II группы сывороточное содержание эстрадиола было выше, чем у здоровых детей (p=0,050) и детей I группы (p=0,017), и обратно коррелировало с $ОФВ_1$ (R_S =-0,591; p=0,009).

Известно, что эстрогены являются «провоспалительными» гормонами и стимулируют ангионеогенез[324]. Сопряженность сывороточного содержания гормона с показателями функции внешнего дыхания у больных БА и полученные нами показатели сывороточного содержания гормона указывают на большую активность воспалительного процесса у детей II группы.

По сывороточному содержанию общего тестостерона основные группы больных не отличались между собой и с детьми группы контроля. Однако у больных БА обеих групп выявлены отрицательные корреляции уровня изучаемого гормона с титром специфических бытовых IgE-антител (соответственно R_S =-0,794; p=0,002 и R_S =-0,594; p=0,032). Более того, у больных БА увеличение сывороточного содержания тестостерона сопровождалось снижением уровней маркеров ЭД эндотелина-1 (соответственно: R_S =-0,734; p=0,010 и R_S =-0,673; p=0,032) и конгломератов эндотелиальных клеток (соответственно: R_S =-0,662; p=0,005 и R_S =-0,941; p=0,004). У больных II группы нами получены положительные корреляции уровня тестостерона с показателями функции внешнего дыхания: $ОФВ_1$ и индексом Тиффно (соответственно R_P=0,541; p=0,050 и R_P =0,611; p=0,003). Вышеприведенные данные, на наш взгляд, являются одним из подтверждений противовоспалительной направленности действия гормона у обследованных больных.

У больных БА основных групп и здоровых детей сывороточное содержание тиреотропного гормона соответствовало референтным значениям и не имело значимых различий между анализируемыми группами.

В то же время у больных БА сывороточное содержание трийодтиронина существенно превышало средние показатели у здоровых детей ($p<0,05$).

Известно, что повышенный уровень FT-3 является индикатором функции щитовидной железы. У больных I группы установлена статистически значимая связь концентрации гормона с патологией антенатального периода – гестозом (R_{tb}=-0,688; $p<0,001$). Однако нами не выявлено взаимозависимости сывороточного содержании изучаемого гормона с клинической симптоматикой БА и маркерами воспаления.

Напротив, у больных II группы нами показана взаимозависимость концентрации FT-3 с маркером ЭД – оксидом азота (R_S =-0,986;p=0,0004), IL-4 (r=-0,564;p=0,050), IL-10 (r=-0,885;p=0,019), TGF-β1 (r=0,974;p=0,046), что демонстрирует участие щитовидной железы в процессах персистенции воспаления и ремоделирования бронхов. Исходя из полученных нами данных, более высокое сывороточное содержание FT-3 у больных БА следует расценивать как показатель активности воспалительного процесса.

Нами установлено и более высокое сывороточное содержание пролактина в крови больных БА обеих групп по сравнению с группой контроля (p=0,016 и p=0,003 соответственно) и у больных II группы по сравнению с I группой (p=0,049). У больных БА I группы прямая корреляция уровня пролактина с FT-3 (R_S =0,437; p=0,047) видимо, в большей мере, характеризует цитокиновый дисбаланс, чем дисфункцию щитовидной железы и гипофиза.

Крайне интересной представляется выявленная нами зависимость сывороточного содержания пролактина от концентрации IL-4 (R_S =0,356; p=0,041) и NO (R_S =-0,457; p=0,037) у больных данной группы.

У больных II группы установлены прямые корреляции содержания гормона с наследственной отягощенностью АЗ по линии отца (R_{tb}=0,361; p=0,050), уровнем специфических пищевых IgE–антител (R_S=0,518; p=0,028) и содержанием кортизола (R_S=0,516; p=0,004). У больных БА, коморбиной с АР, достоверно более высокие показатели пролактина могут свидетельствовать и о более выраженном цитокиновом дисбалансе. В настоящее время пролактин относят в группу цитокинов. Тимус, являясь центральным органом иммунной системы, функционирует и как нейроэндокринная железа, синтезируя нейропептиды, инсулиновые пептиды, гормон роста, пролактин и др. Еще в 1994 году Geenen V. предположил возможное участие этих пептидов в обучении Т-лимфоцитов, развивающихся в тимусе. С этих позиций повышение сывороточного содержания пролактина можно рассматривать как маркер выраженности иммунологических нарушений и аллергического воспаления у больных атопической БА.

Таким образом, у больных БА более высокое сывороточное содержание кортизола и пролактина обусловлено активностью адаптационных процессов.

Полученные корреляции содержания исследованных гормонов с маркерами ЭД, цитокинами (IL-4, IL-10, TGF-β1) и показателями функции внешнего дыхания (ОФВ$_1$, ЖЕЛ, индексом Тиффно) указывают на важную роль эндокринной системы в формировании и персистенции аллергического воспаления и процессов бронхиального ремоделирования у больных БА. Наряду с этим для больных БА, коморбидной с АР, характерна более выраженная зависимость клинических проявлений заболевания от функциональной активности щитовидной железы, сывороточного уровня эстрадиола и пролактина.

После завершения стационарного обследования и курса терапии ИГКС полный контроль симптомов заболевания достигнут у 101 (69,18%) больного, частичный контроль – у 45 (30,82%) больных.

Среди больных I группы полный контроль симптомов БА отмечен в 76,81% (53 ребенка, Iа группа) случаев и частичный контроль – в 23,18% (16 детей, Iб группа) случаев. Около половины детей I группы имели средне-тяжелое течение БА. Оказалось, что и у них после лечения достоверно чаще отмечалось отсутствие полного контроля симптомов болезни (87,5%, p=0,04). Средний возраст установления диагноза был выше у детей с частичным контролем симптомов болезни (p=0,039). Пациенты Iб группы значимо чаще, чем дети Iа группы, были рождены от беременности, осложненной маловодием (p=0,009), и от первых родов (p=0,031). Согласно данным анамнеза в раннем возрасте дети Iа группы чаще лечились по поводу инфекционных заболеваний ЛОР-органов (p=0,019).

В анализируемых подгруппах I группы клинические проявления БА имели различия по частоте ночных и дневных симптомов. Так, среднее число дневных симптомов болезни в неделю было достоверно меньше среди детей Iа группы, чем у детей Iб группы (соответственно 1,2±0,11 и 2,6±0,7; p=0,036). У больных Iа группы ночные эпизоды удушья были единичными и отмечались только в первую неделю терапии (0,2±0,05 на одного больного; у больных Iб – в среднем 0,7±0,08 на одного больного; p=0,029).

У больных Iб группы анализ спирографических показателей ЖЕЛ, ФЖЕЛ, $ОФВ_1$ и индекса Тиффно выявил их предсказуемо более низкие значения по сравнению с показателями детей Iа группы. Значения $ОФВ_1$ и индекса Тиффно были статистически значимо ниже у больных Iб группы, что свидетельствует о сохранении бронхообструктивного синдрома после выполненного нами курса лечения. Необходимо отметить, что у больных Iа группы $ОФВ_1$ и индекс Тиффно после лечения оставались ниже показателей здоровых детей ($p<0,05$), несмотря на клинические хаарктеристики полного контроля заболевания.

Среди больных II группы контроль симптомов заболевания достигнут в 62,33% случаев, частичный контроль – в 37,77%. В данной группе больных при легком течении БА достоверно чаще отмечался полный, чем частичный контроль симптомов ($p=0,008$). Легкие приступы удушья статистически значимо чаще наблюдались у больных с полным контролем симптомов ($p=0,016$), а среднетяжелые приступы – у больных с частично-контролируемым течением болезни ($p=0,016$). Почти половина больных IIб группы использовали коротко действующие β_2–агонисты более 3-х раз в неделю, что достоверно чаще, чем больные IIа группы ($p=0,003$). У больных БА с АР лучший контроль симптомов встречался в возрасте 5–7 лет ($p<0,001$) по сравнению с детьми более младшего возраста. Тенденция к снижению контроля симптомов отмечена у мальчиков в пубертатном возрасте ($p=0,056$).

Дети IIб группы были старше детей IIа группы ($p=0,003$) и имели больший стаж заболевания ($p=0,020$). На момент рождения ребенка средний возраст матери и отца был выше во IIб группе ($p=0,013$).

Каждый пятый ребенок IIа группы родился от беременности, осложненной многоводием ($p=0,011$), что не отмечено у больных IIб группы. Большинство больных IIа группы были приложены к груди матери в первые сутки после рождения ($p=0,025$). Вид сенсибилизации не влиял на уровень контроля симптомов у больных БА.

Между тем наследственная отягощенность по АЗ существенно влияла на степень контроля симптомов у больных II группы. Родственники по материнской линии больных IIб группы чаще страдали АЗ, чем родственники IIа группы ($p=0,025$). Напротив, АЗ у родственников отца и АЗ у отца достоверно чаще отмечались у больных IIа группы ($p=0,001$ и $p=0,023$ соответственно). Наследственная отягощенность по поллинозу также была несколько выше у больных II группы с полным контролем симптомов ($p= 0,063$).

У детей IIа группы среднее число дневных симптомов болезни ($p=0,045$) и ночных эпизодов удушья ($p=0,009$) в неделю встречалось достоверно реже, чем у детей IIб. Физическая нагрузка несколько чаще являлась триггером приступов удушья у больных IIб, чем у больных IIа группы, но различия, как и у больных Iа и Iб групп, не достигли статистической значимости ($p=0,095$).

У больных IIб группы сравнительный анализ спирографических показателей выявил выраженные нарушения функции внешнего дыхания по обструктивному типу: средние значения $ОФВ_1$ ($p<0,05$) и индекса Тиффно ($p<0,05$) были значимо ниже показателей больных IIа группы и здоровых детей.

Необходимо отметить, что средний возраст детей IIб группы был выше ($p<0,05$), а показатели ЖЕЛ ниже, чем у больных IIа группы ($p<0,05$). В связи с этим полученные нами данные могут свидетельствовать, как об отсутствии полного контроля симптомов, так и являться показателем активности аллергического воспаления и процессов ремоделирования у больных IIб группы.

Сравнительный анализ анамнестических и клинических данных больных, не достигших полного контроля симптомов, выявил достоверные отличия между детьми Iб и IIб групп по ряду показателей. Установлено, что больные Iб группы чаще рождались от первой беременности ($p=0,044$; OR=4,0; CI 95% =1,008–15,867) и первых родов ($p=0,008$; OR=13,0; CI 95% =1,492–113,236), а дети IIб группы – от вторых родов ($p=0,037$; OR= 6,83; CI 95% =1,937–30,075).

Больным IIб группы в качестве базисной терапии в анамнезе чаще назначались кромоны (p=0,0049; OR= 8,0; CI 95% =1,79–35,74) и ИГКС (p=0,007; OR= 8,67; CI 95% =1,64–45,86).

У больных БА с АР достижению полного контроля симптомов препятствовали сопутствующие инфекционные заболевания ЛОР-органов в анамнезе (p=0,003; OR= 14,07; CI 95% =3,1–69,38).

Глюкокортикостероиды являются ингибиторами синтеза цитокинов [300, 367]. У больных основных групп наблюдения терапия ИГКС ожидаемо привела в основном к снижению их сывороточного содержания.

Так, в I и II группах больных после курса лечения сывороточное содержание цитокинов, в том числе и INF-γ, оказалось даже ниже показателей детей контрольной группы (p<0,05).

После курса терапии нами отмечено повышение коэффициента INF-γ/IL-4 в обеих группах больных (соответственно с 10,12±0,8 до 12,52±1,0 ед. и с 5,5±0,9 до 14,15±0,9 ед.). Ранее аналогичное изменение соотношения INF-γ/IL-4 после терапии глюкокортикоидами в конденсате выдыхаемого воздуха у детей с БА отмечено в работе Brunetti L. et al. [426].

Выполненная терапия привела в большей мере к значительныму снижению сывороточного уровня IL-4 и в меньшей – снижению INF-γ. Тем не менее у больных обеих групп сохранилась Th-2-направленность иммунного ответа. Литературные данные по данному вопросу противоречивы. В диссертации Левиной Ю.Г. (2008) имеются сведения о смене типа иммунного ответа с Th-2 на Th-1 после терапии ИГКС детей, больных БА [157].

У больных I группы после лечения сывороточное содержание цитокина IL-10 умеренно снизилось, но сохранялось его достоверное отличие от показателя детей контрольной группы (p=0,023). У больных II группы содержание IL-10 после лечения достоверно увеличилось по сравнению с детьми I группы (p=0,047. У больных II группы после терапии ИГКС нами установлено сохранение высокого сывороточного содержания TGF-β1, превышающее показатели группы контроля и детей I группы. Karagiannidis C. et al. (2004) также не отметили значимого снижения уровня TGF-β1 на фоне глюкокортикоидной терапии астмы [445].

У больных I группы курс противовоспалительной терапии привел к повышению уровня TGF-β1, а у больных II группы, напротив, к его снижению. Однако у больных БА разнонаправленные изменения сывороточного содержания TGF-β1 после лечения существенно не изменили соотношения уровня цитокина с контрольными показателями.

На достижение контроля симптомов БА оказывает влияние, как сбалансированность иммунного ответа, так и его зависимость от терапевтических воздействий. Выполненный нами анализ сывороточного содержания цитокинов, характеризующих активность Th-1 и Th-2 типов лимфоцитов, выявил их значительные отличия у больных основных групп с разной степенью контроля симптомов болезни. Что касается уровня IL-4, то противовоспалительная терапия оказалась эффективней у больных с более высоким содержанием IL-4 до лечения. Так, у больных Iа группы оно было выше, чем у больных Iб группы ($p<0,05$), а у больных IIа группы – выше показателей детей IIб группы ($p<0,01$). Литературные данные о зависимости течения БА и исходов терапии от уровня IL-4 противоречивы [323, 367, 391].

У больных Iб группы содержание IL-4 было наименьшим и практически не отличалось от значений контрольной группы ($p>0,05$). Известно, что IL-4 может влиять на активность синтеза оксида азота, индуцируя экспрессию индуцибильной NO-синтазы. Возможно, именно этот механизм способствует лучшему контролю симптомов у больных с высоким уровнем изучаемого цитокина [42].

Напротив, сывороточное содержание INF-γ было выше у больных, не достигших полного контроля симптомов: у больных Iб группы – 32,05±2,93 pg/ml, Iа – 21,75±2,6 pg/ml, IIб – 23,38±2,49 pg/ml и IIа –

19,98±2,11 pg/ml. Соответственно, у больных, не достигших полного контроля симптомов болезни, отмечался более высокий индекс INF-γ/IL-4.

У больных основных групп с полным контролем симптомов заболевания нами установлена значительная выраженность Th-2 иммунного ответа. В тоже время следует отметить, что у больных Iб группы низкий ответ на терапию ИГКС характеризуется как достаточно высоким содержанием INF-γ, так и низкими показателями IL-4. Больные Iб группы отличались от остальных тенденцией к преобладанию Th-1 типа иммунного ответа на фоне высоких показателей общего IgE (442±43,5 МЕ/мл) в сыворотке крови.

У больных Iа и IIа групп с выраженным Th-2 – ответом выполненная терапия ИГКС была более эффективной, хотя и не привела к изменению направленности ответа на Th-1 тип.

Сывороточное содержание цитокина IL-10 аналогичное содержанию IL-4, было выше у больных с полным контролем симптомов БА, но различия не достигли статистической значимости.

У больных Iб группы низкое сывороточное содержание IL-10, обладающего выраженным иммуносупрессивным действием, (5,59±0,91 pg/ml) сочеталось с низким уровнем TGF-β1 (12,40±2,46 pg/ml), что, возможно, и привело к повышенной экспрессии Th-1 цитокинов в результате неадекватного контроля за их продукцией.

У больных IIб группы сывороточное содержание TGF-β1 достоверно превышало его концентрацию у больных Iб группы (соответственно 18,69±1,20 pg/ml и 12,40±2,46 pg/ml; p=0,037). Полученные нами данные косвенно указывают на активность процессов бронхиального фиброзирования у больных БА, коморбидной с АР, с частичным контролем симптомов.

В то же время полученные результаты сложно трактовать однозначно, так как для цитокинов характерна взаимозаменяемость биологического действия, обусловленная отчасти сложным взаимодействием иммуннокомпетентных клеток [125]. Но следует отметить, что данные о зависимости клинических проявлений от сывороточного содержания цитокинов указывают на важную роль цитокинового дисбаланса в персистенции бронхиального воспаления у детей, больных БА.

Известно, что полиморфизм генов цитокинов может приводить к изменению их экспрессии и влиять на сывороточный уровень кодируемых пептидов [343, 398].

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса *-590C>T* гена *IL4* в исследуемой выборке не выявил статистически значимых различий между выборками детей Iа и Iб, IIа и IIб групп, а также между группами Iб и IIб.

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса *-627C>A* гена *IL10* в выборках больных с разной степенью контроля симптомов БА показал, что у больных IIб группы генотип **C/*C* полиморфного локуса *-627C>A* гена *IL10* встречался достоверно чаще, чем среди больных IIа группы (p=0,025). Подобное свидетельствует о том, что генотип **C/*C* полиморфного локуса *-627C>A* гена *IL10* является маркером частичного контроля симптомов болезни у больных БА, коморбидной с АР (OR=2,11; CI 95% =1,03–4,34).

Напротив, генотип **A/*C* полиморфного локуса *-627C>A* гена *IL10* чаще встречался у больных IIа, чем IIб группы (соответственно 41,67 и 20,69%; p=0,059), что свидетельствует о имеющейся тенденции к ассоциации генотипа **A/*C* полиморфного локуса *-627C>A* гена *IL10* с полным контролем симптомов у больных БА с АР.

У больных БА с генотипом **C/*C* полиморфного локуса *-627C>A* гена *IL10* сывороточное содержание IL10 было наименьшим и составило 6,59±1,26 pg/ml, у больных с генотипом *IL10*A/*C* – 10,69±1,17 pg/ml, с генотипом *IL10*A/*A* – 26,2±0,34 pg/ml (p<0,05). Полученные нами данные указывают на лучший контроль заболевания у больных с высокопродуцирующим генотипом полиморфного локуса *-627C>A* гена *IL10*. У детей Iа и IIа групп с полным контролем симптомов высокопродуцирующий генотип _IL10*A/*A_ встречался чаще (11,32 и 8,33%), чем у больных Iб и IIб групп (6,25 и 3,45%), но выявленная разница не достигала статистической значимости.

У больных БА с разной степенью контроля симптомов анализ генотипов полиморфного локуса _-509C>T_ гена _TGF-B1_ не выявил статистически значимых отличий между исследованными группами. Между тем среди больных Iа группы число больных с _*T/*T_ генотипом полиморфного локуса _-509C>T_ гена _TGF-B1_ было в два раза меньше, чем в Iб, IIа и IIб группах. Напротив, среди больных Iа группы число детей с генотипами _*C/*C и *C/*T_ было больше, чем среди больных Iб, IIа и IIб групп.

У больных с генотипом _*C/*C_ полиморфного локуса _-509C>T_ гена _TGFB1_ среднее сывороточное содержание TGF-β1 было наименьшим и составило 11,76±1,28 pg/ml, у больных с генотипом _TGF-B1 *C/*T_ – 14,33±1,24 pg/ml, с генотипом _TGF-B1 *T/*T_ – 19, 92+ 1,18 pg/ml. Можно заключить, что лучший контроль заболевания наблюдается у больных с низкопродуцирующим генотипом полиморфного локуса _-509C>T_ гена _TGF-B1_ в группе больных БА без сопутствующих АЗ.

Таким образом, в детском возрасте на степень контроля симптомов атопической БА существенное влияние оказывает сывороточное содержание цитокинов иммунного ответа: INF-γ, IL-4, IL-10, TGF-β1. У больных БА без сопутствующих АЗ на эффективности терапии ИГКС сказывается дефицит цитокинов IL-10 и TGF-β1. У больных БА, коморбидной с АР, низкий контроль симптомов ассоциируется с низким сывороточным содержанием IL-10 и активностью процессов фиброзирования на фоне повышенной продукции TGF-β1.

В настоящее время основной причиной неконтролируемого течения БА признана неадекватная выраженности воспаления терапия (GINA, 2009), что определяет актуальность исследования особенностей эндотелиальной дисфункции у больных с различными фенотипами БА и их влияние на контроль симптомов болезни. Выполненная нами терапия привела к положительным изменениям функционального и структурного состояний эндотелия у больных основных групп наблюдения.

У больных I и II групп после лечение уровень NO в крови снизился почти в два раза. Однако в обеих группах показатели не достигли контрольных значений ($p<0,001$), что может указывать на сохраняющуюся ЭД после выполненной терапии в результате персистенции воспаления. У больных II группы снижение уровня NO было более значительным (на 45,63%), чем у детей I группы (на 36,13%), что демонстрирует более высокую эффективность противовоспалительной терапии у больных БА, коморбидной с АР. Отрицательная корреляция сывороточного NO с уровнем контроля симптомов БА (I группа: Rs=-0,545; p=0,008; II группа: Rs=0,549; p=0,005) у больных обеих групп вполне объяснима уменьшением воспалительного процесса на фоне проведенной терапии. У больных БА аналогичное снижение показателей приблизительно в 2 раза установлено для ЭТ-1 и ЦЭК.

У больных I группы показатели ЭТ-1 практически достигли значений у детей контрольной группы. У больных II группы сохранилось значимое превышение содержания ЭТ-1 над контрольными значениями ($p<0,001$). Известно, что ЭТ-1 вызывает длительный бронхоспазм и играет ключевую роль, как в развитии бронхиального воспаления, так и в процессах репарации с развитием фиброза [300]. Снижение содержания Э-1 свидетельствует об уменьшении функциональных нарушений эндотелия и активности процессов субэпителиального фиброза у больных БА на фоне терапии ИГКС. Сохраняющийся более высокий уровень изучаемого пептида в сыворотке крови детей II группы, напротив, может указывать на активность процессов ремоделирования дыхательных путей.

На сохраняющиеся структурные изменения эндотелия в период ремиссии у детей, больных БА, указывало количество ЦЭК, не достигшее значений контрольной группы ($p<0,05$). Но содержание конгломератов эндотелиоцитов в крови снизилось у больных обеих основных групп ниже уровня контроля, а у больных I группы – статистически значимо ($p<0,01$). Возможно, данный структурный маркер ЭД наиболее чувствителен к противовоспалительной терапии ИГКС.

Несмотря на полный контроль симптомов после терапии, у больных Iа и IIа групп содержание NO превышало контрольные значения. Причем у больных IIа группы уровень NO был значимо выше, чем у больных Iа группы ($p=0,043$).

У больных БА, коморбидной с АР, не достигших полного контроля симптомов, содержание NO было также выше контрольных значений ($p <0,05$).

Известно, что в условиях физиологической нормы около 90% NO образуется в верхних дыхательных путях и значительно меньшее количество в мелких бронхах за счет экспрессии конститутивной NO-синтазы. У больных БА применение ИГКС снижает уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе за счет подавления экспрессии индуцибильной, а не конститутивной NO-синтазы [549]. Полученные нами данные, свидетельствуют о более высокой экспрессии как конститутивной синтазы NO, так и индуцибельной у больных II группы, что может быть результатом наследственной отягощенности и большей выраженности атопического воспаления у больных БА, коморбидной с АР.

