

На правах рукописи

СМИРНОВА МАРИЯ АНАТОЛЬЕВНА

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ПОВТОРНОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХИТА
У ДЕТЕЙ РАННЕГО И ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА
С ПОМОЩЬЮ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БИОАМИННОГО СТАТУСА**

14.01.08