У больных Iб группы установлена прямая корреляция содержания NO в сыворотке с частотой обострений БА, вызванных респираторными инфекциями ($R_P=0,640$; $p<0,001$). Можно предположить наряду с аллергическим воспалением обусловленность эндогенной продукции NO у детей данной группы активацией инфицированных альвеолярных макрофагов и действием провоспалительных цитокинов, прежде всего INF-γ [125, 236, 301]. Более высокое сывороточное содержание INF-γ (32,04±4,93 pg/ml) у больных данной группы служит подтверждением нашего предположения.

У больных основных групп с разной степенью контроля симптомов динамика содержания ЭТ-1 носила разнонаправленный характер. Так, у больных Iа группы уровень ЭТ-1 после лечения достиг контрольных значений, а у больных IIа группы сохранился на более высоких цифрах по сравнению с контролем, Iа и IIб группами ($p<0,05$).

У больных IIа группы показатели ЭТ-1 после лечения не достигли контрольных значений, а у больных IIб снизились ниже уровня контроля ($p<0,01$). Больные исследуемых групп вероятно, имеют разные причины, приводящие к повышению ЭТ-1, которые и определяют его динамику на фоне противовоспалительной терапии. У больных Iб группы на повышение ЭТ-1, как и на повышение содержания NO, существенное влияние оказывает инфекционный фактор, заметно снижающий эффективность противовоспалительной терапии ИГКС. Нами установлена высокая значимость сенсибилизации к бактериальным аллергенам для прогноза частичного контроля симптомов у больных БА без сопутствующих АЗ (диагностический коэффициент – 7, информативность признака – 0,27).

У больных Iб и IIб групп показатели эндотелиемии после лечения были статистически значимо выше контрольных значений ($p<0,001$).

Курс терапии ИГКС привел к значимому снижению ЦЭК у больных с полным контролем симптомов обеих групп, но не привел к их нормализации. У больных Iа и IIа групп получены ассоциации ЦЭК с проявлениями БГР на физическую нагрузку (соответственно: $R_{tb}=0,333$; $p=0,031$ и $R_{tb}=0,426$; $p=0,012$). На наш взгляд, это служит подтверждением роли атопического воспаления и структурных изменений эндотелия в формировании приобретенного компонента БГР при БА [242].

Однако у больных IIб группы уровень эндотелиемии прямо коррелировал с частотой использования β_2-агонистов короткого действия ($R_P=0,646$; $p<0,001$). Данная зависимость может быть напрямую связана с действием лекарственного препарата, но может быть обусловлена тяжестью заболевания.

После терапии больные исследуемых группы не отличались значимо по количеству конгломератов эндотелиоцитов в сыворотке крови, число которых достоверно снизилось ниже показателей контрольной группы ($p<0,01$).

Таким образом, клинические признаки контролируемого течения заболевания у больных основных групп после терапии не соответствовали уровню активности маркеров аллергического воспаления. Уровни эндотелиальных маркеров в крови больных БА с полным контролем симптомов, превышающие показатели детей контрольной группы, бесспорно свидетельствовали о наличие атопического воспаления [134, 170, 172].

Повышение NO во время аллергической реакции способствует развитию воспалительной экссудации и клеточного воспалительного ответа и является ранним признаком потери контроля заболевания, что имело место у больных Iб и IIб групп [215, 294, 298,489].

У больных с полным контролем симптомов после терапии ИГКС, так и с частичным активность воспалительного процесса была отчасти детерминирована тяжестью заболевания. Уровни NO, ЭТ-1, ЦЭК после терапии, превышающие показатели здоровых детей, могут указывать не только на персистенцию атопического воспаления, но и на его профиброзную и бронхоконстрикторную направленности, а также служить для прогноза эффективности базисной терапии ИГКС при динамическом наблюдении детей, больных атопической БА с разными фенотипами.

ЭД является универсальным механизмом, лежащим в основе развития поражения сосудов и неоангиогенеза, ремоделирования сосудов вследстве гиперплазии гладкомышечных клеток медиального слоя, внутрисосудистой активации тромбоцитов и лейкоцитов [188, 261, 583]. Полученные нами данные о выраженности ЭД у больных БА, не достигших полного контроля симптомов болезни, демонстрируют сохранение у них активности воспаления и наличие признаков бронхиального ремоделирования. В данном случае уместно еще раз подчеркнуть важность достижения контроля не только симптомов БА, но и бронхиального воспаления [55].

Что касается гормонального баланса, то у больных I и II групп после лечения уровень кортизола не имел статистических отличий от контрольных значений ($p>0,05$).

У детей I группы содержание эстрадиола в крови после терапии увеличилось и несколько превысило показатели здоровых детей ($p>0,05$). У больных БА II группы содержание эстрадиола в крови, напротив, снизилось до уровня контрольной группы и стало несколько ниже показателей I группы ($p>0,05$). Полученная динамика сывороточного содержания эстрадиола свидетельствует о большей эффективности противовоспалительной терапии у больных БА, коморбидной с АР.

У больных I группы после лечения сывороточное содержание тестостерона повысилось до уровня контрольных значений, а у больных II группы снизилось ниже показателей I и контрольной групп ($p<0,05$).

На фоне проведенной терапии у больных I и II групп наблюдалось повышение содержания свободного FT-3 с сохранением достоверно значимых отличий от показателей здоровых детей ($p=0,044$ и $p=0,014$ соответственно). Высокая прямая корреляция содержания FT-3 после лечения с количеством конгломератов эндотелиоцитов в крови детей II группы ($R_S=0,828$; $p=0,002$) подчеркивает взаимозависимость функциональной активности щитовидной железы с персистенцией аллергического воспаления и проявлениями ЭД у больных БА.

Снижение содержания FT-4 после терапии не имело статистически значимых отличий между основными группами и контрольными значениями.

Таким образом, у больных БА после курса базисной терапии ИГКС повышение функциональной активности щитовидной железы и обратные корреляции уровня FT-3 с показателями функции внешнего дыхания у больных II группы, вероятно, следует расценивать как подтверждение вовлеченности щитовидной железы в персистенцию аллергического воспаления.

Сывороточное содержание пролактина в крови больных БА после лечения превышало показатели группы контроля ($p<0,01$). Одновременно содержание гормона было выше у больных II группы ($p=0,041$). У больных данной группы выявлена зависимость сывороточного содержания пролактина от содержания кортизола и эстрадиола (соответственно R_S=0,561; p=0,010 и R_S=-0,761; p=0,028), что харктеризет активное участие изучемого гормона в процессах адаптации. После лечения установлены прямые корреляции содержания гормона у больных II группы с индексом Тиффно (r=0,437; p=0,047).

Обнаруженные корреляционные связи между клиническими проявлениями БА, иммунологическими показателями (сывороточным содержанием IgE и IL-4, TGF-β_1) и уровнем исследованных гормонов в результате терапии свидетельствуют о наличии межсистемной кооперации эндокринной и иммунной систем у больных, с одной стороны, и о вкладе щитовидной железы в процессы хронизации аллергического воспаления – с другой.

При анализе биохимических показателей у больных БА, с позиции контроля симптомов заболевания, нами выявлены определенные закономерности. У больных обеих групп полный контроль симптомов характеризовался более высоким сывороточным содержанием кортизола и пролактина, низким – эстрадиола.

У больных с полным контролем симптомов заболевания (Ia и IIa группы) среднее сывороточное содержание кортизола было выше показателей Iб и IIб групп (p<0,05).

Содержание эстрадиола после лечения в группах Ia и IIa не имело статистически значимых отличий между собой и с показателями контроля. Однако у больных Iб и IIб групп содержание гормона превышало значения у больных (Ia и IIa) с контролируемым течением заболевания, что имело характер тенденции, указывая на персистенцию аллергического воспаления. Содержание тестостерона после лечения у больных с отсутствием контроля симптомов не имело отличий между Iб и IIб группами. У больных Ia группы содержание тестостерона было выше, чем у больных IIa группы и детей группы контроля (p<0,05).

Содержание пролактина у больных Ia и IIa групп было достоверно выше, чем у больных Iб и IIб групп (соответственно 8,80±2,56 нг/мл и

10,28±1,89 нг/мл; 7,76±2,81 нг/мл и 8,4±2,78 нг/мл), что характеризует его противовоспалительную активность. Подтверждением тому является и установленные прямые корреляции уровня пролактина с ОФВ$_1$ у больных IIа группы (R_S = 0,641; p=0,018).

Сывороточное содержание ТТГ в группах больных с контролируемым течением заболевания не имело статистически значимых отличий между собой и с группой контроля. У больных IIб группы показатели гормона были значительно ниже, чем у больных других анализируемых групп (p<0,05).

Сывороточное содержание FT-3 у больных с полным контролем симптомов было выше, чем у больных с частичным контролем.

Показатели FT-4, напротив, были ниже у больных с полным контрлем симптомов БА. В результате у больных Iб и IIб групп индекс FT-4/F-T3 превышал его значения у больнх Iа и IIа групп (соответственно 3,13; 3,9; 3,44; 4,11).

Таким образом, при частичном контроле симптомов БА у больных замедляется превращение FT-4 в FT-3 и снижается сывороточное содержание FT-3,что в свою очередь приводит к снижению основного обмена и уменьшает потребность тканей в кислороде. Установленная днамика сывороточного содержания гормонов щитовидной железы, на наш взгляд, вызвана активностью компенсаторных процессов.

У больных основных групп с полным контролем симптомов характерно более высокое содержание кортизола, пролактина, и FT3, по сравнению с больными с частичным контролем. Отсутствие значимого снижения уровня кортизола после лечения свидетельствует о более высоких компенсаторных возможностях надпочечников и хорошей адаптации, улучшающей контроль симптомов заболевания. У больных БА, коморбидной с АР, снижение компенсаторных возможностей характеризуется снижением сывороточного содержания кортизола, ТТГ, FT-3, FT-4, пролактина и повышением эстрадиола.

Анализ исследованных нами маркеров ЭД, сывороточного содержания про- и противовоспалительных цитокинов и гормонов после 12-ти недельного курса терапии выявил отсутствие полного контроля воспаления у больных БА. Признаки персистирующего воспаления сохраняли активность у больных как с полным, так и с частичным контролем симптомов болезни. У больных II группы с частичным контролем заболевания после терапии выявлены косвенные признаки бронхиального ремоделирования. У больных II группы установленные высокие прямые корреляции FT-3 с сывороточным содержанием TGF-β1 как до, так и после терапии ИГКС, вероятно, обусловлены взаимодействием гормонов щитовидной железы с иммунокомпетентными клетками и указывают на ее участие в процессах бронхиального фиброзирования. В связи с полученными данными необходимо признать, что терапия БА у детей, направленная на контроль воспаления, является основополагающей, но требует дальнейшей тщательной разработки.

Выполненное исследование и установленные особенности фенотипов БА в детском возрасте позволили нам разработать прогностические алгоритмы развития атопической БА, ее фенотипов с контролируемым и частично контролируемым течением для оптимизации диагностического поиска и терапии.

Наиболее значимыми факторами риска развития БА в детском возрасте явилась наследственная отягощенность по атопическим заболеваниям, перинатальная патология, частые респираторные инфекции и ЛОР-заболевания в раннем возрасте, атопическая конституция. Отсутствие у ребенка атопического дерматита и АР значительно снижает риск развития БА в детском возрасте.

Значимыми признаками, характеризующими БА, коморбидную с АР, являются наследственная отягощенность по БА, АР и поллинозу; гестоз второй половины настоящей беременности; возраст мальчиков старше 12 лет; метеозависимость приступов удушья и их тяжесть. Напротив, для больных с данным фенотипом БА не характерны рождение с низкой массой тела и наличие инфекционных заболеваний ЛОР-органов в анамнезе, а также рождение от беременности с патологическим течением в первой половине.

Прогностическими признаками снижения контроля симптомов БА коморбидной с АР, на фоне противовосплительной терапии являются, пубертатный возраст у мальчиков, тяжелое течение заболевания, наследственная отягощенность по атопическим заболеваниям по линии матери и отца, отсутствие сенсибилизации к бытовым аллергенам, генотип **C/*C* полиморфного локуса *IL10 (-627 C>A)*. Полный контроль симптомов в результате противовоспалительной терапии достигли больные с минимальными проявлениями БГР, косвенными признаками которой служит отсутствие ночных приступов удушья и связи симптомов болезни с физической нагрузкой.

Значимыми прогностическими признаками снижения контроля БА без сопутствующих АЗ после курса противовосплительной терапии являются среднетяжелое течение БА, пубертатный возраст у девочек, позднее прикладывание к груди матери при рождении, отсутствие инфекционных ЛОР-заболеваний в раннем возрасте, наличие сенсибилизации к грибковым аллергенам.

В исходе лечения полный контроль симптомов был характерен для больных с малым количеством стигм дисэмбриогенеза, строгим комплаенсом во время лечения, находящихся на естественном вскармливании до года жизни, со своевременным введением прикорма, а также с минимальными проявлениями БГР.

Нами выявлены значительные различия между основными группами больных БА по анамнестическим и клиническим характеристикам, сывороточному содержанию ряда цитокинов, маркерам структурного и функционального состояния эндотелия и гормонального баланса. Установленые различия, на наш взгляд, позволяют считать атопическую БА без сопутствующих АЗ и БА, коморбидную с АР, самостоятельными фенотипами БА в детском возрасте.

ВЫВОДЫ

1. В детском возрасте атопическая бронхиальная астма представлена основными клиническими фенотипами: бронхиальной астмой, коморбидной с аллергическим ринитом, и астмой, не имеющей сопутствующих аллергических заболеваний. Данные фенотипы определяют долгосрочный прогноз приверженности к противовоспалительной терапии.

2. Основными факторами, формирующими фенотип атопической бронхиальной астмы без сопутствующих аллергических заболеваний, являются ранний дебют заболевания; гендерные различия с преобладанием девочек с дебютом болезни в возрасте старше 6 лет; поливалентная сенсибилизация с преобладанием бытовой во все возрастные периоды; нарушение функции внешнего дыхания по смешанному типу. Маркером высокого риска развития данного фенотипа является недоношенность; осложнение периода новорожденности синдромом дыхательных расстройств; частые респираторные заболевания и дисбиоз кишечника в раннем возрасте.

3. В детском возрасте для атопической бронхиальной астмы, коморбидной с аллергическим ринитом, характерны: преобладание мальчиков среди всех возрастных групп больных; развитие ранней (в дошкольном возрасте) пыльцевой и микогенной сенсибилизации; зависимость нарушения функции внешнего дыхания от контакта с аэроаллергенами в период новорожденности; метеозависимость симптомов. Маркером высокого риска данного фенотипа является бронхиальная гиперреактивность на физическую нагрузку и рождение от беременности, осложненной гестозом второй половины. Ассоциация бронхиальной астмы с аллергическим ринитом определяется более высоким порогом накопления генетических влияний.

4. У детей, больных БА без сопутствующих аллергических заболеваний, установлены цитокиновый дисбаланс с высокой функциональной активностью Th-2 типа иммунного ответа, а также взаимозависимость клинических характеристик (возраст дебюта, показатели функции внешнего дыхания, «стаж» заболевания) и сывороточного содержания основных цитокинов аллергического воспаления (INF-γ, IL-4, IL-10, TGF-β1). На уровень экспрессии цитокинов оказывают влияние патологические факторы перинатального периода, возраст больных, тяжесть заболевания и аллергического воспаления.

У больных бронхиальной астмой, ассоциированной с аллергическим ринитом, функциональная активность Th-2 – типа иммунного ответа характеризуется более высокими сывороточными показателями IL-4 ($p<0,05$), а уровень экспрессии цитокинов высоко ассоциируется с наследственной отягощенностью по аллергическим заболеваниям, поливалентной сенсибилизацией, нарушением функции внешнего дыхания, бронхиальной гиперреактивностью, аллергическим ринитом. Биологическим маркером высокого риска развития атопической бронхиальной астмы без сопутствующих аллергических заболеваний является аллель IL4*T полиморфного локуса -590C>T гена IL4 (OR=1,59; CI 95%=1,02–2,48); маркером высокого риска формирования атопической бронхиальной астмы с аллергическим ринитом – генотип *T/*T полиморфного локуса -509C>T гена TGF-β1 (OR=1,39; CI 95% =1,03–1,88).

У детей, больных атопической бронхиальной астмой, коморбидной с аллергическим ринитом, генотип *C/*C полиморфного локуса -627C>A гена IL10 является маркером высокого риска плохого контроля симптомов на фоне противовоспалительного лечения (OR=2,11; CI 95% =1,03–4,34).

5. У больных бронхиальной астмой наблюдается эндотелиальная дисфункция, маркеры которой (сывороточные концентрации оксида азота, эндотелина-1) прямо коррелируют с тяжестью заболевания и обратно – с показателями функции внешнего дыхания (ЖЕЛ и ФЖЕЛ). У больных астмой без сопутствующих аллергических заболеваний повышенные показатели эндотели-

на-1 ассоциируются с недоношенностью и сенсибилизацией к бытовым аллергенам. У больных бронхиальной астмой, коморбидной с аллергическим ринитом, эндотелиальная дисфункция характеризуется более высокими показателями эндогенного оксида азота в сыворотке и ассоциируется с наследственной отягощенностью по аллергическим заболеваниям, «стажем» заболевания, бронхиальной гиперреактивностью, аллергическим ринитом.

6. У детей, больных бронхиальной астмой, гормональный дисбаланс проявляется повышением уровня пролактина, гормонов щитовидной железы и половых гормонов. Показатели функции внешнего дыхания (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1) обратно коррелируют с сывороточным содержанием эстрадиола, что может иметь определенное значение при мониторировании заболевания у больных женского пола, особенно в пубертатный период.

7. У больных атопической бронхиальной астмой нарушения функционирования сосудистого эндотелия детерминируют риск бронхиального ремоделирования, а также они имеют значение в прогнозе заболевания, на что указывают высокие ассоциации сывороточного содержания TGF-β1 с маркерами эндотелиальной дисфункции.

8. У детей, больных бронхиальной астмой без сопутствующих аллергических заболеваний, плохой контроль симптомов на фоне противовоспалительной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами определяется продолжающимся цитокиновым дисбалансом (высокий индекс INFγ/IL4) с тенденцией к трансформации в Th-1 иммунный ответ при сниженной экспрессии IL-10 и TGF-β1. У больных бронхиальной астмой, коморбидной с аллергическим ринитом, плохой контроль симптомов ассоциируется с высоким сывороточным содержанием TGF-β1 и низкопродуцирующим генотипом *C/*C полиморфного локуса (-627°C>A) гена IL-10. В общей когорте больных бронхиальной астмой на степень контроля симптомов оказывают влияние выраженность эндотелиальной дисфункции (высокий сывороточный уровень оксида

азота, эндотелина-1, циркулирующих эндотелиальных клеток), сниженное сывороточное содержание кортизола, высокое – эстрадиола и пролактина.

9. Разработаны прогностические критерии достижения контроля бронхиальной астмы при ее различных фенотипах и математическая модель для расчета индивидуального прогноза уровня контроля атопической бронхиальной астмы у детей с учетом возраста, гендерных различий и маркера аллергического воспаления – сывороточного уровня эндогенного оксида азота.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Клинико-анамнестические характеристики (перинатальный и генеалогический анамнез, пол и возраст больных, спектр сенсибилизации и его возрастные особенности, показатели функции внешнего дыхания) фенотипов бронхиальной астмы, коморбидной с аллергическим ринитом, и астмы без сопутствующих аллергических заболеваний следует учитывать при диагностическом поиске с целью повышения эффективности последующей противовоспалительной терапии.

2. У детей раннего возраста с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом, сенсибилизацией к пищевым и бытовым аллергенам, наследственной отягощенностью по аллергическим заболеваниям, рожденных недоношенными имеется высокая степень вероятности развития бронхиальной астмы без симптомов аллергического ринита.

3. Риск развития бронхиальной астмы, коморбидной с аллергическим ринитом, высок среди мальчиков старше 6 лет при наличии рецидивирующего бронхообструктивного синдрома, родившихся от беременности, осложненной гестозом второй половины; с отягощенным аллергическим анамнезом по материнской линии или имеющих родителей, больных бронхиальной астмой, круглогодичным аллергическим ринитом и поллинозом; имевших раннюю микогенную и пыльцевую сенсибилизацию.

4. У детей с высоким риском развития бронхиальной астмы диагностический поиск кроме рутинных методов диагностики должен включать исследование маркеров эндотелиальной дисфункции (сывороточная концентрация оксида азота и эндотелина-1), определение сывороточного уровня цитокинов – основных участников аллергического воспаления (IL-4, IL-10, TGF-β1, INFγ), а также тестирование генетических маркеров высокого риска развития атопической астмы (генотипа **T/*T* полиморфного локуса *-590C>T* гена *IL4*) и ас-

тмы, коморбидной с аллергическим ринитом (генотипа **T/*T* полиморфного локуса полиморфного локуса *-509C>T* гена *TGF-β1).*

5. Для индивидуализации терапии и достижения максимально полного контроля симптомов больным бронхиальной астмой, коморбидной с аллергическим ринитом, на фоне противовоспалительного лечения целесообразно проводить тестирование генотипа **C/*C* полиморфного локуса *-627C>A* гена *IL10* – генетического маркера высокого риска плохого контроля симптомов заболевания.

6. Для расчета индивидуального прогноза контроля симптомов бронхиальной астмы у детей целесообразно использовать математическую модель, основанную на учете возрастных, гендерных отличий и важного показателя аллергического воспаления - сывороточного уровня оксида азота, позволяющую персонифицировать (в плане доз и продолжительности применения) базисную противовоспалительную терапию (патент на изобретение № 2424772 «Способ прогнозирования степени контроля атопической бронхиальной астмы у детей», зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 27 июля 2011 г.).

7. У детей, больных бронхиальной астмой без сопутствующих аллергических заболеваний, объективная оценка контролируемости симптомов должна проводиться с учетом направленности иммунного ответа (мониторирование индекса IFNγ/IL4) для осуществления своевременной медикаментозной коррекции.

8. У детей, больных бронхиальной астмой, рационально своевременно диагностировать эндотелиальную дисфункцию по ее основным маркерам и осуществлять углубленный диагностический поиск при ее наличии для исключения значимых морфологических бронхиальных изменений. Необходимость терапевтической коррекции, ее длительность и комплексность целесообразно определять с учетом генетического тестирования больных на высокопродуцирующий генотип **T/*T* полиморфного локуса *-509C>T* гена *TGF-B1*

(наиболее актуально для больных бронхиальной астмой, коморбидной с аллергическим ринитом).

9. У детей с атопической бронхиальной астмой снижение сывороточного содержания пролактина и эстрадиола является информативным маркером эффективности медикаментозного воздействия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абросимов, В.Н. Бронхиальная астма: гипервентиляция и гипервентиляционный синдром / В.Н. Абросимов // Бронхиальная астма: в 2 т. / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Агар, 1997. – Т. 2. – С. 3-39.
2. Агапитов, Л.И. Эндотелин и фактор Виллебрандта у детей с легочной гипертензией / Л.И. Агапитов, Ю.М. Белозеров // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: тез. докл. V Рос. конгр. – М., 2006. – С. 151.
3. Агапитов, Л.И. Нарушение функционального состояния эндотелия у детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями / Л.И. Агапитов, Ю.М. Белозеров, Ю.Л. Мезерницкий // Вопросы практической медицины. – 2010. – №5. – С. 31-36.
4. Адо, А.Д. Общая аллергология / А.Д. Адо. – М.: Медицина, 1970. – 543 с.
5. Александрова, Ю.Н. Роль системы цитокинов в патологии перинатального периода / Ю.Н. Александрова // Педиатрия. – 2007. – Т. 86, № 1. – С. 116-118.
6. Аллерген-специфическая иммунотерапия пыльцевыми аллергоидами у детей / И.М. Гайдук, И.В. Макарова, О.В. Трусова [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2009. – № 1. – С. 45-50.
7. Аллергический ринит и его влияние на астму (ARIA 2008). Возможности использования в России новой версии документа / А.А. Баранов, Р.М. Хаитов, А.Г. Чучалин [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2008. – № 5. – С. 3-7.
8. Аллергическое воспаление / K.C. Lodrup Cartsen, P.M. Matricardi [и др.] // Спорные вопросы аллергологии: семинар Института аллергии. – Берлин, 2006. – С. 34-43.
9. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов в лечении бронхиальной астмы / Л.А. Горячкина, О.С. Дробик, Д.В. Битеева, Д.С. Фомина // Вестник семейной медицины. – 2010. – №5-6. – С. 6-10.

10. Апенченко, Ю.С. Проявления соединительнотканной дисплазии у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Ю.С. Апенченко, И.И. Иванова, С.Ф. Гнусаев // Педиатрия. – 2006. – № 6. – С. 33-36.

11. Арсеньева, Е.Н. Гормональный статус при соматических болезнях детей: дис. … д-ра биол. наук. – М., 2004. – 342 с.

12. Архипов, В.В. Контроль над астмой: проблемные аспекты / В.В. Архипов, В.К. Прозоров // Consilium medicum. – 2012. – Т. 14, № 11. – С. 47-51.

13. Ассоциация полиморфизма генов IL4 и IL-4RA с показателями вентиляционной функции легких и патогенетическими признаками атопической бронхиальной астмы в семьях / А.В. Дубаков, М.Б. Фрейдин, Ф.Ф. Тетенев [и др.] // Пульмонология. – 2004. – № 4. – С. 10-15.

14. Астафьева, Н.Г. Аллергический ринит и его влияние на астму: роль антигистаминных препаратов в лечении и профилактике / Н.Г. Астафьева // Российский аллергологический журнал. – 2008. – № 1. – С. 37-46.

15. Астафьева, Н.Г. Специфическая иммунотерапия атопических заболеваний / Н.Г. Астафьева, Л.А. Горячкина // Русский медицинский журнал. – 2002. – № 16. – С. 721-724.

16. Балаболкин, И.И. Атопия и аллергические заболевания у детей / И.И. Балаболкин // Педиатрия. – 2003. – № 6. – С. 4-7, 99-102.

17. Балаболкин, И.И. Бронхиальная астма у детей / И.И. Балаболкин. – М., 2003. – 178 с.

18. Балаболкин, И.И. Иммунокоррегирующая терапия в комплексном лечении детей с аллергией / И.И. Балаболкин // Лечащий врач. – 2005. – № 7. – С. 40-43.

19. Балаболкин, И.И. Неотложная терапия бронхиальной астмы у детей / И.И. Балаболкин // Лечащий врач. – 2008. – № 4. – С. 46-50.

20. Балаболкин, И.И. Раннее лечение детей с атопией / И.И. Балаболкин // Педиатрия. – 2005. – № 2. – С. 56-58.

21. Балаболкин, И.И. Ранняя диагностика и профилактика респираторной аллергии у детей / И.И. Балаболкин // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2004. – № 1. – С. 2-3.

22. Балаболкин, М.И. Роль дисфункции эндотелия и окислительного стресса в механизмах развития ангиопатий при сахарном диабете 2-го типа / М.И. Балаболкин, В.М. Креминская, Е.М. Клебанова // Кардиология. – 2004. – № 7. – С. 90-97.

23. Балдуева, М.Ф. Изучение оксида азота выдыхаемого воздуха при аллергическом рините и его значимость в ранней диагностике бронхиальной астмы у подростков / М.Ф. Балдуев // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2008. – № 2. – С. 16-25.

24. Башмакова, Н.В. Современные подходы к профилактике гестоза / Н.В. Башмакова, Д.А. Крысова, Е.Н. Ерофеев // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 5. – С. 45-47.

25. Белевский, А.С. Некоторые загадки бронхиальной астмы / А.С. Белевский // Consilium medicum. – 2010. – Экстравыпуск. – С. 2-5.

26. Бикташева, А.Р. Клинико-иммунологическое обоснование применения препарата «Интереферон» у детей, больных бронхиальной астмой: автореф. дис. … канд. мед. наук. – Уфа, 1999. – 29 с.

27. Биохимия и физиология семейства эндотелинов / С.А. Патарая, Д.В. Преображенский, Б.А. Сидоренко, В.П. Масенко // Кардиология. – 2000. – Т. 40, № 6. – С. 78-85.

28. Блинникова, О.Е. Гипермобильность суставов в детском возрасте / О.Е. Блинникова, В.А. Румянцева // Педиатрия. – 2001. – № 1. – С. 68-77.

29. Боровик, Т.Э. Прикорм в питании грудных детей / Т.Э. Боровик, В.А. Скворцова, О.К. Нетребенко // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, № 4. – С. 79-85.

30. Бородулина, Е.А. Особенности туберкулиновой чувствительности при бронхиальной астме у детей / Е.А. Бородулина, Б.Е. Бородулин // Пульмонология. – 2006. – № 6. – С. 79-83.

31. Бражник, В.А. Силденафил при легочной гипертензии: основа патогенетического лечения? / В.А. Бражник, Д.А. Затейщиков // Фарматека. – 2007. – № 3. – С.21-26.

32. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика: национальная программа. – М., 2012. – 182 с.

33. Будчанов, Ю.И. Генетика бронхиальной астмы / Ю.И. Будчанов, В.М. Делягин // Практическая медицина. – 2010. – № 45. – С. 19-21.

34. Булатова, Е.М. Становление кишечной микрофлоры в постнатальном периоде и ее значение в формировании адаптивного иммунного ответа и иммунологической толерантности / Е.М. Булатова, Н.М. Богданова // Вопросы современной педиатрии. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 53-61.

35. Вейн, А.М. Вегетосусудистая дистония / А.М. Вейн. – М.: Медицина, 1981. – 270 с.

36. Вейн, А.М. Нейрогенная гипервентиляция / А.М. Вейн, И.В. Молдовану. – Кишинев: Штиинца, 1988. – 181 с.

37. Вершинина, М.В. Патоморфологические признаки иммунодефицита у лиц молодого возраста с дисплазией соединительной ткани по данным аутопсии / М.В. Вершинина, М.А. Шилова, Г.И. Нечаева // Тезисы докладов XVI Национального конгресса по болезням органов дыхания. – СПб., 2006. – С. 115.

38. Вершинина, М.В. Свободнорадикальное окисление как фактор риска заболеваний органов дыхания у лиц молодого возраста с признаками дисплазии соединительной ткани / М.В. Вершинина, Г.И. Нечаева, А.А. Хоменя // Тезисы докладов XVI Национального конгресса по болезням органов дыхания. – СПб., 2006. – С. 5.

39. Вершинина, М.В. Сила и выносливость дыхательной мускулатуры у лиц молодого возраста с дисплазией соединительной ткани / М.В. Вершинина, Г.И. Нечаева, А.А. Хоменя // Тезисы докладов XVI Национального конгресса по болезням органов дыхания. – СПб., 2006. – С. 203.

40. Вершинина, М.В. Функция внешнего дыхания у лиц молодого возраста с признаками дисплазии соединительной ткани / М.В. Вершинина, Г.И. Нечаева, А.А. Хоменя // Тезисы докладов XVI Национального конгресса по болезням органов дыхания. – СПб., 2006. – С. 5.

41. Вершинина, М.В. Характер морфологических изменений бронхо-легочной системы у лиц молодого возраста с дисплазией соединительной ткани по данным аутопсии / М.В. Вершинина, М.А. Шилова, Г.И. Нечаева // Тезисы докладов XVI Национального конгресса по болезням органов дыхания. – СПб., 2006. – С. 116.

42. Верясов, В.Н. Роль Т-регуляторных клеток при беременности / В.Н. Верясов, Л.В. Ванько, Г.Т. Сухих // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 1. – С. 6-11.

43. Взаимосвязь полиморфных вариантов генов интерлейкинов и их рецепторов с атопической бронхиальной астмой / В.П. Пузырев, М.Б. Фрейдин, Л.М. Огородова, О.С. Кобякова // Медицинская генетика. – 2002. – Т. 1, № 2. – С. 86-92.

44. Вклад токсических метаболитов оксида азота в формирование эозинофильного воспаления при бронхиальной астме / О.В. Козина, Л.М. Огородова, Е.А. Геренг [и др.] // Пульмонология. – 2009. – № 4. – С. 69-73.

45. Влияние вирусных инфекций на состояние гуморального и клеточного иммунитета у детей с аллергическими заболеваниями / И.И. Балаболкин, Т.Б. Сенцова, В.А. Булгакова, И.В. Рылеева // Иммунология. – 2005. – № 1. – С. 21-25.

46. Влияние комплексной терапии на качество жизни детей с аллергическим ринитом / А.Ю. Томилова, Л.С. Намазова, Л.М. Кузенкова [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2007. – Т. 4, № 3. – С. 13-17.

47. Влияние перинатального повреждения центральной нервной системы на формирование и течение бронхиальной астмы у детей / Ю.Л. Мизерницкий, Т.В. Косенкова, В.В. Маринич, И.А. Васильева // Аллергология. – 2004. – № 3. – С. 27-31.

48. Влияние сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии на динамику иммунологических показателей у больных поллинозом / М.В. Манжос, Е.С. Феденко, М.А. Мягкова [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2009. – № 1. – С. 39-44.

49. Гавалов, С.М. Дисморфогенез соединительной ткани и его влияние на течение некоторых хронических заболеваний у детей / С.М. Гавалов, В.В. Зеленская // Консилиум. – 2000. – № 1. – С. 27-32.

50. Гавалов, С.М. Особенности клинических проявлений и течения различных форм бронхолегочной патологии у детей с малыми формами дисплазии соединительной ткани / С.М. Гавалов, В.В. Зеленская // Педиатрия. – 1999. – № 1. – С. 49-52.

51. Гайдышев, И. Анализ и обработка данных: специальный справочник / И. Гайдышев. – СПб.: Питер, 2001. – 752 с.

52. Генетика атопии: современное состояние / М.Б. Фрейдин, Е.Ю. Брагина, Л.М. Огородова [и др.] // Вестник ВОГиС. – 2006. – Т. 10, № 3. – С. 492-503.

53. Генетика бронхолегочных заболеваний / под ред. В.П. Пузырева, Л.М. Огородовой. – М.: Атмосфера, 2010. – 160 с.

54. Генетическая основа аллергии и астмы / R. Nickel, M. Kabesch [и др.] // Спорные вопросы аллергологии: семинар Института аллергии. – Берлин, 2006. – С. 16-21.

55. Геппе, Н.А. Бронхиальная астма у детей: вопросы дефиниций и тактики ведения / Н.А. Геппе // Фарматека. – 2013. – № 1. – С. 61-66.

56. Геппе, Н.А. Новое в профилактике и терапии сезонных аллергических заболеваний у детей / Н.А. Геппе, М.Н. Снегоцкая, О.Ю. Конопелько // Лечащий врач. – 2010. – № 1. – С. 39-43.

57. Гиперреактивность бронхов у курящих людей и ее коррекция с помощью Форадила во время отказа от курения / А.Г. Чучалин, Н.С. Антонов, Г.М. Сахарова, С.А. Андреева // Пульмонология. – 2006. – № 5. – С. 49-55.

58. Геренг, Е.А. Роль цитокинов в регуляции функциональной активности и популяционного статуса тучных клеток при аллергическом воспаление в бронхиальном дереве // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – Вып. 26. – С. 56-59.

59. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1999. – 459 с.

60. Глобальная инициатива лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011г.) / под ред. А.С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2012. – 108 с.

61. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Атмосфера, 2007. – 104 с.

62. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы: доклад рабочей группы GINA (global initiatiave for asthma): пересмотр 2002 г. / под ред. А. Г. Чучалина. – М.: Атмосфера, 2002. – 160 с.

63. Глотов, А.В. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз при дисплазии соединительной ткани и заболеваниях, ассоциированных с ней / А.В. Глотов, О.Л. Миниевич // Омский научный вестник. – 2005. – № 1. – С. 107-110.

64. Голиков, П.П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний / П.П. Голиков. – М.: Медпрактика-М, 2004. – 179 с.

65. Головской, Б.В. Наследственная дисплазия соединительной ткани в практике семейного врача / Б.В. Головской, Л.В. Усольцева, Н.С. Орлова // Российский семейный врач. – 2000. – № 4. – С. 52-57.

66. Гомазков, О.А. Эндотелий – «эндокринное дерево» / О.А. Гомазков // Биохимия. – 1998. – № 2. – С. 12-20.

67. Гомазков, О.А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты / О.А. Гомазков // Кардиология. – 2001. – № 2. – С. 50-58.

68. Горячкина, Л.А. Роль комбинированной терапии в достижении контроля воспаления у пациентов с бронхиальной астмой / Л.А. Горячкина // Consilium medicum. – 2010. – Экстравыпуск. – С. 13-14.

69. Гурьева, Л.Л. Аллергический ринит как предиктор низкого контроля атопической бронхиальной астмы в детском возрасте / Л.Л. Гурьева, Э.И. Эткина, Н.А. Орлова, Н.Н. Рамазанова [и др.] // «Человек и лекарство»: сб. науч. тр. XVIII Российского национального конгресса. – 2011. – С.44-45.

70. Гусева, Е.Д., Иммунориноцитологические показатели у детей с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой / Е.Д. Гусева, Н.А. Арефьева // Российская ринология. – 2010. – № 3. – С. 7.

71. Гущин, И.С. Аллергенная проницаемость барьерных тканей – стратегическая проблема аллергологии / И.С. Гущин // Пульмонология. – 2006. – № 3. – С. 5-13.

72. Гущин, И.С. Разнообразие противоаллергического действия цетиризина / И.С. Гущин // Российский аллергологический журнал. – 2006. – № 4. – С. 33-44.

73. Гущин, И.С. Устранение неизбежности аллергического ответа / И.С. Гущин // Пульмонология. – 2010. – № 4. – С. 23-33.

74. Гущин, И.С. Физиология иммунитета и аллергия / И.С. Гущин // Физиология и патология иммунной системы. – 2004. – № 9. – С. 17-20.

75. Дедов, И.И., Синдром гиперпролактинемии / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Т.И. Романцова. – М.-Тверь: Триада, 2004. – 304 с.

76. Демьянов, А.В. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике / А.В. Демьянов, Ю.Ю. Котов, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 20-35.

77. Детская аллергология: руководство для врачей / под ред. А.А. Баранова, И.И. Балаболкина. – М., 2006. – 688 с.

78. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови / Н.Н. Петрищев, О.А. Беркович, Т.Д. Власов [и др.] // Клиническая и лабораторная диагностика. – 2001. – № 1. – С. 50-52.

79. Дидковский, Н.А. Значение наследственных факторов в развитии эмфиземы легких / Н.А. Дидковский, М.А. Жарова // Терапевтический архив. – 2006. – № 3. – С. 70-73.

80. Диетопрофилактика аллергических заболеваний у детей из группы высокого риска развития атопии / В.А. Ревякина, Т.А. Филатова, Т.Э. Боровик [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2007. – Т. 5, № 1. – С. 18-23.
81. Дисплазия соединительной ткани и полиорганная патология у детей школьного возраста / К.Ю. Николаев, Э.А. Отева, А.А. Николаева [и др.] // Педиатрия. – 2006. – № 2. – С. 89-91.
82. Динамика показателей церебральной гемодинамики и эндотелийзависимых факторов ее регуляции у детей с перинатальным поражением ЦНС на первом году жизни / А.А. Афонин, В.В. Строгулин, И.Г. Логинова [и др.] // Педиатрия. – 2011. – № 11. – С. 30-34.
83. Дмитриев, Д.В. Урвень Эндотелина 1 в плазме у недоношенных новорожденных с острой дыхательной недостаточностью / Д.В. Дмитриев, Коноплицкий В.С., Берцун К.Т. // Общая ревматология. – 2008. – № 2. – С. 56-58.
84. Дровянникова, Л.П. Пути восстановления нарушенной функции дыхательной мускулатуры у больных, длительно страдающих обструктивными заболеваниями легких / Л.П. Дровянникова // Тезисы докладов VII Национального конгресса по болезням органов дыхания. – М., 1997. – С. 215.
85. Друк, И.В. Бронхиальная астма, ассоциированная с дисплазией соединительной ткани: особенности течения заболевания: автореф. дис. … канд. мед. наук. – Омск, 2004. – 21 с.
86. Дугарова, И.Д. О роли цитокинов при бронхиальной астме / И.Д. Дударова, Э.Х. Анаев, А.Г. Чучалин // Пульмонология.– 2009. – № 4. – С. 96 – 102.
87. Дударевой, М.В. Клиническое значение определения медиаторов воспаления у доношенных новорожденных с дыхательными расстройствами, находящихся на искусственной вентиляции легких / М.В. Дударевой, Л.П. Сизякиной // Российский иммунологический журнал. – 2012. – Т. 6, № 2. – С. 56-58.
88. Евсюкова, И.И. Влияние неблагоприятных факторов в антенатальном и раннем постнатальном онтогенезе на развитие аллергических реакций у детей / И.И. Евсюкова // Аллергология. – 2001. – № 1. – С. 37-44.

89. Егорова, Л.В. Клинико-генеалогические особенности пролапса митрального клапана при дисплазии соединительной ткани: автореф. дис. … канд. мед. наук. – Омск, 1999. – 20 с.

90. Емельянов, А.В. Бронхиальная астма: как улучшить отдаленные результаты лечения? / А.В. Емельянов, Г.Р. Сергеева // Consilium medicum. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 80-84.

91. Еникеев, А.Р. Сколиозы у детей и органные нарушения / А.Р. Еникеев. – Уфа, 2005. – 219 с.

92. Ермакова, М.К. Эффективность аллерговакцинации при атопической бронхиальной астме и круглогодичном аллергическом рините / М.К. Ермакова, Р.И. Гайнутдинов, В.М. Бержец // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2004. – № 1. – С. 87-89.

93. Ершов, Ф.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств) / Ф.И. Ершов, О.И. Киселев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 368 с.

94. Животовский, Л.А. Популярная биометрия / Л.А. Животовский. – М.: Наука, 1991. – 272 с.

95. Житникова, Л.М. Острые вирусные заболевания у детей и современные возможности противовирусной терапии / Л.М. Житникова // Вестник семейной медицины. – 2010. – № 5-6. – С. 20-25.

96. Зайцева, О.В. Роль некоторых цитокинов при бронхиальной астме у детей / О.В. Зайцева, А.В. Лаврентьев, Г.А. Самсыгина // Педиатрия. – 2001. – № l. – С. 13-19.

97. Зеленская, В.В. Особенности бронхиальной астмы у детей с дисплазией соединительной ткани: автореф. дис. … канд. мед. наук. – Новосибирск, 1998. – 21 с.

98. Земцовский, Э.В. Диспластические фенотипы и диспластическое сердце: аналитический обзор / Э.В. Земцовский. – СПб., 2007. – 80 с.

99. Земцовский, Э.В. Соединительнотканные дисплазии сердца / Э.В. Земцовский. – СПб.: Политекст-Норд-Вест, 2000. – 115 с.

100. Зилов, В.Г. Физиология детей и подростков: учебное пособие / В.Г. Зилов, В.М. Смирнов. – М.: МИА, 2008. – 576 с.

101. Значение оксида азота и малонового диальдегида в диагностике хронического панкреатита и эффективности его лечения / Л.В. Винокурова, О.И. Березина, В.Н. Дроздов [и др.] // Лечащий врач. – 2011. – № 2. – С. 39-43.

102. Изменения содержания липидов и цитокинов в крови при бронхите и пневмонии у детей / О.И. Пикуза, Х.М. Вахитов, Л.Ф. Вахитова, Е.В. Агафонова // Российский педиатрический журнал. – 2009. – № 1. – С. 30-32.

103. Ильина, Н.И. Возможности комбинированного применения аллерген-специфической иммунотерапии с параллельным введением анти-IgE антител в лечении пациентов с атопическими заболеваниями / Н.И. Ильина // Российский аллергологический журнал. – 2004. – № 1. – С. 37-41.

104. Ильина, Н.И. Воспаление и иммунитет в общеклинической практике. Общая концепция / Н.И. Ильина, Г.О. Гудима // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 42-44.

105. Ильина, Н.И. Стандартизация медицинской помощи в аллергологии / Н.И. Ильина, О.М. Курбачева, Е.С. Коровкина // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2007. – № 3. – С. 3-7.

106. Ильина, Н.И. Эффективность аллергенспецифической иммунотерапии на фоне приема препарата омализумаб у пациентов с атопическими заболеваниями / Н.И. Ильина, О.М. Курбачева, К.С. Павлова // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – Т. 7, № 3. – С. 44-51.

107. Иммунология / Д. Мейл, Дж. Бростофф, Д.Б. Рот, А. Ройт. – М.: Логосфера. – 2007. – 568 с.

108. Иммуномодулирующие свойства и возможные механизмы действия неперевариваемых углеводов / A.P. Vos, L.M. Rabet, B. Stahl [и др.] // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, № 3. – С. 111-127.

109. Иммунопатологический аллергический TH2-тип противовирусного гуморального иммунного ответа у детей с респираторно-синцитиальной вирусной

инфекцией / В.З. Кривицкая, А.А. Соминина, В.Ф. Суховецкая [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 3. – С. 34-40.

110. Имунно-цитокиновые характеристики плаценты и тимуса плода при патологическом течении беременности / В.А. Ермак, Е.А. Левкова, В.С. Ступак [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2012. – Т. 6, № 2. – С. 58-60.

111. Интерлейкин-5 и бронхиальная астма / Л.М. Огородова, А.Э. Сазонов, И.И. Иванчук, Л.В. Капилевич; под ред. А.Г Чучалина. – Томск: изд-во Томского ун-та, 2006. – 172 с.

112. Исследование молекулярно-генетических основ предрасположенности к бронхиальной астме в Башкортостане / А.С. Карунас, А.Р. Измайлова, Ш.З. Загидуллин [и др.] // Медицинская генетика. – 2004. – № 6. – С. 284-290.

113. Исследование роли полиморфных вариантов генов цитокинов в развитии бронхиальной астмы в республике Башкортостан / А.С. Карунас, Ю.Ю. Федорова, Н.Н. Рамазанова [и др.] // Пульмонология. – 2012. – № 5. С. 37-40.

114. Кадурина, Т.И. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова. – СПб., 2009. – 704 с.

115. Кадурина, Т.И. Наследственные коллагенопатии: клиника, диагностика, лечение, диспансеризация. – СПб.: Невский диалект, 2000. – 270 с.

116. Калицивирусная инфекция и цитокиновый статус у детей / Г.Ф. Железникова, И.В. Раздьяконова, О.В. Тихомирова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. – № 6. – С. 82-87.

117. Калтыманова, Е.М. Сравнительная эпидемиологическая характеристика бронхиальной асмы: «Международное исследование астмы и аллергии у детей» (International Stady of Asthma and Allergy in childhood» / Е.М. Калтыманова, И.А. Деев, Е.Г. Белоногова // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – № 4. – С. 92-98.

118. Кароли, Н.А. Взаимосвязи вазорегулирующей функции эндотелия и легочной гемодинамики у больных бронхиальной астмой / Н.А. Кароли,

А.П. Ребров // Актуальные проблемы кардиологии: сб. науч. тр. к 20-летию Саратовского НИИ кардиологии. – Саратов, 2000. – С. 66-69.

119. Кароли, Н.А. Изменение функционального состояния эндотелия у больных бронхиальной астмой на фоне терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Пульмонология. – 2001. – № 2. – С. 13-19.

120. Кароли, Н.А. Изучение циркулирующих эндотелиальных клеток у больных бронхиальной астмой / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Клиническая медицина. – 2003. – № 7. – С. 22-25.

121. Кароли, Н.А. Особенности функционального состояния тромбоцитов, антитромбогенной и вазорегулирующей активности сосудистой стенки у больных бронхиальной астмой: автореф. дис. … канд. мед. наук. – Саратов, 2000. – 26 с.

122. Кароли, Н.А. Роль эндотелия в развитии легочной гипертензии у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Клиническая медицина. – 2004. – № 8. – С. 8-13.

123. Карпова, Е.П. Ринит в детском возрасте / Е.П. Карпова // Лечащий врач. – 2010. – № 1. – С. 18-22.

124. Карунас, А.С. Генетика аллергических заболеваний / А.С. Карунас, Э.К. Хуснутдинова. – Уфа: Гилем, 2013. – 304 с.

125. Кетлинский, С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб.: Фолиант. – 2008. – 551с.

126. Кетлинский, С.А. Эндогенные иммуномодуляторы / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев, А.А. Воробьев. – СПб.,1992. – 256 с.

127. Кеттайл, Р. Патофизиология эндокринной системы / Р. Кеттайл, А. Арки. – М.: БИНОМ, 2007. – 336 с.

128. Клеменов, А.В. Внекардиальные проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани / А.В. Клеменов // Клиническая медицина. – 2003. – № 10. – С. 4-7.

129. Клеменов, А.В. Клинической значение недифференцированной дисплазии соединительной ткани: автореф. дис. … д-ра мед. наук. – Нижний Новгород, 2004. – 44 с. убрать

130. Клеменов, А.В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани / А.В. Клеменов. – М., 2005. – 135 с.

131. Климов, В.А. Эндотелий фетоплацентарного комплекса при физиологическом и патологическом течении беременности / В.А. Климов // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 2. – С. 7-8.

132. Клинико-иммунологическая характеристика часто и длительно болеющих детей с патологией носоглотки / Т.В. Рожкова, Х.Т. Абдулкеримов, В.О. Самойличенко, А.С. Полянская // Российская ринология. – 2010. – № 3. – С. 13.

133. Клинико-лабораторная оценка функции эндотелия при развитии перинатальных поражений ЦНС у новорожденных от матерей с гестозом / И.Г. Попова, Т.В. Чаша, Г.Н. Кузьменко [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – № 4. – С. 18-22.

134. Клинико-морфологическая характеристика воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме и его биологические маркеры / А.В. Ляпунов, И.И. Балаболкин, И.Е. Смирнов [и др.] // Педиатрия. – 2003. – № 6. – С. 1-5.

135. Клиническая картина экспираторного стеноза трахеи и его влияние на прогрессирование бронхолегочной патологии / П.С. Филиппенко, Т.Б. Кучмаева, С.П. Попов // Клиническая медицина. – 2006. – № 9. – С. 22-24.

136. Клиническое значение малых аномалий развития сердца у детей / Н.А. Коровина, А.А. Тарасова, Т.М. Творогова [и др.] // Лечащий врач. – 2005. – № 4. – С. 57-59.

137. Княженская, Н.П. Глюкокортикостероиды в терапии бронхиальной астмы / Н.П. Княженская // Русский медицинский журнал. – 2002. – № 10. – С. 245-250.

138. Княжеская, Н.П. Тяжелая бронхиальная астма / Н.П. Княжеская // Consilium medicum. – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 189-195.

139. Княжеская, Н.П. Рекомендации по лечению бронхиальной астмы с учетом достижения контроля заболевания / Н.П. Княжеская // Фарматека. – 2012. – № 15. – С. 38-44.

140. Козлов, В.К. Дисфункция иммунной системы в патогенезе сепсиса: возможности диагностики / В.К. Козлов // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т. 5, № 2. – С. 15-29.

141. Коломоец, Н.М. Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение / Н.М. Коломоец // Военно-медицинский журнал. – 2001. – № 5. – С. 29-35.

142. Коровина, Н.А. Искусственное вскармливание детей первого года жизни / Н.А. Коровина, И.Н. Захарова // Лечащий врач. – 2007. – № 3. – С. 58-64.

143. Короткий, Н.Г. Атопический дерматит: современная тактика и лечение / Н.Г. Короткий, А.С. Боткин // Трудный пациент. – 2007. – Т. 5, № 10. – С. 5-10.

144. Кузнецова, Н.И. Особенности бронхиальной астмы при бактериальной сенсибилизации детей: автореф. дис. …д-ра мед. наук. – М., 2004. – 34 с.

145. Кузьменко, Л.Г. К дискуссии о конституции человека, конституциональных типах и диатезах / Л.Г. Кузьменко // Педиатрия. – 2005. – № 5. – С. 76-84.

146. Кузьмин, В.Н. Гестозы у беременных. Вопросы диагностики и акушерской тактики / В.Н. Кузьмин // Лечащий врач. – 2003. – № 9. – С. 70-74.

147. Куликов, А.М. Роль семейного врача в охране здоровья подростка: VI. Дисплазия соединительной ткани у подростков и ее распознавание / А.М. Куликов, В.П. Медведев // Российский семейный врач. – 2000. – № 4. – С. 37-51.

148. Курбачева, О.М. Аллерген-специфическая иммунотерапия: история и перспективы совершенствования / О.М. Курбачева // Цитокины и воспаление. – 2005. – № 3. – С. 122-152.

149. Курбачева, О.М. Лечение аллергического ринита с позиций доказательной медицины / О.М. Курбачева // Российский аллергологический журнал. – 2006. – № 5. – С. 42-51.

150. Курбачева, О.М. Лечение аллергического ринита: когда, как и зачем? / О.М. Курбачева, Н.И. Ильина // Российский аллергологический журнал. – 2006. – № 2. – С. 71.

151. Курбачева, О.М. Новые аспекты применения интраназальных глюкокортикостероидов при аллергическом рините / О.М. Курбачева // Российский аллергологический журнал. – 2007. – № 4. – С. 62-65.

152. Курбачева, О.М. Применение аллергенспецифической иммунотерапии в лечении атопических заболеваний / О.М. Курбачева // Лечащий врач. – 2003. – № 3. – С. 26-31.

153. Лабораторная оценка функционального состояния эндотелия у доношенных новорожденных, родившихся у матерей с гестозом / И.Г. Попова, Т.В. Чаша, Г.Н. Кузьменко [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2009. – № 6. – С. 12-15.

154. Лебеденко, А.А. Клинико-фармакоэпидемиологический мониторинг и прогнозирование течения бронхиальной астмы у детей: автореф. дис. … д-ра мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2011. – 45 с.

155. Лев, Н.С. Бронхоэктатическая болезнь у детей / Н.С. Лев, Н.Н. Розинова // Лечащий врач. – 2004. – № 8. – С. 58-62.

156. Лев, Н.С. Патогенетическая роль оксида азота при бронхиальной астме / Н.С. Лев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – № 4. – С. 48-51.

157. Левина, Ю.Г. Клинико-иммунологическая эффективность и безопасность комбинированных препаратов в лечении бронхиальной астмы у детей: автореф. дис. … канд. мед. наук. – М., 2005. – 22 с.

158. Лечение и профилактика острых респираторных инфекций у часто болеющих детей / Ф.С. Харламова, В.Ф. Учайкин, О.В. Кладова [и др.] // Лечащий врач. – 2011. – № 1. – С. 13-20.

159. Лечение пороков развития легких и бронхов у детей / Е.В. Середа, С.В. Рачинский, И.К. Волков [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2000. – Т. 7, № 11. – С. 510-514.

160. Литвицкий, П.Ф. Воспаление / П.Ф. Литвицкий // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Т. 5, № 3. – С. 46-51.

161. Литвицкий, П.Ф. Патофизиология: в 2 т. / П.Ф. Литвицкий. – М.: ГЭО-ТАР-МЕД, 2002. – Т. 2. – 808 с.

162. Локшина, Э.Э. Маркеры аллергического воспаления у детей из группы высокого риска по развитию бронхиальной астмы / Э.Э. Локшина, О.В. Зайцева // Педиатрия. – 2006. – № 4. – С. 94-97.

163. Локшина, Э.Э. Роль генетических маркеров в ранней диагностике атопических заболеваний / Э.Э. Локшина, О.В. Зайцева // Педиатрия. – 2006. – № 3 – С. 87-89.

164. Лошилов, Ю.А. Современные представления о структурной организации защитных механизмов органов дыхания по данным клинической морфологии / Ю.А. Лошилов // Тезисы докладов XII Национального конгресса по болезням органов дыхания. – М., 2002. – С. 211.

165. Лусс, Л.В. Аллерген-специфическая иммунотерапия – основной эффективный метод лечения атопических заболеваний / Л.В. Лусс // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2004. – № 1. – С. 70-78.

166. Лусс, Л.В. Аллергия – болезнь цивилизации: эпидемиология, факторы риска, этиология, классификация, механизмы развития / Л.В. Лусс // Consilium medicum. – 2002. – Т. 2, № 2. – С. 3-13.

167. Лусс, Л.В. Этиология, патогенез, проблемы диагностики и лечения аллергического ринита / Л.В. Лусс // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т. 11, № 12. – С. 718-729.

168. Лучихин, Л.А. Коморбидность в ЛОР практике / Л.А. Лучихин // Вестник оториноларингологии. – 2010. – № 2. – С. 79-82.

169. Лютина, Е.И. К вопросу об эпидемиологии аллергических заболеваний / Е.И. Лютина, Ф.К. Манеров // Аллергология. – 2004. – № 4. – С. 55-57.

170. Ляпунов, А.В. Биологические маркеры аллергического воспаления при бронхиальной астме у детей / А.В. Ляпунов, И.И. Балаболкин, И.Е. Смирнов // Российский аллергологический журнал. – 2004. – № 1. – С. 10-16.

171. Макарова, И.В. Применение препарата Телфаст в лечении аллергических заболеваний дыхательных путей у детей / И.В. Макарова // Аллергология. – 2000. – № 4. – С. 18.

172. Маркеры активации эндотелия у детей, больных бронхиальной астмой с разной степенью контроля заболевания / Л.Л. Гурьева, Н.А. Орлова, Э.И. Эткина, С.Э. Якута // Вестник новых медицинских технологий. Тематический выпуск: «Немедикаментозное воздействие». – 2011. – Т. IXVIII, № 3. – С. 198-199.

173. Маркеры дисплазии соединительной ткани у больных с идиопатическим пролабированием атрио-вентрикулярных клапанов и с аномально расположенными хордами / А.И. Мартынов, О.Б. Степура, О.Д. Остроумова [и др.] // Терапевтический архив. – 1996. – № 2. – С. 40-43.

174. Марков, Х.М. Молекулярные механизмы сосудистого эндотелия / Х.М. Марков // Кардиология. – 2005. – Т. 45, № 12. – С. 62-72.

175. Марков, Х.М. Роль оксида азота в патогенезе болезней детского возраста / Х.М. Марков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – № 4. – С. 43-47.

176. Маркова, Е.И. Нейроэндокринология / Е.И. Маркова. – Ярославль, 1999. – 506 с.

177. Маркова, Т.А. Влияние неонатального периода на формирование аллергических заболеваний у детей / Т.А. Маркова, Т.Г. Авдеева // Российские медицинские вести. – 2000. – № 1. – С. 36-40.

178. Маркова, Т.А. Влияние течения раннего неонатального периода на формирование аллергических заболеваний у детей / Т.А. Маркова, Т.Г. Авдеева // Российские медицинские вести. – 2000. – № 1. – С. 36-40.

179. Мартынов, А.И. Врожденные дисплазии соединительной ткани / А.И. Мартынов, О.Б. Степура // Вести Российской АМН. – 1998. – № 2. – С. 47-54.

180. Марусов, А.П. Иммунные реакции беременных с гестозом / А.П. Марусов, Е.П. Федоткина // Акушерство и гинекология – 2009. – № 5. – С. 22-26.

181. Маскина, А.В. Внешние и некоторые неврологические стигмы дизэмбриогенеза у больных хроническим обструктивным бронхитом / А.В. Маскина, Е.В. Машенцева, А.В. Ягода // Тезисы докладов XII Национального конгресса по болезням органов дыхания. – М., 2002. – С. 22.

182. Масюк, В.С. Современные вопросы эпидемиологии и патогенеза аллергии и атопии у детей и подростков / В.С. Масюк, О.Г. Хурцилава // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, № 4. – С. 112-115.

183. Мачарадзе, Д.Ш. Пилотный скрининг аллергических заболеваний при диспансеризации школьников г. Москвы / Д.Ш. Мачарадзе // Российский аллергологический журнал. – 2006. – № 4. – С. 28-32.

184. Мизерницкий, Ю.Л., Дифференцированная иммунокоррекция у детей с частыми респираторными инфекциями / Ю.Л. Мезерницкий, И.М. Мельникова. – М.: Оверлей, 2009. – 142 с.

185. Метельская, В.А. Оксид азота: роль в регуляции биологических функций, методы определения в крови человека / В.А. Метельская, Н.Г. Гуманова // Лабораторная медицина. – 2005. – № 7. – С. 19-24.

186. Миронова, Ж.А. Молекулярные механизмы стероидорезистентности при бронхиальной астме: роль интерлейкинов 4 и 13 / Ж.А. Миронова // Казанский медицинский журнал. – 2011. – № 6. – С. 880-882.

187. Милковска-Димитрова, Т. Врожденна соеденительнотканна малостойкость у децата / Т. Милковска-Димитрова. – София: Медицина и физкультура, 1987. – 189 с.

188. Молекулярно-клеточные механизмы эндотелиальной дисфункции различного генеза / А.И. Инжутова, А.А. Ларионов, А.Б.Салмина [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – № 5. – С. 53-59.

189. Молекулярные маркеры воспаления в бронхиальном содержимом при различных фенотипах тяжелой бронхиальной астмы / Е.А. Геренг, О.В.Суходоло, Р.И. Плешко [и др.] // Бюлл. сиб. мед. 2011.- №3 – С.24-30.

190. Мошкевич, В.С. Связь между атопическими и инфекционными заболеваниями / В.С. Мошкевич, О.А. Митковская // Аллергология и иммунология. – 2004. – Т. 5, № 4. – С. 564-571.

191. Намазова, Л.С. Патогенетические основы дифференцированного лечения бронхиальной астмы у детей: автореф. дис. … д-ра мед. наук. – М., 2000. – 41 с.

192. Насонов, Е.Л. Маркеры активации эндотелия (тромбомодуллин, антиген фактора Виллебранда и ангиотензинпревращающий фермент): клиническое значение / Е.Л. Насонов, А.А. Баранов, Н.П. Шилкин // Клиническая медицина. – 1999. – № 11. – С. 4-10.

193. Невзорова, В.А. Роль окиси азота в регуляции легочных функций / В.А. Невзорова, М.В. Зуга, Б.И. Гельцер // Терапевтический архив. – 1997. – № 3. – С. 68-73.

194. Ненашева, Н.М. Значение малых бронхов при некоторых фенотипах астмы и эффективность экстрамелкодисперсного ингаляционного кортикостероида циклесонид / Н.М. Ненашева // Фарматека. – 2013. – № 1-13 (спецвыпуск). – С. 57-65.

195. Ненашева, Н.М. Современные представления о фенотипах бронхиальной астмы у детей / Н.М. Ненашева // Фарматека. – 2013. – № 4. – С. 41-46.

196. Нестеренко, З.В. Роль врожденной дисплазии соединительной ткани в клинике бронхиальной астмы у детей / З.В. Нестеренко, Е.Ю. Нестеренко // Украинский пульмонологический журнал. – 2000. – № 2. – С. 65.
197. Нетребенко, О.К. Питание и развитие иммунитета у детей на разных видах вскармливания / О.К. Нетребенко // Педиатрия. – 2005. – № 6. – С. 50-56.
198. Нетребенко, О.К. Развитие пищевой толерантности и профилактика аллергии у детей / О.К. Нетребенко // Педиатрия. – 2006. – № 5. – С. 56-60.
199. Нечаева, Г.И. Дисплазия соединительной ткани: пульмонологические аспекты / Г.И. Нечаева, И.А. Викторова, И.В. Друк // Пульмонология. – 2004. – № 2. – С. 116-119.
200. Нечаева, Г.И. Респираторная патология и дисплазия соединительной ткани: возможна ли единая концепция? / Г.И. Нечаева, М.В. Вершинина, С.Е. Говорова // Пульмонология. – 2009. – № 6. – С.5-10.
201. Новик, Г.А. Бронхиальная астма и врожденный стридор гортани у детей / Г.А. Новик, А.Ю. Петруничев, И.В. Макарова //Лечащий врач. – 2011. – № 2. – С. 79-88.
202. Новиков В.П. Семиотика наследственных болезней у детей (симптом-синдром-болезнь) / В.П. Новиков. – М.: Триада – Х, 2009. – 432 с.
203. Новиков, А.И. Физиология и патология эндотелия / А.И. Новиков, А.В. Кононов, Ю.А. Новиков // Сибирский медицинский журнал. – 2005. – № 1. – С. 5-10.
204. Новикова, Н. Дисфункция эндотелия – новая мишень медикаментозного воздействия при сердечно-сосудистых заболеваниях / Н. Новикова // Врач. – 2005. – № 8. – С. 51-53.
205. Новые возможности контроля эффективности анти-IgE-терапии при тяжелой бронхиальной астме у детей / С.Э. Цыпленкова, Ю.Л. Мизерницкий, Л.В. Соколова [и др.] // Российский вестник перинаталогии и педиатри. – 2013. – № 3. – С. 47-52.

206. Носуля, Е.В. Патогенетическое значение и коррекция назальной обструкции при аллергическом рините / Е.В. Носуля // Consilium medicum. – 2009. – Т. 11, № 3. – С. 77-80.
207. Образцова, Е.В. Препараты интерферона и его индукторы при гриппе и ОРИ у детей / Е.В. Образцова, Л.В. Осодак, Е.Г. Головачева // Детские инфекции. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 35-40.
208. Овчаренко, С.И. Что может улучшить контролем течения бронхиальной астмы? / С.И. Овчаренко, М.Н. Акулова, А.Б. Смулевич // Consilium medicum – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 62-67.
209. Огородова, Л.М. Комбинированная терапия тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы / Л.М. Огородова, О.С. Кобякова, Ф.И. Петровский // Врач. – 2002. – № 3. – С. 51-54.
210. Огородова, Л.М. ОПТИМА-инструмент для выбора терапии бронхиальной астмы / Л.М. Огородова // Consilium medicum. – 2010. – Экстравыпуск. – С. 15-16.
211. Огородова, Л.М. Системы ингаляционной доставки препаратов в дыхательные пути / Л.М. Огородова // Пульмонология. – 1999. – № 1. – С. 84-87.
212. Огородова, Л.М. Стремление к полному контролю бронхиальной астмы: обсуждение актуальных вопросов / Л.М. Огородова, Ф.И. Петровский // Российский аллергологический журнал. – 2006. – № 2. – С. 53-59.
213. Окружающая среда, астма и аллергия / B. Brunekreef, A. Custovic, M. Wiskman, F. de Blay // Спорные вопросы в аллергологии: семинар Института аллергии. – Берлин, 2006. – С. 22-33.
214. Оксид азота при хронической бронхолегочной патологии у детей / Т.Е. Сорокина, И.Е. Смирнов, Р.Б. Исаева [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2007. – № 5. – С. 51-54.
215. Орлова, Н.А. Дисплазия соединительной ткани и структурно-функциональное состояние эндотелия у детей, больных бронхиальной астмой: автореф. дис. … канд. мед. наук. – Уфа, 2008. – 22 с.

216. Основы клинической иммунологии / Э. Чепель, М. Хейни, С. Мисбах, Н. Сновден: пер. с англ. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 416 с.

217. Особенности гистоморфологических изменений в слизистой оболочке носа у больных аллергическим ринитом под влиянием специфической иммунотерапии / Г.А. Гаджимирзаев, М.М. Багомедов, Р.Г. Гаджимирзаева, А.А. Гамзатова // Российская ринология. – 2001. – № 1. – С. 17-19.

218. Особенности продукции цитокинов и характеристика моноцитов при осложненной гестозом беременности / Н.А. Хонина, А.В. Дударева, М.А. Тихонова [и др.] // Иммунология. – 2005. – № 3. – С. 156-160.

219. Особенности развития острофазного ответа и цитокинемии при системной воспалительной реакции инфекционного и не инфекционного генеза / Д.А. Левит, И.Н. Лейдерман, Е.Ю. Гусев, А.Л. Левит // Инфекции в хирургии. – 2007. – № 1. – С. 33-37.

220. Особенности системы гемостаза у беременных с гестозом и плацентарной недостаточностью / А.Н. Стрижаков, А.Д. Макацария, И.В. Игнатко [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 5-12.

221. Оценка состояния иммунной системы у больных бронхиальной астмы с сопутствующими заболеваниями полости носа и околоносовых пазух / Н.В. Чичкова, А.С. Лопатин, Е.П. Гитель, Н.С. Сулейманов // Вестник оториноларингологии. – 2012. – № 12. – С. 27-30.

222. Павлов, О.Г. Генетические аспекты гестозов / О.Г. Павлов, В.П. Иванов // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 3. – С. 8-10.

223. Павлущенко, Е.В. Влияние факторов риска на развитие респираторной патологии у детей – прямых потомков больных бронхиальной астмой и хроническим бронхитом / Е.В. Павлущенко // Педиатрия. – 2002. – № 5. – С. 15-20.

224. Патогенез гестоза как проявление иммунокомплексной патологии эндотелия (острый иммунный эндотелиоз) / И.С. Сидорова, О.И. Гурина, А.П. Милованов [и др.] //Акушерство и гинекология. – 2008. – № 6. – С. 13-17.

225. Паттерсон, Р. Аллергические болезни: диагностика и лечение / Р. Паттерсон, Л.К. Грэммер, П.А. Гринбергер. – М., 2000. – 733 с.

226. Пахновский, И.М. Гипервентиляционный синдром у больного с наследственной мезенхимальной дисплазией / И.М. Пахновский, В.Ф. Маринин, И.Л. Иванова // Терапевтический архив. – 1997. – № 3. – С. 45-47.

227. Перспективы медикаментозного лечения эндотелиальной дисфункции / Г.А. Романовская, Е.В. Акатова, Г.Н. Гороховская [и др.] // Фарматека. – 2005. – № 9. – С. 31-37.

228. Перцева, В.А. Характеристика гуморального иммунитета недоношенных новорожденных детей в зависимости от особенностей течения неонатального периода / В.А. Перцева, Н.И. Захарова // Русский медицинский журнал. – 2011. – № 22. – С. 1990-93.

229. Петровская, Ю.А. Роль оксида азота как маркера атопического воспаления при бронхиальной астме у детей: автореф. дис. … канд. мед. наук. – Томск, 2001. – 21 с.

230. Пискунов, Г.З. Свободу носовому дыханию / Г.З. Пискунов, С.З. Пискунов // Российская ринология. – 2010. – № 4. – С. 34-45.

231. Полиморфизм в генах человека, ассоциирующихся с биотрансформацией ксенобиотиков / В.А. Спицын, С.В. Макаров, Г.В. Пай, Л.С. Бычковская // Вестник ВОГиС. – 2006. – Т. 10, № 1. – С. 97-105.

232. Полиморфизм генов интерлейкинов и их рецепторов: популяционная распространенность и связь с атопической бронхиальной астмой / М.Б. Фрейдин, В.П. Пузырев, Л.М. Огородова [и др.] // Генетика. – 2002. – Т. 38, № 12. – С. 1710-1718.

233. Полиморфизм генов ферментов биотрансформации и особенности бронхиальной астмы у детей / В.В. Ляхович, С.М. Гавалов, В.А. Вавилин [и др.] // Пульмонология. – 2002. – Т. 12, № 2. – С. 31-38.

234. Полиморфизм клинических проявлений синдрома соединительнотканной дисплазии / В.И. Маколкин, В.И. Подзолков, А.В. Родионов [и др.] // Терапевтический архив. – 2004. – № 11. – С. 77-80.

235. Поражения желудочно-кишечного тракта у детей с пищевой аллергией / П.В. Шумилов, М.И. Дубровская, О.В. Юдина [и др.] // Трудный пациент. – 2007. – Т. 5, № 10. – С. 19-25.

236. Потапнев, М.П. В-лимфоциты. Цитокинобразующая функция / М.П. Потапнев // Иммунология. – 1994. – № 4. – С.4-8.

237. Прахов, А.В. Болезни сердца плода и новорожденного ребенка / А.В. Прахов, В.А. Гапоненко, Е.Г. Игнашина. – Нижний Новгород: изд-во НГМА, 2001. – 188 с.

238. Прогнозирование контроля атопической бронхиальной астмы у детей / Л.Л. Гурьева, Э.И. Эткина, Н.А. Орлова [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – № . – С.62-65.

239. Пузырев, В.П. Генетика мультифакториальных заболеваний: между прошлым и будущим / В.П. Пузырев // Медицинская генетика. – 2003. – Т. 2, № 12. – С. 498-508.

240. Пузырев, В.П. Медицинские аспекты экогенетики / В.П. Пузырев // Соросовский образовательный журнал. – 1997. – № 8. – С. 20-26.

241. Пчельников, Ю.В. Ингаляционные глюкокортикостероиды в терапии бронхиальной астмы / Ю.В. Пчельников, В.И. Новикова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2004. – № 2. – С. 145-149.

242. Пыцкий, В.И. Некоторые дискуссионные проблемы аллергологии. II. Взгляд на бронхиальную астму и атопию / В.И. Пыцкий // Российский аллергологический журнал. – 2007. – № 1. – С. 36-43.

243. Рамазанова, Н.Н. Клиническая значимость полиморфных вариантов гена индуцибельной синтазы оксида азота и генов цитокинов, регулирующих ее синтез, у детей, больных бронхиальной астмой: автореф. дис. … канд. мед. наук. – Уфа, 2008. – 22 с.

244. Распространенность аллергических заболеваний и их факторов риска среди детей 6–7 лет. Когортное одномоментное исследование / Т.Н. Биличенко, А.Г. Чучалин, Н.В. Ефименко, Н.А. Фурсов // Пульмонология. – 2006. – № 1. – С. 5-17.

245. Распространенность аллергических заболеваний у подростков / Э.К. Минкаилов, К.-М.О. Минкаилов, Р.М. Абуева, А.Б. Строк // Пульмонология. – 2005. – № 1. – С. 77-80.

246. Распространенность аллергических заболеваний у школьников Астрахани / Д.А. Безрукова, Л.С. Намазова, А.А. Джумагазиев, О.А. Шелкова // Педиатрическая фармакология. – 2007. – Т. 4, № 4. – С. 72-75.

247. Ребров, А.П. Неинвазивное определение функции периферических сосудов у больных бронхиальной астмой / А.П. Ребров, Н.А. Кароли, О.В. Мешковская // Пульмонология. – 2002. – № 2. – С. 38-44.

248. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2006. – 312 с.

249. Ревякина, В.А. Применение специализированных смесей на основе гидролизованного белка у детей группы высокого риска развития аллергических заболеваний / В.А. Ревякина, А.В. Гамалеева, Т.Э. Боровик // Вопросы современной педиатрии. – 2002. – Т. 1, № 4. – С. 28-32.

250. Ревякина, В.А. Эпидемиология аллергических заболеваний у детей и организация педиатрической аллергологической службы в России / В.А. Ревякина // Педиатрия. – 2003. – № 4. – С. 47-52.

251. Ревякина, В.А. Эффективность аллерген-специфической иммунотерапии пероральными аллергенами «Весенняя смесь ранняя» у детей с поллинозом / В.А. Ревякина, Н.А. Арсентьева, Т.А. Филатова // Российский аллергологический журнал. – 2007. – № 2. – С. 63-67.

252. Редькин, Ю.В. Дисфункция эндотелия: механизмы и возможности фармакологической регуляции / Ю.В. Редькин // Омский научный вестник. – 2003. – № 3. – С. 33-36.

253. Резник, И.Б. Введение в общую иммунологию для врачей. Лекция 2. Ключевые молекулы / И.Б. Резник // Аллергология. – 1998. – № 4. – С. 44-52.

254. Реутов, В.П. Медико-биологические аспекты циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала / В.П. Реутов // Вестник РАМН. – 2000. – № 4. – С. 35-41.

255. Ройт, А. Иммунология: пер. с англ. / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл. – М., 2000. – 425 с.

256. Роль глюкокортикоидных гормонов в развитии аллергического воспаления. II. Собственные данные / Н.Л. Шапорова, В.И. Трофимов, Т.П. Сесь [и др.] // Аллергология. – 2000. – №4. – С. 3-17.

257. Роль окружающей среды и образа жизни / C. Adnan, B. Brunekreef, F. de Blay, M. Wickman // Спорные вопросы аллергологии: семинар Института аллергии. – Берлин, 2006. – С. 22-33.

258. Роль оксида азота в реакции адаптации к гипоксии у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких / В.И. Блажко, В.В. Ефимов, Т.Н. Бондарь [и др.] // Украінськи терапевтичний журнал. – 2005. – № 2. – С. 52-55.

259. Роль респираторных вирусов в развитии аллергии / В.Б. Гервазиева, В.В. Сверановская, Ю.А. Штерншис, Б.Ф. Семенов // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 3-8.

260. Роль респираторных инфекций в обострениях бронхиальной астмы / А.Г. Чучалин, Т.П. Оспельникова, Г.Л. Осипова [и др.] // Пульмонология. – 2007. – № 5. – С. 14-18.

261. Роль эндотелиальной дисфункции и коагулогических нарушений в развитии легочного фиброза у больных интерстициальными болезнями лег-

ких / Е.Н. Попова, Д.В. Архипова, Л.В. Козловская [и др.] // Клиническая медицина. – 2004. – № 6. – С. 38-41.

262. Руководство по диагностике, лечению и профилактике бронхиальной астмы / под ред. А.Г. Чучалина. – М., 2005. – 52 с.

263. Румянцев, А.Г. Актуальные проблемы подростковой медицины / А.Г. Румянцев, Д.Д. Панков. – М.: Столичный бизнес, 2002. – 376 с.

264. Рывкин, А.И. Синдром дисплазии соединительной ткани у детей со стенозирующими ларинготрахеитами / А.И. Рывкин, С.Н. Орлова, Н.С. Побединская // Педиатрия. – 2006. – № 3. – С. 10-14.

265. Самсыгина, Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии / Г.А. Самсыгина // Педиатрия. – 2005. – № 1. – С. 66-74.

266. Сердюк, С.А. Особенности клиники и диагностики сколиоза у детей и подростков с врожденной дисплазией соединительной ткани / С.А. Сердюк // Вісник ортопедіі, травматологіі та протезування. – 2001. – № 4. – С. 58-61.

267. Серебрянский О. Ю. Клинико-иммунологические особенности гиперпролактинемического гипогонадизма у женщин репродуктивного возраста: дис. … канд. мед. наук. – М., 2002. – 146 с.

268. Серов, В.В. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология) / В.В. Серов, А.Б. Шехтер. – М.: Медицина, 1981. – 312 с.

269. Серов, В.Н. Акушерская патология и синдром системного воспалительного ответа / В.Н. Серов // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12, № 13. – С. 741-742.

270. Сильвестров, В.П. Клинические аспекты трахеобронхиальной дискинезии / В.П. Сильвестров, Ю.С. Крысин // Терапевтический архив. – 2002. – № 3. – С. 36-38.

271. Симбирцев, А.С. Цитокины в иммунопатогенезе и лечении аллергии// Российский Аллергологический Журнал.-2007.-№1.-Р.5-19.

272. Скиба, В.П. Трахеобронхиальная дискинезия: автореф. дис. … канд. мед. наук. – Минск, 1995. – 21 с.

273. Скотина, Е.Н. Синдром трахеобронхиальной дискинезии у больных бронхиальной астмой / Е.Н. Скотина // Инструментальные методы исследования во врачебной практике: сб. науч. тр. – Саратов, 1996. – С. 84-85.
274. Смирнова, М.О. Клинико-патогенетические варианты хронического бронхита у детей / М.О. Смирнова, Н.Н. Розинова, П.П. Захаров // Тезисы докладов XVI Национального конгресса по болезням органов дыхания. – СПб., 2006. – С. 73.
275. Смоленов, И.В. Первичная профилактика бронхиальной астмы у детей / И.В. Смоленов, Н.Г. Машукова // Consilium medicum. – 2001. – Т. 3, № 9. – С. 17-21.
276. Современные аспекты диагностики и лечения аллергического ринита / В.А. Ревякина, Л.Л. Виленчик, О.Ф. Лукина, Т.А. Филатова // Российский аллергологический журнал. – 2007. – № 5. – С. 36-45.
277. Современные аспекты профилактики респираторных инфекций у детей с атопией / А.Б. Малахов, Е.Г. Кондюрина, Т.Н. Елкина, В.А. Ревякина // Лечащий врач. – 2007. – № 7. – С. 91-93.
278. Состояние вазорегулирующей функции эндотелия при гипертонической болезни и хронической сердечной недостаточности / Я.И. Коц, Е.Н. Денисов, Р.З. Бахтияров [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2005. – № 3. – С. 15-18.
279. Состояние эндотелия и оксида азота при сердечной недостаточности / В.С. Задионченко, И.В. Погонченкова, О.И. Нестеренко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2005. – № 1. – С. 80-87.
280. Сравнительная характеристика содержания IgE у детей с атопическими заболеваниями, протекающими на фоне персистирующих инфекций / Л.М. Огородова, О.В. Козина, В.Ф. Раенко, Э.А. Ломан // Аллергология. – 2005. – № 1. – С. 13-16.
281. Стародубцева, М.С. Состояние кардиодинамики у детей с малыми аномалиями развития сердца / М.С. Стародубцева // Вестник РГМУ. – 2005. – № 3. – С. 137.

282. Стрижаков, А.Н. Принципы патогенетической терапии при нарушениях состояния плода на фоне осложненного течения беременности / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко, М.В. Рыбин // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – Т. 5, № 3. – С. 5-14.

283. Сыромятников, Н.В. Метаболическая активность легких при воспалении в легких и бронхах / Н.В. Сыромятников, В.А. Гончарова // Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия / под ред. Г.Б. Федосеева. – СПб.: Нордмед-издат, 1998. – С. 175-193.

284. Тарасова, Г.Д. Особенности лечения осложненных форм аллергического ринита / Г.Д. Тарасова // Лечащий врач. – 2008. – № 4. – С. 6-9.

285. Терминология, определенная с позиций клиники, классификация врожденной дисплазии соединительной ткани / В.М. Яковлев, Г.И. Нечаева, И.А. Викторова, А.В. Глотов // Дисплазия соединительной ткани: матер. симп. – Омск, 1990. – С. 3-5.

286. Тимофеева, Е.П. Дисплазия соединительной ткани у детей с врожденными аномалиями развития органов мочевой системы: автореф. дис. … канд. мед. наук. – Новосибирск, 1996. – 20 с.

287. Торшхоева, Р.М. Аллергия и антигистаминные препараты / Р.М. Торшхоева // Педиатрическая фармакология. – 2008. – Т. 5, № 3. – С. 82-84.

288. Тренева, М.С., Вероятность аллергического заболевания ребенка при проявлениях аллергии у его родственников / М.С. Тренева, А.Н. Пампура // Российский аллергологический журнал. – 2006. – № 3. – С. 40-43.

289. Трофимов, В.И. О некоторых нарушениях механизмов гормональной регуляции у больных бронхиальной астмой / В.И. Трофимов, Н.Л. Вишневская // Терапевтический архив. – 1989. – № 5. – С. 89-91.

290. Узунова, А.Н. Нитроксидергические процессы в патогенезе пневмонии у детей / А.Н. Узунова, Е.В. Красовская // Педиатрия. – 2003. – № 5. – С. 1-4.

291. Узунова, А.Н. Особенности клеточного состава носовой слизи у подростков при курении табака / А.Н. Узунова, В.В. Мрясева // Педиатрия. – 2007. – Т. 86, № 2. – С. 111-113.

292. Украинцев, С.Е. Грудное молоко: пребиотик, пробиотик или синбиотик / С.Е. Украинцев, О.К. Нетребенко // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, № 1. – С. 95-98.

293. Упорно рецидивирующая обструкция бронхов у часто болеющих детей раннего возраста без атопии / В.К. Котлуков, В.А. Бычков, Л.Г. Кузьменко [и др.] // Педиатрия. – 2006. – № 5. – С. 42-47.

294. Уровень оксида азота в популяционном исследовании астмы и аллергии у детей школьного возраста / Е.М. Камалтынова, Л.М. Огородова, И.А. Деев [и др.] // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2010. – Т. 2, № 2. – С. 26-32.

295. Учайкин, В.Ф. Часто болеющие дети – современный взгляд на ведение и иммунопрофилактику / В.Ф. Учайкин, В.К. Таточенко, Т.И. Гаращенко // Детские инфекции. – 2005. – № 5. – С. 65-67.

296. Федорова, Ю.Ю. Молекулярно-генетические аспекты бронхиальной астмы / Ю.Ю. Федорова, А.С. Карунас, Э.К. Хуснутдинова // Молекулярная генетика. – 2010. – № 1. – С. 8-17.

297. Филиппенко, П.С. Клиническая картина экспираторного стеноза трахеи и его влияние на прогрессирование бронхолегочной патологии / П.С. Филиппенко, Т.Б. Кучмаева, С.П. Попов // Клиническая медицина. – 2006. – № 9. – С. 22-24.

298. Филиппова, Н.А. Продукты NO-синтазной активности и воспаление дыхательных путей: метаболизм, патофизиологическая роль при аллергических заболеваниях (обзор литературы) / Н.А. Филиппова, Л.Ю. Каминская, И.В. Михаленкова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 8. – С. 3-9.

299. Фисенко, В. Принципы действия глюкокортикостероидов при бронхиальной астме / В. Фисенко, Н. Чичкова // Врач. – 2006. – № 2. – С. 52-57.

300. Фисенко, В. Ремоделирование при бронхиальной астме: принципы формирования и возможности фармакологического воздействия / В. Фисенко, Н. Чичкова // Врач. – 2006. – № 12. – С. 14-20.

301. Фисенко, В. Сосудистый компонент ремоделирования при бронхиальной астме и эффекты лекарственных средств / В. Фисенко // Врач. – 2007. – № 1. – С. 17-18.

302. Фомина, Д.С. Современная концепция фенотипирования бронхиальной астмы – взгляд клинициста / Д.С. Фомина, Л.А. Горячкина // Фарматека. – 2013. – № 1-13 (спецвыпуск). – С. 30-34.

303. Фомина, Л.Н. Клинические особенности течения артритов у детей с признаками дисплазии соединительной ткани: автореф. дис. … канд. мед. наук. – М., 1993. – 23 с.

304. Фрейдин, М.Б. Вклад полиморфизма генов интерлейкинов в изменчивость количественных факторов риска атопической бронхиальной астмы / М.Б. Фрейдин, Л.М. Огородова, В.П. Пузырев // Медицинская генетика. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 130-135.

305. Фрейдлин, И.С. Интерлейкин-12 – ключевой цитокин иммунорегуляции / И.С. Фрейдлин // Иммунология. – 1999. – № 4. – С. 5-9.

306. Хадарцев, А.А. Экспираторные стенозы трахеи и бронхов. Вопросы диагностики, лечения, профилактики / А.А. Хадарцев // Вестник новых медицинских технологий. – 1999. – Т. 6, № 3-4. – С. 85-87.

307. Хаитов, М.Р. Роль респираторных вирусов в патогенезе бронхиальной астмы / М.Р. Хаитов // Иммунология. – 2003. – № 1. – С. 58-64.

308. Характеристика детей раннего возраста, рожденных от матерей с привычным невынашиванием беременности / П.М. Крюков, Л.М. Казакова, А.В. Шабалдин, А.Н. Глушков // Педиатрия. – 2005. – № 5. – С. 106-109.

309. Цитокины и оксид азота при бронхиальной астме / Ф.И. Петровский, Ю.А. Петровская, Л.М. Огородова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2002. – № 1. – С. 70-74.

310. Цой, А.Н. GINA 2006: новые рекомендации по фармакотерапии бронхиальной астмы / А.Н. Цой, В.В. Архипов // Русский медицинский журнал. – 2007. – № 4. – С. 255-258.

311. Цой, А.Н. Бронхиальная астма: новые решения / А.Н. Цой, В.В. Архипов. – М.: МИА, 2007. – 320 с.

312. Цой, А.Н. Ингаляционные глюкокортикоиды: эффективность и безопасность / А.Н. Цой // Русский медицинский журнал. – 2001. – № 9. – С. 182-185.

313. Цой, А.Н. Контроль над бронхиальной астмой: каким он будет завтра? / А.Н. Цой, В.В. Архипова // Пульмонология. – 2004. – № 4. – С. 92-104.

314. Цыпленкова, С.Э. Клиническое значение определения уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе при заболеваниях легких у детей / С.Э. Цыпленкова, Ю.Л. Мизерницкий // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2005. – № 6. – С. 16-21.

315. Чучалин, А.Г. Достижения в лечении астмы в России в первой декаде нового тысячелетия / А.Г. Чучалин // Consilium medicum. – 2010. – Экстравыпуск. – С. 11-13.

316. Чучалин, А.Г. Хронические обструктивные болезни легких / А.Г. Чучалин. – М.: Бином, 2000. – 510 с.

317. Шаймуратов, Р.И. Долгосрочный прогноз бронхиальной астмы: от постановки диагноза до хронизации процесса / Р.И. Шаймуратов, А.А. Визель // Вестник современной клинической медицины. – 2012. – Т. 5, № 1. – С. 56-62.

318. Шалина, Р.И. Гестоз. Современное состояние вопроса / Р.И. Шалина // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 5. – С. 27-33.

319. Шестакова, М.В. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома? / М.В. Шестакова // Российский медицинский журнал. – 2001. – № 9. – С. 17-20.

320. Шиляев, Р.Р. Дисплазия соединительной ткани и ее связь с патологией внутренних органов у детей и взрослых / Р.Р. Шиляев, С.Н. Шальнова // Вопросы современной педиатрии. – 2003. – № 5. – С. 61-67.

321. Щурин, М.Р. Нерешенные проблемы детской аллергологии / М.Р. Щурин, Ю.С. Смолкин // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2003. – Пилотный номер. – С. 1-2.

322. Экология жилых помещений и аллергия / Т.М. Желтикова, А.Б. Антропова, А.Д. Петрова-Никитина [и др.] // Аллергология. – 2004. – № 3. – С. 37-40.

323. Экспрессия цитокинов в конденсате выдыхаемого воздуха и ее взаимосвязь с клинико-функциональными показателями бронхиальной астмы / И.Д. Дугарова, Э.Х. Анаев, Т.П. Оспельникова, А.Г Чучалин // Пульмонология. – 2010. – № 3. – С. 57-61.

324. Эндокринология: национальное руководство/ под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 1072 с.

325. Эндотелиальная дисфункция в развитии гестоза / И.С. Сидорова, А.Г. Габибова, Н.А. Никитина, А.В. Бардачова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – № 31. – С. 41-46.

326. Эпидемиология бронхиальной астмы в детском возрасте / Е.И. Лютина, Ф.К. Манеров, Т.Н. Курилова [и др.] // Педиатрия. – 2005. – № 4. – С. 111-114.

327. Эпидемиология и профилактика аллергических болезней и бронхиальной астмы на современном этапе / Л.С. Намазова, Н.И. Вознесенская, Р.М. Торшхоева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2004. – № 4. – С. 66-70.

328. Юлдашева, А.А. Подходы к объективизации критериев отбора детей, больных поллинозом, для повышения эффективности аллерген-специфической иммунотерапии: автореф. дис…канд. мед. наук. – Уфа, 2009. – 24 с.

329. Юлдашева, И.А. Легочная гипертензия и особенности синтеза оксида азота у больных бронхиальной астмой / И.А. Юлдашева, А.И. Аляви, М.И. Арипова // Клиническая медицина. – 2003. – № 2. – С. 39-41.

330. Юлдашева, И.А. Состояние эндотелия сосудов у больных бронхиальной астмой / И.А. Юлдашева // Клиническая медицина. – 2004. – № 5. – С. 36-39.
331. Ягода, А.В. Оценка комплекса внешних фенотипических признаков для выявления малых аномалий сердца / А.В. Ягода, Н.Н. Гладких // Клиническая медицина. – 2004. – № 7. – С. 30-33.
332. Яковлев, В.М. Взгляд клинициста на проблему дисплазии соединительной ткани. Классификационная концепция / В.М. Яковлев, Г.И. Нечаева, И.А. Викторова // Дисплазия соединительной ткани: матер. симп. – Омск, 2002. – С. 3-10.
333. Яковлев, В.М. Иммунопатологические синдромы при наследственной дисплазии соединительной ткани / В.М. Яковлев, А.В. Глотов, А.В. Ягода. – Ставрополь, 2005. – 234 с.
334. Яковлев, В.М. Классификационная концепция наследственной дисплазии соединительной ткани / В.М. Яковлев, Г.И. Нечаева // Омский научный вестник. – 2001. – № 16. – С. 68-70.
335. Яковлев, В.М. Соединительнотканная дисплазия костной ткани / В.М. Яковлев, Р.С. Карпов, Е.Г. Бакулина. – Томск: STT, 2004. – 104 с.
336. Яковлев, В.М. Сосудистый эндотелий и хламидийная инфекция / В.М. Яковлев, А.П. Новиков. – М.: Медицина, 2000. – 172 с.
337. A catalog of 106 singl-nucleotide polymorphisms (SNPs) and 11 other types of variations in genes for transforming growth factor- beta-1 (TGF-beta-1) and signaling pathway / H. Watanabe, A. Kinoshita, T. Yamada [et al.] // J. Gum. Genet. – 2002. – Vol. 47. – P. 478-83.
338. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing / J.A. Castro-Rodriguez, C.J. Holberg, A.L. Wright, F.D. Martinez // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 162. – P. 1403-406.
339. Airway remodeling in asthma / R. Beasley, C. Page, L. Lichtenstein // Clin.Exp.All.Rev. – 2002. –Vol.2. – P.109-116.
340. A second mutation in the type II procollagen (COL 2al) causing the Sticler syndrome (arthroopthalmology). Is also a premature termination codon / N.N. Ah-

mad, D.M. McDonald-McGinn, E.H. Zackal [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 1993. – Vol. 52. – P. 39-45.

341. Abu-Hasan, M. Exercise-induced dyspnea in children and adolescents: if not asthma then what? / M. Abu-Hasan, B. Tannous, M. Weinberg // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2005. – Vol. 94, № 3. – P. 366-71.

342. Akdis, M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy / M. Akdis, C.A. Akdis // J. Allergy Clin. Immunol. – 2007. – Vol. 119, № 4. – P. 780-89.

343. Akhabir, L. Genome-wide Association Studies for Discovery of Genes Involved in Asthma / L. Akhabir, A.J. Sandford // Respirology. – 2011. – Vol. 28. – P. 1440-1479.

344. Allergen sensitization in children with asthma and rhinitis: marked variations related to age and microgeographical factors / L. Moral, M. Roig, J. Garde [et al.] // Allergol. Immunopathol. – 2008. – Vol. 36, № 3. – P. 128-33.

345. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) / J. Bousquet, P. van Cauwenberge, N. Khaltaev [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2001. – Vol. 108, № 5. – P. S147-334.

346. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life / B. Bjorksten, E. Sepp, K. Julge [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2001. – Vol. 108. – P. 516-20.

347. An Official American Thoracis Society/ European Respiratory Society Statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical trials and clinical practice / H.K. Reddel, D.R. Taylor, E.D. Bateman [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 180. – P. 59-99.

348. Anderson, H.R. Asthma from birth to age 23: incidence and relation to prior and concurrent atopic disease / H.R. Anderson, A.C. Pottier, D.P. Strachan // Thorax. – 1992. – Vol. 47 – P. 537-42.

349. Andre, C. The development of local immunotherapy / C. Andre // Allergy Clin. Immunol. – 2001. – № 2. – P. 45-53.

350. Anti-thyroid antibodies in patients with hyperprolactinemia / M. Ishibashi, N. Kuzuya, S. Sawada [et al.] // Endocrinol. Jpn. – 1991. – № 38. – P. 517-22.

351. Are children at high familial risk of developing allergy born into a low risk environment? The PIAMA Birth Cohort Study. Prevention and incidence of asthma and mite allergy / A. Wijga, H.A. Smit, B. Brunekreef [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2001. – Vol. 31, № 4. – P. 576-81.

352. Asher, M.I. The International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC). ISAAC Streeting Committee / M.I. Asher, S.K. Weiland // Clin. Exp. Allergy. – 1998. – Vol. 28. – P. 52-66.

353. Ashutosh, K. Nitric oxide and asthma: a review / K. Ashutosh // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2000. – Vol. 6, № 1. – P. 21-5.

354. Association between a sequence variant in the IL-4 gene promoter and FEV(1) in asthma / E.G. Burchard, E.K. Silverman, L.J. Rosenwasser [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1999. – Vol. 160. – P. 919-22.

355. Association between atopic sensitization and asthma and bronchial hyperresponsiveness in swedish adults: pets, and not mites, are the most important allergens / P. Plaschke, C. Janson, E. Norrman [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 1999. – Vol. 104. – P. 58-65.

356. Association between C-589T polymorphism of interleukin-4 gene promoter and asthma: a meta-analysis / Y. Li, B. Guo, L. Zhang [et al.] // Respir. Med. – 2008. – Vol. 102. – P. 984-92.

357. Association between polymorphisms in caspase recruitment domain containing 15 and allergy in two German populations / M. Kabesch, W. Peters, D. Carr [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2003. – Vol. 111, № 4. – P. 813-17.

358. Association of asthma and the interleukin-4 promoter gene in Japanese / E. Noguchi, M. Shibasaki, T. Arinami [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 1998. – Vol. 28. – P. 449-53.

359. Association of hepatitis A virus infection with allergic sensitization in a population with high prevalence of hepatitis A virus exposure / A. Gonzales-Quintela, F. Gude, O. Boquete [et al.] // Allergy. – 2005. – Vol. 60. – P. 98-103.
360. Association of polymorphisms in the human IL4 and IL5 genes with atopic bronchial asthma and severity of the disease / M.B. Freidin, O.S. Kobyakova, L.M. Ogorodova, V.P. Puzyrev // Comparative Func. Genom. – 2003. – № 4. – P. 346-50.
361. Asthma control, severity and quality of life: quantilying the effect of uncontrolled disease / H. Chen, M.K. Gould, P.D. Blanc [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2007. – Vol. 120. – P. 396-402.
362. Asthma prevalence, health care use and mortality [Electronic resource] // National Center for Health Statistics, 2008. – Доступно из URL: http://www.odc.gov/nchs/asthma.htm [Дата обращения: 15 июня].
363. Atopic and non-atopic asthma in a farming and a general population / W. Eduard, E. Omenaas, P.S. Bakke [et al.] // Am. J. Indust. Med. – 2004. – Vol. 46. – P. 396-99.
364. B and T cell attenuator implicated in SIT action / M. Okano, N. Otsuki, M. Azuma [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2008. – Vol. 38. – P. 1981-90.
365. Baldacci, S. Allergy markes in respiratory epidemiology / S. Baldacci, E. Omenaas, M.P. Oryszczyn // Eur. Resp. J. – 2001. – № 5. – P. 773-90.
366. Baral, V.R. Food allergy in children / V.R. Baral, J. Hourihane // Postgrad. Med. J. – 2005. – Vol. 81. – P. 693-701.
367. Barnes, P.J. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease / P.J. Barnes // J. Clin. Invest. – 2008. – Vol. 118. – P. 3546-56.
368. Barrett, C.C. Mitral valve prolapsed / C.C. Barrett, M. Kirtley, R. Mangham // J. La State Med. Soc. – 1991. – Vol. 143. – P. 41-43.
369. Bartrman, U. The role of transforming growth factor β in lung development and disease / U. Bartrman, C.P. Speer // Cetst. – 2004. – Vol. 125. – P.754-765.
370. Beighton, P. Hypermobility of joints / R. Beighton, R. Crahame, H. Bird. – Berlin etc.: Springer-Verlag, 1989. – 182 p.

371. Bel, E.H. Clinical phenotypes of asthma / E.H. Bel // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2004. – Vol. 10. – P. 44-50.
372. Besh, L.V. An analysis of the information value of certain factors in the prognosis of the severe form of bronchial asthma in adolescents / L.V. Besh // Lik. Sprava. – 1999. – Vol. 3, № 1. – P. 106-8.
373. Black, J.L. Factors controlling smooth muscle proliferation and airway remodeling / J.L. Black, P.R. Johnson // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. – 2002. – № 2. – P. 47-51.
374. Border, W.A. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis / W.A. Border, N.A. Noble // N. Eng. J. Med. – 1994. – Vol. 331. – P. 1286-92.
375. Borish, L. Endothelin-1: a useful marker for asthmatic inflammation? / L. Borish // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2002. – Vol. 88. – P. 345-46.
376. Boxall, C. The contribution of transforming growth factor-β and epidermal growth factor signaling to airway remodeling in chronic asthma / C. Boxall, S.T. Holgate, D.E. Davies // Eur. Respir. J. – 2006. – Vol. 27. – P. 208-29.
377. Boys have more health problems in childhood than girls: follow-up of the 1987 Finnish birth cohort / M. Gissler, M.R. Jarvelin, P. Louhiala, E. Hemminki // Acta Paediatr. – 1999. – Vol. 88. – P. 310-14.
378. Brain capillary endothelial cells proliferate in response to NGF, express NGF receptors and secrete NGF after inflammation / K. Moser, M. Reindl, I. Blasig, C. Hampel // Brain Res. – 2004. – Vol. 1017. – P. 53-60.
379. Bronchial nitric oxide is related to symptom relief during fluticasone treatment in COPD / L. Lehtimäki, H. Kankaanranta, S. Saarelainen [et al.] // Eur. Respir. J. – 2010. – Vol. 35. – P. 72-78.
380. Burks, W. Skin manifestation of food allergy / W. Burks // Pediatrics. – 2003. – Vol. 111, № 6. – P. 1617-24.
381. Burrows, N.P. The molecular genetics of Ehlers-Danlos syndrome / N.P. Burrows // Clin. Exp. Dermatol. – 1999. – Vol. 24, № 2. – P. 99-106.

382. Buss, W. Airway remodeling and repair / W. Buss, D. Sheppard, S. Bancs-Schlegel // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1999. – Vol. 160. – P. 1035-42.
383. Centner, J. Atlas of immuno-allergology / J. Centner, A.L. de Weck. – Seattle etc.: Hogrefe & Huber Publishers, 2000. – 146 p.
384. Changing trends in sex specific prevalence rates for childhood asthma, eczema, and hay fever / M. Osman, N. Tagiyeva, H.J. Wassall [et al.] // Pediatr. Pulmonol. – 2007. – Vol. 42. – P. 60-5.
385. Chemical pollution, respiratory allergy and asthma: a perspective / G.S. Evans, D. Cadogan, A. Flueckiger [et al.] // J. Appl. Toxicol. – 2007. – Vol. 28, № 1. – P. 1-5.
386. Chetta, A. Therapeutic approach to vascular remonding in asthma / A. Chetta, A. Zanini, D. Olivieri // Pulm. Pharmacol. Therap. – 2007. – Vol. 20. – P. 1-8.
387. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates / H. Bisgaard, M.N. Hermansen, F. Buchvald [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357, № 15. – P. 1487-95.
388. Chromosome 17: association of a large inversion polymorphism with cortico-steroid response in asthma / K.G. Tantisira, R. Lazarus, A.A. Latonjua [et.al] // Pharmagenet. Genomics. – 2008. – Vol. 18. – P. 733-37.
389. Chung, K.F. Measurement and assessment of cough reflex / K.F. Chung // Eur. Resp. Rev. – 2002. – Vol. 12. – P. 226-30.
390. Cigarette smoke has adjuvant and anti-inflammatory properties in asthma / C.M. Bauer, S.J. Dewitte-Orr, K.R. Hornby [et al.] // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. – 2009. – Vol. 40. – P. 38-46.
391. Clinical application of exhaled breath condensate analysis in asthma: prediction of FEV1 improvement steroid therapy / K. Matsunaga, T. Ichikawa, S. Yanagisawa [et al.] // Respiration. – 2009. – Vol. 78. – P. 393-98.
392. Cole, W.G. Collagen genes: mutations affecting collagen structure and expression / W.G. Cole // Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol. – 1994. – Vol. 47. – P. 29-80.

393. Combined effect of IL10 and TGF-β1 promoter polymorphisms as risk factor for aspirin-intolerant asthma and rinosinusitis / S.-H. Kim, E.-M. Yang, B.-Y. Cho, H.-S. Park // Allergy. – 2009. – Vol. 64. – P. 1221-25.
394. Connective tissue and its heritable disorders: molecular, genetic, and medical aspects / eds. B. Steinmann, P.M. Royce, A. Superti-Furga. – N.Y.: Wiley-Liss, 1993. – 709 p.
395. Cooke, J.P. Derangement of the nitric oxide synthase pathway, L-arginine and cardiovascular diseases / J.P. Cooke, V.J. Dzau // Circulation. – 1997. – Vol. 96. – P. 379-82.
396. Corne, J.M. Viruses and asthma / J.M. Corne // Clin. Asthma Rev. – 1997. – Vol. 1, № 2. – P. 71-76.
397. Corry, D.B. Biology and therapeutical potential of the interleukin-4/interleukin-13 signaling pathway in asthma / D.B. Corry, F. Kheradmand // Am. J. Respir. Med. – 2002. – № 1. – P. 185-93.
398. Cytokine gene polymorphism and asthma susceptibility, progress and control level / S. Daneshmandi, A.A. Pourfathollah, Z. Pourpark [et al.] // Mol. Biol. Rep. – 2012. – Vol. 39. – P. 1845-53.
399. Cytokine-regulated accumulation of eosinophils in inflammatory disease / M. Lampinen, M. Carlson, L.D. Hakansson [et al.] // Allergy. – 2004. – Vol. 59, № 8. – P. 793-805.
400. Cohn, L. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression / L. Cohn, J.A. Elias, G.L. Cupp // Annu. Rev. Immunol. – 2004. – Vol. 22. – P. 798-815.
401. Davenport, P.W. Psychophysical assessment of the urge-cough / P.W. Davenport, C.M. Sapienza, D.C. Bolser // Eur. Respir. Rev. – 2002. – Vol. 12. – P. 249-53.
402. Davis, M.S. Repetitive hyperpnoea causes peripheral airway obstruction and eosinophilia / M.S. Davis, A.N. Freed // Eur. Respir. J. – 1999. – Vol. 14. – P. 57-62
403. Deficient Smad7 expression: a putatuve molecular defect in scleroderma / C. Dong, Z. Zhu, T. Wang [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. – 2002. – Vol. 99. – P. 3908-13.

404. Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children / S.L. Prescott, C. Macaubas, T. Smallacombe [et al.] // Lancet. – 1999. – Vol. 353, № 9148. – P. 196-200.
405. Devies, M.G. Clinical biology of nitric oxide / M.G. Devies, G.J. Fulton, P. Hagen // Brit. J. Surg. – 1995. – Vol. 82. – P. 1598-610.
406. Dezateux, C. Lung development and early origins of childhood respiratory illness / C. Dezateux, J. Stocks // Brit. Med. Bull. – 1997. – Vol. 53. – P. 40-57.
407. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report / L.B. Bacharier, A. Boner, K.-H. Carlsen [et al.] // Allergy. – 2008. – Vol. 63, № 5. – P. 5-35.
408. Diet and asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema symptom prevalence: an ecological analysis of the international study asthma and allergies in childhood (ISAAC) data / P. Ellwood, M.I. Asher, B. Bjorksten [et al.] // Eur. Respir. J. – 2001. – Vol. 17. – P. 436-43.
409. Differences in incidence of reported asthma related to age in men and women. A retrospective analysis of the data of the European Respiratory Health Survey / R. De Marco, F. Locatelli, J. Sunyer, P. Burney // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 162. – P. 68-74.
410. Difficult asthma in children: an analysis of airway inflammation / J. De Blic, I. Tillie-Leblond, A.B. Tonnel [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2004. – Vol. 113. – P. 94-100.
411. Diphtheria, pertussis, poliomyelitis, tetanus, and haemophilus influenzae type b vaccinations and risk of eczema and recurrent wheeze in the first year of life: the KOALA birth cohort study / I. Kummeling, C. Thijs, F. Stelma [et al.] // Pediatrics. – 2007. – Vol. 119. – P. 367-73.
412. Does pet ownership in infancy lead to asthma or allergy at school age? Pooled analysis of individual participant data from 11 european birth cogorts / R.C. Lodrap Carlsen, K.N. Carlsen, P. Mowinchel [et al.] // PloS ONE. – 2012. – Vol. 7. – P. e43214.

413. Duranti, R. Exercise-induced bronchoconstriction: protocols. Study with the experts / R. Duranti // Interactive course on basic principles of clinical exercise testing. – Rome, 2006. – P. 46-87.

414. Duration and exclusiveness of breastfeeding and childhood asthma- related symptoms / A.M.M. Sonnenschein-van der Voort, V.V.W. Jaddoe, R.J.P. van Valk [et al.] // Eur. Respirat. J. – 2012. – Vol. 39. – P. 81-89.

415. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. Multicentre allergy study group / S. Lau, S. Illi, C. Sommerfeld [et al.] // Lancet. – 2000. – Vol. 356. – P. 1392-97.

416. Economic impact of workplace productivity losses due to allergic rhinitis compared with select medical conditions in the United States from an employer perspective / C.E. Lamb, P.H. Ratner, C.E. Jonson [et.al.] // Curr. Med. Res. Opin. – 2006 – Vol. 22, № 6. – P. 1203-10.

417. Edwards, C.A. Intestinal flora during the first months of life: new perspectives / C.A. Edwards, A.M. Parret // Br. J. Nutr. – 2002. – Vol. 88, № 11. – P. 11-18.

418. Effect of cat and dog ownership on sensitization and development of asthma among preteenage children / M.S. Perzanowski, E. Ronmark, T.A. Platts-Mills, B. Lundback // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. –Vol. 166. – P. 696-702.

419. Effect of probiotics and breastfeeding on the bifidobacterium and lactobacillus/enterococcus microbiota and humoral immune responses / M. Rinne, M. Kalliomaki, H. Arvilommi [et al.] // J. Pediatr. – 2005. – Vol. 147. – P. 186-91.

420. Effects of viral respiratory infections on lung development and childhood asthma / J.E. Gern, L.A. Rosenthal, R.L. Sorkness, R.F. Lemanske // J. Allergy Clin. Immunol. – 2005. – Vol. 115. – P. 668-74.

421. Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschools with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with meta-analysis / A. Jose, R. Castro, J. Gustavo, S. Rodrigo // Pediatrics. – 2009. – Vol. 123. – P. 519-25.

422. Elias, J.A. Airway remodeling in asthma. Unanswered question / J.A. Elias // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 161. – P. 168-71.

423. Endothelial cells modulate eosinophil surface marker and mediator release / M.J. Dallaire, C. Ferland, N. Page [et al.] // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 21, № 63. – P. 918-24.
424. Endothelin-1 production is associated with eosinophilic rather than neutrophilic airway inflammation / F. Finsnes, O.H. Skjonsberg, T. Lyberg [et al.] // Eur. Respir. J. – 2000. – Vol. 15, № 4. – P. 743-50.
425. Eosinophilic inflammation in allergic asthma [Electronic resource] / S.S. Possa, E.A. Leick, C.M. Prado [et al.] // Front. Pharmacol. – 2013. – Vol. 4. – URL: http://www.frontiersin.org/Journal/10.3389/fphar.2013.00046/abstract [Дата обращения: 12мая]
426. Exhaled breath condensate cytokines and pH in pediatric asthma and atopic dermatitis / L. Brunetti, R. Francavilla, R. Tesse, L. Armenio // Allergy Asthma Proc. – 2008. – Vol. 29. – P. 461-67.
427. Exhaled nitric oxid and biomarkers in exhaled breath condensate indicate the presence, severety and control of childhood asthma / C.M. Robroeeks, K.D. van de Kant, Q. Joobsis [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2007. – Vol. 37. – P. 1303-11.
428. Exhaled nitric oxide in a population-based study of asthma and allergy in school children / S.L. Nordvall, C. Janson, P. Kalm-Stephens [et al.] // Allergy. – 2005. – Vol. 60 – P. 469-75.
429. Exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma: comparison with bronchial provocation tests / N. Berkman, A. Avital, R. Breuer [et al.] // Thorax. – 2005. – Vol. 60. – P. 383-88.
430. Exposure to foodbor and orofecal microbes versus air borne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study / P.M. Matricardi, F. Rosmini, S. Riondino [et al.] // Brit. Med. J. – 2000. – Vol. 320. – P. 412-17.
431. Family history of asthma and atopy: in-depth analyses of the impact on asthma and wheeeze in 7-to 8- year-old children / A. Bjerg, L. Hedman, M.S. Perzanowski [et al.] // Pediatrics. – 2007. – Vol. 120, №4. – P. 741-48.

432. Field, C.J. The immunological components of human milk and their on immune development in infants / C.J. Field // J. Nutr. – 2005. – Vol. 135, № 1. – P. 1-4.
433. Fireman, P. Understanding asthma pathophysiology / P. Fireman // Allergy Asthma Proc. – 2003. – Vol. 24. – P. 79-83.
434. Fluticasone furoate nasal spray: A single treatment option for the symptoms of seasonal allergic rhinitis / H.B. Kaiser, R.M. Naclerio, J. Given [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2007. – № 4. – P. 51-52.
435. Fokkens, W. Nose and lung, two of a kind? / W. Fokkens, C.M. van Drunen // Allergy. – 2006. – Vol. 61. – P. 653-55.
436. Free radicals, antioxidants and human disease: where are we now? / B. Halliwell, J.M.C. Gutteridge, C.E. Cross [et al.] // J. Lab. Clin. Med. – 1992. – Vol. 119. – P. 598-620.
437. Freidin, M. Association of polymorphism in the human IL4 and IL5 genes with atopic bronchial asthma and severity of the diseases / M. Freidin, O. Kobyakova, V. Puzyrev // J. Comp. Funct. Genom. – 2003. – № 4. – P. 346-50.
438. Galigniana, M.D. Inhibition of glucocorticoid receptor binding by nitric oxid / M.D. Galigniana, G. Piwien-Pilipuk, J. Assreuy // Mol. Pharmacol. – 1999. – Vol. 55. – P. 317-23.
439. Genegene interaction in asthma: IL4RA and IL13 in a Dutch population with asthma / T.D. Howard, G.H. Koppelman, J. Xu [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 2002. – Vol. 70. – P. 230-36.
440. Genetic polymorphisms in transforming growth factor beta-1 (*TGFB1*) and childhood asthma and atopy / Huiling Li, Isabelle Romieu, Hao Wu [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 2007. – Vol. 121. – P. 529-38.
441. Gjertsson, I. Polarization of cytokine response in B- and T-lymphocytes during staphylococcus aureus infection / I. Gjertsson, S. Foster, A Tarkowski // Microb. Pathog. – 2003. – Vol. 35, № 3. – P. 119-24.
442. Gleich, G.J. Mechanisms of eosinophil-associated inflammation / G.J. Gleich // J. Allergy Clin. Immunol. – 2000. – Vol. 105, № 4. – P. 651-63.

443. Glesby, M.J. Association and systemic abnormalities of connective tissue. A fenotypic continuum / M.J. Glesby, R.E. Pyeritz // JAMA. – 1989. – Vol. 262, № 4. – P. 523-28.

444. Global Initiative for asthma // NHLB/WHO Workshop Report / National Heart Blood Institute. – WHO, 2006. – Publ. 02-3659.

445. Glucocorticoids upregulate FOXP3 expression and regulatory T cells in asthma / C. Karagiannidis, M. Akdis, P. Holopainen [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2004. – Vol. 114. – P. 1425-33.

446. Glutathione S-transferase P1 (GSTP1) dificiency and passive smoking increase childhood asthma / M. Kabesch, C. Hoefler, D. Carr [et al.] // Thorax. – 2004 – Vol. 59. – P. 569-73.

447. Goldie, R.G. Endothelins and asthma / R.G. Goldie, P.J. Henry // Life Sci. – 1999. – Vol. 65, № 1. – P. 1-15.

448. Goldie, R.G. Endothelins in health and diseases: an overview / R.G. Goldie // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 1999. – Vol. 26, № 2. – P. 145-48.

449. Goldie, R.G. Potential role of the endothelins in airway remodeling in asthma / R.G. Goldie // Pulm. Pharmacol. – 1999. – № 12. – P. 79-80.

450. Grand, F. Optimisation of the measurement of nitrite and nitrate in serum by the Griess reaction/ F. Grand, J. Guitton, J. Goudable // Ann. Biol. Clin. – 2001. – Vol. 59. – P. 559-65.

451. Hamad, A.M. Mechanisms mediating the antiproliferative effects of nitric oxide in cultured human airway smooth muscle cells / A.M. Hamad, A.J. Knox // FEBS Lett. – 2001. – Vol. 506, № 2. – P. 91-96.

452. Haraguchi, M. Morfometric analysis of bronchial cardilage in chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma / M. Haraguchi, S. Shimura, K. Shiato // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1999. – Vol. 15, № 93. – P. 1005-18.

453. Hepocapnia-induced contraction of porein airway smooth muscle / K.S. Lindeman, T.L. Croxton, B. Lande, C.A. Hirshman // Eur. Respir. J. – 1998. – Vol. 12, № 5. – P. 1046-48.

454. Hladovec, J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lision / J. Hladovec // Physiol. Bohemoslov. – 1978. – Vol. 27, № 2. – P. 140-44.

455. Holgate, S.T. Epithelial damage and respons / S.T. Holgate // Clin. Exp. Allergy. – 2000. – Vol. 30, № 1. – P. 37-34.

456. Holgate, S.T. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma / S.T. Holgate // J. Allergy Clin. Immunol. – 1999. – Vol. 104. – P. 1139-46.

457. Holloway, J.W. Genetics of allergic disease / J.W. Holloway, I.A. Yang, S.T. J. Holgate // Allergy Clin. Immunol. – 2010. – Vol.125. P. 81-94.

458. Holt, P.G. Environmental factors and primary T cell sensitisation to inhalant allergens in infancy: reappraisal of the role of infections and air pollutation / P.G. Holt // Pediatr. Allergy Immunol. – 1995. – № 6. – P. 1-10.

459. Holt, P.G. Parasites, atopy, and the hygiene hypothesis: resolution of a paradox? / P.G. Holt // Lancet. – 2000. – Vol. 356, № 9243. – P. 1699-701.

460. Human endothelium as a source of multifunctional cytokines: molecular regulation and possible role in human disease / G. Krishnaswamy, J. Kelley, L. Yerra [et al.] // J. Interferon Cytokine Res. – 1999. – Vol. 19, № 2. – P. 91-104.

461. Human milk oligosaccharides reduce platelet neutrophil complex formation leading to a decrease in neutrophil beta 2 integrin expression / L. Bode, S. Rudloff, C. Kunz [et al.] // J. Leukoc. Biol. – 2004. – Vol. 76. – P. 820.

462. Human milk-derived oligosaccharides and plant-derived ligosaccharides stimulate cytokine production of cord blood T-cells in vitro / T. Eiwegger, B. Stahl, J. Schmitt [et al.] // Pediatr. Res. – 2004. – Vol. 56. – P. 536-40.

463. Human placental cytotrophoblasts produce the immunosuppressive cytokine interleukin 10 / I. Roth, D.B. Corry, R.M. Locksley [et al.] // J. Exp. Med. – 1996. – Vol. 184. – P. 539-48.

464. IL-4/IL-13 pathway genetics strongly influence serum IgE levels and childhood asthma / M. Kabesch, I. Schedel, D. Carr [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2006. – № 7. – P. 95-100.

465. Ile 50 Val variant of IL4R alpha upregulates IgE synthesis and associates with atopic asthma / H. Mitsuyasu, K. Izuhara, X.Q. Mao [et al.] // Nat. Genet. – 1998. – Vol. 19, № 2. – P. 119-20.

466. Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy / P. Moingeon, T. Batard, R. Fader [et al.] // Allergy. – 2006. – Vol. 61. – P. 151-65.

467. Immune response in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells / M. Akdis, J. Verhagen, A. Taylor [et al.] // J. Exp. Med. – 2004. – Vol. 199. – P. 1567-75.

468. Immunological parameters and gene polymorphisms (C-590T IL4, C-597A IL10) in severe bronchial asthma in children from the Krasnoyarsk region, West Siberia [Electronic Resource] / M.V. Smolnikova, S.V. Smirnova, M.B. Freidin, O.S. Tyutina // Int. J. Circumpolar. Health. – 2013. – Vol. 72, Suppl. 1. – URL: http://www.circumpolarhealthjournal.net/index.php/ijch/article/view/21159 [Дата обращения: 12мая].

469. Impact of nazal condition on self-assessed disease control and treatment satisfaction in patients with asthma complicated by allergic rhinitis / T. Koga, H. Matsuse, H. Kohrogi [et al.] // Allergol. Int. – 2007. – Vol. 56, № 4. – P. 427-30.

470. Inactivation of TGF-beta signaling in neural crest stem cells leads to multiple defects remmiscent of DiGeorge syndrome / H. Wurdak, L.M. Ittner, K.S. Lang [et al.] // Genes Dev. – 2005. – Vol. 37. – P. 916-20.

471. Increased interleukin-4 and decreased interferon-gamma in exhaled breath condensate of children with asthma / S.K. Shahid, S.A. Kharitonov, N.M. Wilson [et al.] // Am. J. Respir. Crit.Care Med. – 2002. – Vol. 165. – P. 1290-93.

472. Infant immunization and the occurrence of atopic disease in Dutch and German children: A nested case-control study / M. Mommers, M. Weishoff-Houben, G.M.H. Swaen [et al.] // Pediatr. Pulmonol. – 2004. – Vol. 38. – P. 329-34.

473. Influence of hypoxia on nitric oxide synthase activity and gene expression in children with congenital heart disease: a novel pathophysiological adaptive mecha-

nism / C.R. Ferreiro, A.C. Chagas, M.H. Carvalho [et al.] // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P. 2272-76.

474. Interleleukiv-10-deficient mice develop chronic enterocolitis / R. Kuhn, J. Lohler, D. Rennik [et al.] // Cell. – 1993. – Vol. 75. – P. 263-74.

475. Interleukin-10 and transforming growth factor- beta promoter polymorphism in allergies and asthma / K. Hobbs, J. Negri, M. Klinnert [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1998. – Vol. 158, № 6. – P. 1958-62.

476. Interleukin 13 and interleukin 4 receptor-α polymorphisms in rhinitis and asthma / R.W. Bottema, I.M. Nolte, T.D. Howard [et al.] // Int. Arch. Allergy Immunol. – 2010. – Vol. 153, № 3. – P. 259-267.

477. Interleukin-10 promoter polymorphisms and asthma risk: a meta-analysis / W. Nie, Z. Fang, B. Li, Q.Y. Xiu // Cytokine. – 2012. – Vol. 60. – P. 849-55.

478. Interleukin-10 increases Th-1 cytokin production and cytotoxic potential in human papillomavirus-specific CD-8(+) cytotoxic T-lymphocytes / Santin A.D., Hermonat P.L.,Ravaggi A. [et al.] // J. Virol. – 2000. – Vol. 74, P. 4729-37.

479. Intrauterine environment and fetal allergic sensitization / C.A. Jones, S.A. Kilburn, J.A. Warner, J.O. Warner // Clin. Exp. Allergy. – 1998. – Vol. 28, № 6. – P. 655-59.

480. Involvement of IL-10 gene promoter polymorphisms in the susceptibility for childhood asthma / K.W. Kim, K.E. Lee, J.Y. Hong [et al.] // Lang. – 2011. – Vol. 189. – P. 417-23.

481. Irreversible lung function deficit in young adults with a history of childhood asthma / S.L. Limb, K.C. Brown, R.A. Wood [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2005. – Vol. 116. – P. 1213-19.

482. Is definciency of interferon – gamma productionby allergen triggered cord blood cells a predictor of atopic eczema? / J.A. Warner, E.A. Miles, A.C. Jones [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 1994. – Vol. 24, № 6. – P. 423-30.

483. Izuhara, K. IL4 and IL13: their pathological role in allergic diseases and their potential in developing new therapies / K. Izuhara, K. Arima, S. Yasunaga // Allergy. – 2002. – № 1. – P. 263-69.
484. Jeffery, P.K. Remodeling and inflammation of bronchial in asthma and chronic obstructive pulmonary disease / P.K. Jeffery // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2004. – Vol. 1. – P. 176-83.
485. Jindal, S.K. Bronchial hyper responsiveness of women with asthma exposed to environmental tobacco smoke / S.K. Jindal, L.K. Jha, D. Gupta // Indian J. Chest Dis. – 1999. – Vol. 41, № 2. – P. 75-82.
486. Johnson, C.C. Parental history of atopic disease and cord blood IgE / C.C. Johnson, D.R. Ownby, E.L. Peterson // Clin. Exp. Allergy. – 1996. – Vol. 26. – P. 624-29.
487. Johson, M.L. Roles of nitric oxid in surgical infection and sepsis / M.L. Johson, T.R. Billiar // World J. Surg. – 1998. – Vol. 22. – P. 187-96.
488. Kanazawa, H. Anticholinergic agents in asthma: chronic bronchodilator therapy, relief of acute severe asthma, redaction of chronic viral inflammation and prevention of airway remodeling / H. Kanazawa // Curr. Opion. Pulm. Med. – 2006. – Vol. 12. – P. 60-7.
489. Kasperska-Zajac, A. Nitric oxide (NO) in the pathophysiology of asthma and interstitial lung diseases / A. Kasperska-Zajac, B. Rogala // Postepy Hig. Med. Dosw. – 2001. – Vol. 55, № 4. – P. 525-40.
490. Kelly, E. Physiologic and molecular characterization of the role of nitric oxid hemorrhagic shock: evidence that type II nitric oxid synthase does not regulate vascular decompensation / E. Kelly, N.S. Shah, N.N. Morgan // Shoc. – 1997. – Vol. 7. – P. 157-63.
491. Kenyon, C.J. The genetics of ageing / C.J. Kenyon // Nature. – 2010. – Vol. 464. – P. 504-12.
492. Khalil, N. TGF-beta: from latent to active / N. Khalil // Microbes Infect. – 1999. – Vol. 1, № 15. – P. 1255-63.

493. Koppelman, G. Genetic testing for asthma / G. Koppelman, G. de Meerman, D. Postma // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol. 32. – P. 775-82.

494. Last, J.A. Ozone, NO and NO: oxidant air pollutants and more / J.A. Last, W. Sun, H. Witchsi // Environ. Health Perspect. – 1994. – Vol. 102, № 2. – P. 179-84.

495. Lau, S. Worms, asthma, and the hygiene hypothesis / S. Lau, P.M. Matricardi // Lancet. – 2006. – Vol. 367. – P. 1556-58.

496. Lawrence, D.A. Transforming growth factor beta: a general review / D.A. Lawrence // Eur. Cytocine Netw. – 1996. – Vol. 7, № 3. – P. 363-74.

497. Lee, C.G. Early Growth Response Gene 1-mediated apoptosis is essential for transforming growth factor β 1-induced pulmonary fibrosis / C.G.Lee, S.J. Cho, M.J. Kang // J. Exp. Med. – 2004.– Vol.17. – P. 377-389.

498. Little systematic review of word wide variations of the prevalence of wheezing symptoms in children / P. Swatee Patel, M.-R. Järvelin, P. Mark [et al.] // Environ. Health. – 2008. – Vol. 7. – P. 10.

499. Lloyd, C.M. Regulatory T cells in asthma / C.M. Lloyd, C.M. Hawrylowicz // Immunity. – 2009. – Vol. 31. – P. 438-49.

500. Longterm asthma treatment guided by airway hyperresponsiveness in children: a randomized controlled trial / M. Nuijsink, W.C.J. Hop, P.J. Sterk [et al.] // Eur. Respir. J. – 2007. – Vol. 30. – P. 457-66.

501. Low-dose local nasal immunotherapy in children with perennial allergic rhinitis due to Dermatophagoides / F. Marcucci, L.G. Sensi, C. Caffarelli [et al.] // Allergy. – 2002. – Vol. 57. – P. 23-28.

502. Lusher, T.F. Biology of the endotelium / T.F. Lusher, M. Barton // Clin. Cardiol. – 1997. – № 10, Suppl. 11. – P. 3-10.

503. Malling, H.J. Allergen immunotherapy efficacy in rhinitis and asthma / H.J. Malling // Allergy Clin. Immunol. Int. – 2004. – Vol. 16, № 3. – P. 92-95.

504. Masafuri, A. Novel functions of two chemokines in allergic disease.thymus and activation- regulated chemokine (TARC)/CCL17 and macropfage- derived

chemokine(MDC)/CCL22 / A. Masafuri, T. Fukuda // ACII-J. WAO. – 2006. – Vol. 18. – P. 58-64.

505. McKusik, V.A. Mendelian inheritance in man / V.A. McKusik. – Baltimore, London: The Johns Hopkins Univ. Press, 1992. – 343 p.

506. Mechanisms of immune tolerance to allergens / H. Fujita, N. Meyer, M. Akdis, C.A. Akdis // Chem. Immunol. Allergy. – 2012. – Vol. 96. – P. 30-33.

507. Mechanisms of immunotherapy / J.T. Stephen, N.F. James, N.-A. Kayhan, R.D. Stephen // J. Allergy Clin. Immunol. – 2004. – Vol. 113, № 6. – P. 1025-34.

508. Mediators of asthma: nitric oxide / A. Fischer, G. Folkerts, P. Geppetti [et al.] // Pulm. Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol. 15, № 2. – P. 73-81.

509. Meta-analysis of determinants for pet ownership in 12 European birth cohorts on asthma and allergies: a GA2LEN initiative / E. Eller, S. Roll, C.M. Chen [et al.] // Allergy. – 2008. – Vol. 63. – P. 1491-98.

510. Methodology for development the allergic rhinitis and its impact of asthma Guideline 2008 update / J.L. Brozek, C.E. Baena-Cagnani, S. Bonini [et al.] // Allergy. – 2008. – Vol. 63, № 1. – P. 38-46.

511. Molecular analysis of sequence variants in the Fcepsilon receptor I beta gene and IL-4 gene promoter in Italian atopic families / L. Rigoli, C. Di Bella, V. Procopio [et al.] // Allergy. – 2004. – Vol. 59. – P. 213-8.

512. Mosges, R. Today's allergic rhinitis patients are different; new factor that may play a role / R. Mosges, L. Klimek // Allergy. – 2007. – Vol. 62. – P. 969-75.

513. Nagai, H. Immunopharmacological approach to elucidating the mechanism of allergic inflammation / H. Nagai // Allerg. Inter. – 2005. – Vol. 54. – P. 251-61.

514. Nasal allergy are asthma: one or two diseases? / P. Demoly, P. Rullier-Meyer, P. Godard [et al.] // Bull. Acad. Natl. Med. – 2005. – Vol. 189, № 7. – P. 1461-73.

515. Nevin, B.J. Nitric oxide in respiratory diseases / B.J. Nevin, K.J. Broadley // Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol. 95, № 3. – P. 259-93.

516. Nieters, A. Association of polymorphisms in Th1, Th2 cytokine genes with hayfever and atopy in a subsample of EPIC-Heidelberg / A. Nieters, J. Linseisen, N. Becker // Clin. Exp. Allergy. – 2004. – Vol. 34. – P. 346-53.
517. Ober, C. Asthma genetics 2006: the long and windingroad to gene discovery / C. Ober, S. Hoffjan // Genes Immun. – 2006. – № 7. – P. 95-100.
518. Oligosaccharides in human milk: structural, functional, and metabolic aspects / C. Kunz, S. Rudloff, W. Baier [et al.] // Ann. Rev. Nutr. – 2000. – Vol. 20. – P. 699-722.
519. Oral exposure to a mixture of galactooligosaccharides and long chain fructo-oligosaccharides as a new concept for allergy prevention / J. Garssen, P. Vos, L. M'Rabet [et al.] // Allergy Clin. Immunol. Int. – 2005. – № 1, Suppl. – P. 572.
520. Oral tolerance and regulation of mucosalimmunity / B. Dobois, A. Goubier, G. Joubert [et al.] // Cell. Mol. Life Sci. – 2005. – Vol. 62, № 12. – P. 1322-32.
521. Overlapping and enzyme-specific contributions of matrix metalloproteinases – 9 and -12 in IL-13-induced inflammation and remodeling / S. Lanon, T. Zheng, Z. Zhu [et al.] // J. Clin. Invest. – 2002. – Vol. 110. – P. 463-74.
522. Parks, K. Anti-immunoglobulin E monoclonal antibody administred with immunotherapy / K. Parks, T. Casale // Allergy Asthma Proc. – 2006. – № 2, Suppl. 1. – P. 33-36.
523. Passalacqua, G. Allergic rhinitis and its impact on asthma update: allergen immunotherapy / G. Passalacqua, S.R. Durham // J. Allergy Clin. Immunol. – 2007. – Vol. 119, № 4. – P. 881-91.
524. Pentoxifyllin reduces proinflammatory and increases anti-proinflammatory activity in patients with coronary artery disease: a randomized placebo-controlled study / J.L. Fernandes, R.T. de Oliveira, R.L. Mamoni, O.R. Coelho // Atherosclerosis. – 2008. – Vol. 196, № 1. – P. 434-42.
525. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study / S Illi., M.E. Von, S. Lau [et al.] // Lancet. – 2006. – Vol. 368. – P. 763-70.

526. Perinatal outcomes in low-risk term pregnancies: do they differ by week of gestation? / Y.W. Cheng, J.M. Nicholson, S. Nakagawa [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2008. – Vol. 199. – P. 370.

527. Pinto, L.A. Genetic associations with asthma and virus-induced wheezing: a systematic review / L.A. Pinto, R.T. Stein, J.D. Ribeiro // J. Bras. Pneumol. – 2009. – Vol. 35, № 12. – P. 1220-26.

528. Placental angiogenic growth factors and uterine artery Doppler findings for characterization of different subsets in preeclampsia and in isolated intrauterine growth restriction / F. Crispi, C. Dominguez, E. Llurba [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 195, № 1. – P. 201-207.

529. Plasma and urinary endothelin-1 concentrations in asphyxiated newborns / N. Tekin, E.C. Dinleyci, M.A. Aksit [et al.] // Neuroendocrinol. Lett. – 2007. – Vol. 28. – P. 284-288.

530. Plasma catecholamines and Doppler-derived cardiac time intervals in vaginally and cesarean delivered neonates / T. Hata, A. Manabe, K. Makihara [et al.] // Gynecol. Obstet. Invest. – 1997. – № 3. – P. 173-76.

531. Polymorphisms in the IL4, IL4RA, and FCERIB genes and asthma severity / A. Sandford, T. Chagani, S Zhu [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2000. – Vol. 106, № 1. – Pt. 1. – P. 135-40.

532. Polymorphisms in the interleukin-4 and interleukin-4 receptor alpha chain genes confer susceptibility to asthma and atopy in a Caucasian population / B. Beghe, S. Barton, S. Rorke [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2003. – Vol. 33. – P. 1111-7.

533. Polymorphisms in the transforming growth factor –beta1 gene and risk of asthma: a meta-analysis / Y. Zhang, J. Zhang, J. Huang [et al.] // Respirology. – 2010. – Vol. 15. – P. 643-50.

534. Postma, D. Genetic of asthma: where are we and where do we go? / D. Postma, G. Koppelman // The Proceedings of the American Thoracis Society. – 2009. – Vol. 6. – P. 283-87.

535. Postma, D.S. Factors associated with the occurrence and severity of asthma / D.S. Postma, H.A. Kerstjens // Eur. Respir. Rev. – 2000. – Vol. 69. – P. 14-17.
536. Prediction of atopic disease in the newborn: methodological aspect / K.E. Bergmann, R.L. Bergmann, J. Schulz [et.al.] // Clin. Exp. Allergy. – 1990. – Vol. 20. – P. 21-26.
537. Prediction of early-onset asthma in genetically at-risk children / D.A. Mrazek, M. Klinnert, P.J. Mrazek [et al.] // Pediatr. Pulmonol. – 1999. – Vol. 27. – P. 85-94.
538. Preeclampsia and fetal growth restriction: how morphometrically different is the placenta? / M. Egbor, T. Ansari, N. Morris [et al.] // Placenta. – 2006. – Vol. 27, № 6-7. – P. 727-34.
539. Prematurity at birth reduces the long-term risk of atopy / M. Siltanen, M. Kajosaari, M. Pohjavuori, E. Savilahti // J. Allergy Clin. Immunol. – 2001. – Vol. 107. – P. 229-34.
540. Prenatal exposure to mite and pet allergens and total serum IgE at birth in high-risk children / H.J. Scheonberger, E. Dompeling, J.A. Knottnerus [et al.] // Pediatr. Allergy Immunol. – 2005. – Vol. 16. – P. 27-31.
541. Prescott, S.L. The development of respiratory inflammation in children / S.L. Prescott // Paediatr. Respir. Rev. – 2006. – Vol. 7, № 2. – P. 89-96.
542. Prevention of allergy and asthma: interim report / ACI International. – Geneva, 2000. – P. 288-302.
543. Primary sensitization to inhalant allergens during infancy / C. Macaubas, S.L. Prescott, T.J. Venaille [et al.] // Pediatr. Allergy Immunol. – 2000. – Vol. 11, Suppl. 13. – P. 9-11.
544. Probiotics in primary prevention of atopic diseases: a randomized placebo-controlled trial / M. Kalliomaki, S. Salminen, H. Arvilommi [et al.] // Lancet. – 2001. – Vol. 357. – P. 1076-79.
545. Progesterone inhibits mature rat dendritic cells in a receptor-mediated fashion / C.L. Butts, S.A. Shukair, K.M. Duncan [et al.] // Int. Immunol. – 2007. – Vol. 19. – P. 287-96.

546. Prolactin and pregnancy in systhematic lupus erythematosus / L.J. Jara, L. Quezada, A. Graef, C. Lavalle // J. Rheumatol. – 1991. – № 18. – P. 349-53.
547. Prolactin, immunoregulation and autoimmune disease / L.J. Jara, C. Lavalle, A. Fraga [et al.] // Semin. Arthrit. Rheumatol. – 1991. – № 20. – P. 273-84.
548. Promoter polymorphisms in the chromosome 5 gene cluster in asthma and atopy / L. Rossenwasser, D. Klemm, J. Dresback [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 1995. – Vol. 25, Suppl. 2. – P. 74-78.
549. Proteolytic degradation of nitric oxid synthase: effect of inhibitors and role of hsp90-based chaperones / Y. Osawa, E.R. Lowe, A.C. Everett [et. al.] // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2003. – Vol. 304. – P. 493-97.
550. Pulmonary fibrosis and chronic lung inflammation in ET-1 transgenic mice / B. Hocher, A. Schwarz, K.A. Fagan [et al.] // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. – 2000. – Vol. 23. – P. 19-26.
551. Pulverer, G. Immunomodulating effects of antibiotics influencing digestive flora / G. Pulverer, H.L. Ko, J. Beuth // Pathol. Biol. (Paris). – 1993. – № 41. – P. 753-58.
552. Randomized controlled open study of sublingual immunotherapy for respiratory allergy in real-life: clinical efficacy and more / M. Margona, I. Spadolini, A. Massolo [et al.] // Allergy. – 2004. – Vol. 59, № 11. – P. 1205-10.
553. Reciprocal agy-related patterns of allergen-specific T-cell immunity in normal vs atopic infants / S.L. Prescott, C. Macaubas, T. Smallacombe [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 1998. – Vol. 28, Suppl. 5. – P. 39-44.
554. Redington, A.E. Fibrosis and airway remodeling / A.E. Redington // Clin. Exp. Allergy. – 2000. – Vol. 30, Suppl. 1. – P. 42-45.
555. Reduced interferon-gamma secretion in neonates and subsequent atopy / J.O. Warner, J.A. Warner, E.A. Miles, A.C. Jones // Lancet. – 1994. – Vol. 344, № 8935. – P. 1516.
556. Regulatory T cells in bronchial asthma / K. Ryanna, V. Stratigou, N. Safinia [et al.] // Allergy. – 2009. – Vol. 64. – P. 335-47.

557. Regulatory T cells more effectively suppress Th-1 –induced airway inflammation compared with Th-2 / N. Dehzad, T. Bopp, S. Reuter [et al.] // J. Immunol. – 2011. – Vol. 186. – P. 2238-44.
558. Risk factors for childhood asthma and wheezing: Importance of material and household smoking / R.I. Ehrlich, D. Du Toit, E. Jordan [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1996. – Vol. 154, № 3. – P. 681-88.
559. Risk factors for hospital admission for asthma from childhood to young adulthood: a longitudinal population study / F. Rasmussen, D.R. Taylor, E.M. Flannery [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2002. – Vol. 110. – P. 220-27.
560. Robinson, D.S. The role of the T cell in asthma / D.S. Robinson // J. Allergy Clin. Immunol. – 2010. – Vol. 126. – P. 1081-91.
561. Role of endogenous nitric oxide in asthma / G.U. Di Maria, L. Spicuzza, A. Mistretta [et al.] // Allergy. – 2000. – Vol. 61. – P. 31-35.
562. Role of inflammation in atherosclerosis / L.G. Spagonoli, E. Bonanno, G. Sangiorgi, A. Mauriello // J. Nucl. Med. – 2007. – Vol. 48, № 11. – P. 1800-15.
563. Role of toll-like receptor 4 in protection by bacterial lipopolysaccharide in the nasal mucosa of atopic children but not adults / M.K. Tulic, P.O. Fiset, J.J. Manoukian [et al.] // Lancet. – 2004. – Vol. 363. – P. 1689-97.
564. Romagnani, S. Regulatory T cells: which role in the pathogenesis and treatment of allergic disorders? / S. Romagnani // Allergy. – 2006. – Vol. 61. – P. 3-14.
565. Ryan, M.W. Asthma and rhinitis: comorbidities / M.W. Ryan // Otolaringol. Clin. North. Am. – 2008. – Vol. 41, № 2. – P. 283-95.
566. Schaub, B. The many faces of the hygiene hypothesis / B. Schaub, R. Lauener, E. von Mutius // J. Allergy Clin. Immunol. – 2006. – Vol. 117, № 5. – P. 969-77.
567. Sensitization to house dust mites in Reykjavik, Iceland, in the absence of domestic exposure to mites / T.E. Hallas, D. Gislason, U.S. Bjeornsdottir [et al.] // Allergy. – 2004. – Vol. 59, № 5. – P. 515-19.

568. Severity of obstructive airways disease by two years predicts asthma at 10 years of age / C.S. Devulapalli, K.C. Carlsen, G. Haland [et al.] // Thorax. – 2007. – Vol. 63. – P. 8-13.
569. Signaling by ALK5 mediates TGF-beta-induced ET-1 expression in endothelial cells: a role for migration and proliferation. / C. Castanares, M. Redondo-Horcajo, N. Magan-Marchal [et al.] // J. Cell. Sci. – 2007. – Vol. 120. – P. 1256-66.
570. Simpson, A.B. Food allergy and asthma morbidity in children / A.B. Simpson, J. Glutting, E. Yousef // Pediatr. Pulmonol. – 2007. – Vol. 42. – P. 489-95.
571. Sofia, M. Increased endothelin-like immunoreactive material on bronchoalveolar lavage fluid from patients with bronchial asthma and patients with interstitial lung disease / M. Sofia, M. Mormile // Respiration. – 1993. – Vol. 60, № 2. – P. 89-95.
572. Sputum cellular and cytokine responses to inchaled endotheline-1 in asthma / G.W. Chalmers, K.J. McLeod, L.J. Thomson [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 1999. – Vol. 29. – P. 1526-31.
573. Status of asthma control in pediatric primary care: results from pediatric Asthma Control Characteristics and Prevalence Survey Study (ACCESS) / A.H. Liu, A.W. Gilsenan, R.H. Stanford [et al.] // J. Pediatr. – 2010. – Vol. 157. – P. 276-81.
574. Strachan, D.P. Family size, infection and atopy: the first decade of «hygiene hypothesis» / D.P. Strachan // Thorax. – 2000. – Vol. 55, № 1. – P. 2-10.
575. Synergistic action of endothelin (ET)-1 on the activation of bronchial fibroblast isolated from normal and asthmatic subjects / J. Dube, J. Chakir, C. Dube [et al.] // Int. J. Exp. Pathol. – 2000. – Vol. 81. – P. 429-37.
576. Ten Hacken, N.H.T. Airway remodeling and lung function in asthma / N.H.T. Ten Hacken, D.S. Postma, W. Timens // Curr. Opion. Pulm. Med. – 2003. – Vol. 9. – P. 9-14.
577. The association between birth season and future development of childhood asthma / E. Gazala, V. Ron-Feldman, M. Alterman [et al.] // Pediatr. Pulmonol. – 2006. – Vol. 41. – P. 1125-28.

578. The effect of prenatal exposure on total IgE at birth and sensitization at twelve months and four years of age: the PIAMA study / M. Kerkhof, A. Wijga, H.A. Smit [et al.] // Pediatr. Allergy Immunol. – 2005. – Vol. 16, № 1. – P. 10-18.
579. The first prebiotics in humans: human milk oligosaccharides / G.V. Coppa, S. Bruni, S. Morelli [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 3, № 6. – P. 80-83.
580. The global burden of asthma: executive summary of GINA Dissemination Commite Tee Report / M. Masoli, D. Fabian, Sh. Holt, R. Beasley // Allergy. – 2004. – Vol. 59, № 5. – P. 469-78.
581. The International study asthma and allergies in childhood (ISAAC) steering committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC // Lancet. – 1998. – Vol. 351. – P. 1225-32.
582. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma / S. Illi, E. von Mutius, S. Lau [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2004. – Vol. 113. – P. 925-31.
583. The role of endothelin in physiology and pathophysiology of airways / C. Faisy, E. Naline, J.L. Diehl [et al.] // Rev. Mal. Respir. – 2002. – Vol. 19, № 3. – P. 341-55.
584. Thermally induced asthma and airway during / E.R. McFadden, J.A. Nelson, M.E. Skowronski, K.A. Lenner // Am. J. Respir. Crit. Med. – 1999. – Vol. 160. – P. 221-26.
585. Thiemermann, C. Vascular hyporeactivity to vasoconstrictor agents and hemodynamic decompensation in hemorrhagic shock is mediated by nitric oxid / C. Thiemermann, C. Szabo, J.M. Mitchell // Proc. Natl. Sci. USA. – 1993. – Vol. 90. – P. 267-71.
586. Tissue remodelling in upper airways: where is the link lower airway remodelling? / J. Watelet, T. Van Zele, M. Gjomarkaj [et al.] // Allergy. – 2006. – Vol. 61. – P.1249-58.

587. TLR4 gene variants modify endotoxin effects on asthma / M. Werner, R. Topp, K. Wimmer [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2003. – Vol. 112, № 2. – P. 323-30.
588. Toll-lice receptor 2 as a major gene for asthma in children of European farmes / W. Eder, W. Klimecki, L. Yu [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2004. – Vol. 113, № 3. – P. 482-88.
589. Tomas, M. Allergic rhinitis: evidence for impact on asthma / M. Tomas // BMC Pulm. Med. – 2006. – Vol. 6, Suppl. 1. – P. S4.
590. Transforming growth factor-b1 promoter polymorphism C-509T associated with asthma / E.S. Silverman, L.J. Palmer, V. Subramaniam [et. al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 169. – P. 214-19.
591. Transforming growth factor-beta: an important role in CD4+CD25+ regulatory T cells and immune tolerance / L. Zhang, H. Yi, X.P. Xia, Y. Zhao // Autoimmunity. – 2006. – Vol. 39, № 4. – P. 269-76.
592. Transforming growth factor-beta-1 hyperexpression in African American hypertensives: a novel mediator of hypertension and/or target organ damage / M. Suthanthiran, B. Li, J.O. Song [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. – 2000. – Vol. 97. – P. 3479-84.
593. Transforming growth factor-beta1 in inflammatory airway disease: a key for understanding inflammation and remodeling / Y.C. Yang, N. Zhang, K. Van Crombruggen [et al.] // Allergy. – 2012. – Vol. 67. – P. 1193-202.
594. Transplacental priming of the human immune system to environmental allergens: universal skeving of initial T cell responses towards the Th2-cytokine profile / S.L. Prescott, C. Macaubas, B.J. Holt [et al.] // J. Immunol. – 1998. – Vol. 160. – P. 4730-37.
595. T-regulatory cells in allergy and health: a question of allergen specificity and balance / A. Taylor, J. Verhagen, C.A. Akdis, M. Akdis // Int. Arch. Allergy Immunol. – 2004. – Vol. 135. – P. 73-82.
596. Ulric, C.S. Outcome of asthma: longitudinal changes in lung function / C.S. Ulric // Eur. Respir. J. – 1999. – Vol. 13. – P. 940-18.

597. Unifying candidate gene and GWAS Approaches in Asthma / S. Michel, L. Liang, M. Depner [et al.] //PLoS One. – 2010. – Vol. 5, №11. – e. 13894.
598. Update on asthma control in five European countries: results of a 2008 survey / P. Demoly, B. Gueron, K. Annunziata [et al.] // Eur. Respir. Rev. – 2010. – Vol. 116. – P. 150-57.
599. Use of exhaled oxide measurements to guide treatment in chronic asthma / A.D. Smith, J.O. Cowan, K.P. Brasset [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 2163-73.
600. V75R576 IL-4 receptor alpha is associated with allergic asthma and enhanced IL4 receptor function / K. Risma, N. Wang, R. Andrews [et.al.] // J. Immunol. – 2003. – Vol. 90. – P. 422-28.
601. Vaccines, antibiotics, and atopy / J.P. Mullooly, R. Schuler, M. Barrett, J.E. Maher // Pharmacoepidemiol. Drug Safety. – 2006. – Vol. 16, № 3. – P. 275-88.
602. Varfolomyev, S.D. Molecular polymorphism of man: structural and functional individual multiformity of biomacromolecules / S.D. Varfolomyev, G.E. Zaikov. – N.Y.: Nova Science Publishers, 2011. – 340 p.
603. Variants of DENND 1B associated with asthma of children / P. Sleiman, J. Flory, M. Imielinski [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 362. – P. 36-44.
604. Varrecchia, F. Transforming growth factor-β and fibrosis / F. Varrecchia, A. Mauviel // World J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13, № 22. – P. 3056-62.
605. Vercelli, D. Genetics, epigenetics, and the environment; switching, buffering, releaing / D. Vercelli // J. Allergy Clin. Immunol. – 2004. – Vol. 113. – P. 381-86.
606. Walker, W.A. The role of microflora in the development of the protective functions of the intestine / W.A. Walker // Pediatrics. – 2005. – № 1. – P. 85-91.
607. Walley, A.J. Investigation of an interleukin-4 promoter polymorphism for associations with asthma and atopy / A.J. Walley, W.O. Cookson // J. Med. Genet. – 1996. – Vol. 33. – P. 689-92.
608. Wenzel, S. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches / S. Wenzel // Natur. Medicin. – 2012. – Vol. 18. – P. 716-25.

609. Wenzel, S. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes / S.E. Wenzel // Lancet. – 2006. – Vol. 368. – P. 804-13.

610. Wenzel, S. Physiologic and pathologic abnormalities in severe asthma / S. Wenzel // Clin. Chest Med. – 2006. – Vol. 27. – P. 29-40.

611. Wilson, I.W. Angiogenesis in pediatric airway disease / I.W. Wilson, C.F. Robertson // Pediatr. Respir. Rev. – 2002. – Vol. 3, № 3. – P. 219-29.

612. Wong, G.W.K. Childhood asthma epidemiology: Insights from comparative studies of rural and urban populations / G.W.K. Wong, C.M. Chow // Pediatr. Pulmonol. – 2008. – Vol. 43. – P. 107-16.

613. Yazdanbakhsh, M. Allergy, parasites and the hygiene hypothesis / M. Yazdanbakhsh, P.G. Kremsner, R. van Ree // Sience. – 2002. – Vol. 296. – P. 490-94.

614. Zietkowski, Z. Nitric oxide in bronchial asthma / Z. Zietkowski, A. Bodzenta-Łukaszyk // Pol. Merkuriusz. Lek. – 2002. – Vol. 12, № 72. – P. 519-21.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Значимость фенотипических признаков СТД в баллах

(по методике Фоминой Л.Н.)

Признаки	Баллы
Эпикант	2
Гипертелоризм глаз	1
Патология зрения	4
Голубые склеры	1
Широкое переносье	1
Седловидный нос	2
Оттопыренные уши	1
Приросшие мочки	1
Искривление носовой перегородки	2
Высокое небо	3
Бледность кожи	2
Повышенная растяжимость кожи	3,5
Кожа, как замша	2
Нежная кожа	2
Выраженная венозная сеть	3
Морщинистость кожи	3
Пигментные пятна	1
Выраженная гипермобильность суставов	4
Килевидная грудная клетка	7
Плоская грудная клетка	2
Воронкообразная грудная клетка	6
«Ямка» на грудине	2,5
Кифоз	6
Сколиоз	4
Астеническое телосложение	1

Изогнутые ресницы	1
Легкое возникновение синяков	3
Грыжи	3
Слабость мышц живота	3
Поперечная исчерченность	3
Плоскостопие	3,5
Натоптыши	1
Неполная синдактилия 1-го и 2-го пальцев стопы	3
Сандалевидная щель	2
Hallux valgus	2
Большая вытопка стопы	3
Наличие рубчиков на коже	2
Расширенные капилляры	2

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Фенотипические маркеры СТД у детей, больных атопической БА

Фенотипические маркеры СТД	Контрольная группа (n = 58)		Больные БА I группа (n = 69)		p_{1-2}
	абс.	%	абс.	%	
Главные					
Сколиоз	23	47,92	48	69,56	0,001
Гипермобильность суставов	3	5,17	40	57,97	0,000
Гиперэластичность кожи	0	0,00	5	7,25	0,052
Плоскостопие	9	15,52	29	42,03	0,001
Готическое небо	5	8,62	28	40,58	0,000
Деформация грудной клетки	7	12,09	30	43,48	0,000
Второстепенные					
Астеническая конституция	24	41,37	34	49,28	0,238
4-й палец кисти больше 2-го	6	10,34	32	46,38	0,000
2-й палец стопы больше 1-го	10	17,24	26	37,68	0,009
Короткие кривые мизинцы	5	8,62	25	36,23	0,000
Утолщение ногтевых фаланг	3	5,17	24	34,78	0,000
Малые приросшие мочки ушей	5	8,62	18	26,09	0,01
Большие,малые, оттопыренные уши	11	18,96	27	39,13	0,01
Нарушение роста зубов	12	20,69	28	40,58	0,013
Аномалия прикуса	11	18,96	39	56,52	0,000

Эпикант	11	18,,96	33	47,82	0,001
Искривление носовой перегородки	4	6,70	9	13,04	0,199
Частые носовые кровотечения	0	0,0	4	5,08	0,089
Внутренние					
ПМК	10	17,24	40	57,97	0,000
ДХЛЖ	17	29,31	41	59,42	0,001

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Прогностическая таблица по оценке риска развития атопической бронхиальной астмы у детей

Признаки	Наличие признака	Диагностический коэффициент	Информативность признака
Аллергические заболевания матери	нет есть	2 -9	0,42 1,75
Аллергические заболевания родственников матери	нет есть	3 -10	0,54 2,02
Аллергические заболевания отца	есть	-13	1,99
Острые аллергические реакции у членов семьи	есть	-8	1,19
Больные БА в семье	нет	2	0,49
Больные поллинозом в семье	есть	-12	1,43
Многоводие настоящей беременности	есть	-5	0,30
Гестоз второй половины настоящеей беременности	есть	-6	0,71
Гестоз первой половины настоящеей беременности	нет	3	0,28
Синдром дыхательных расстройств при рождение ребенка	есть	-7	0,29

Частые простудные заболевания у ребенка в раннем возрасте	есть	-3	0,41
Дисбиоз кишечника у ребенка в раннем возрасте	есть	-3	0,35
Экссудативно-катаральный диатез у ребенка в раннем возрасте	нет есть	5 -7	1,40 1,91
Аллергический ринит у ребенка	нет	3	0,86
ЛОР-патология у ребенка	нет есть	3 -3	0,61 0,62
Острые аллергические реакции у ребенка в анамнезе	есть	-9	1,17
Уровень общего IgE (МЕ/мл) у ребенка	менее 60 более 150	12 -10	2,69 1,39
IL4 (-590C>T) генотип **C*C* генотип **T*T*	есть есть	2 -2	0,25 0,27
IL10 (-627 C>A) генотип **A*A*	есть	-3	0,37
TGF-b1 (-509C>T) генотип **T*T*	есть	-3	0,39

Примечание. При сумме признаков 13 и более со знаком минус, имеется высокая вероятность (более 95%) развития атопической БА у ребенка. При сумме признаков 13 и более со знаком плюс риск развития у ребенка атопической БА составляет не более 5%.

ПРИЛОЖЕНИЕ 4

Прогностическая таблица по оценке риска частичного контроля симптомов на фоне противовоспалительной терапии у больных атопической бронхиальной астмы, коморбидной с аллергическим ринитом

Признаки	Характеристика признака		
	Наличие признака	Диагностический коэффициент	Информативность признака
Легкое течение БА	есть	3	0,50
Тяжелое течение БА	есть	-6	0,40
Приступы удушья легкой степени	есть	4	0,54
Возраст ребенка 2–7 лет	есть	10	1,76
Мальчик в возрасте 13–16 лет	есть	-5	0,36
Аллергические заболевания родственников матери	нет есть	2 -2	0,27 0,32
Аллергические заболевания отца	есть	3	0,41
Аллергические заболевания родственников отца	нет есть	2 -2	0,26 0,26
Больные поллинозом в семье	есть	3	0,24
Рождение от 3-й беременности	есть	5	0,33
Позднее прикладывание к груди матери	есть	-2	0,27

Внутриутробное инфицирование	есть	4	0,26
Специфические бытовые IgE-антитела	нет есть	-7 3	0,29 0,39
Специфические пищевые IgE-антитела	есть	3	0,39
Специфические бактериальные IgE-антитела	есть	-7	0,29
Ночные приступы удушья	нет	3	0,32
Физическая нагрузка как триггер удушья	нет	5	0,33
Строгий комплайнс во время лечения	есть	5	1,67
IL10 (-627 C>A) аллель **A* генотип **C/*C* Генотип **A/*C*	 есть есть есть	 4 -2 3	 0,77 0,28 0,27

Примечание. При сумме признаков 13 и более со знаком минус, имеется высокая вероятность (более 95%) низкого контроля симптомов на фоне протииивовоспалительной терапии у ребенка атопической БА, ассоциированной с симптомами АР. При сумме баллов 13 со знаком плюс риск низкого контроля симптомов у больного атопической БА, ассоциированной с симптомами АР составляет не более 5%.

ПРИЛОЖЕНИЕ 5

Прогностическая таблица по оценке риска частичного контроля симптомов на фоне противовоспалительной терапии у больных бронхиальной астмой, без сопутствующих аллергических заболеваний

Признаки	Характеристика признака		
	уаличие признака	lиагностический коэффициент	Ƅнформативность признака
Легкое течение БА	есть	2	0,27
Среднетяжёлое течение БА	есть	-3	0,38
Лечение кромонами в анамнезе	есть	4	0,45
Приступы удушья легкой степени	есть	4	0,54
Девочка в возрасте 12-16 лет	есть	-5	0,45
Рождение от вторых родов	есть	7	0,72
Аллергические заболевания матери	есть	3	0,34
Рождение от беременности, осложненой ХВГП	есть	4	0,34
Позднее прикладывание к груди матери	есть	-2	0,27
Естественное вскармливание до года	есть	3	0,40

Введение прикорма в возрасте старше 6 месяцев	есть	6	0,54
Инфекционные ЛОР-заболевания в раннем возрасте	нет есть	-3 5	0,43 0,62
Ветряная оспа в анамнезе	есть	3	0,29
Острые аллергические реакции в анамнезе	есть	4	0,28
Специфические микогенные IgE-антитела	есть	-7	0,52
Количество стигм дисэмбриогенеза менее 5	есть	5	0,30
Физическая нагрузка как триггер удушья	нет	5	0,53
Строгий комплайнс во время лечения	есть	9	3,95

Примечание. При сумме признаков 13 и более со знаком минус, имеется высокая вероятность (более 95%) частичного контроля симптомов болезни у ребенка на фоне противовоспалительной терапии атопической БА, без сопутствующих аллергических заболеваний. При сумме баллов 13 со знаком плюс риск низкого контроля симптомов у больного атопической БА, без сопутствующих аллергических заболеваний составляет не более 5%.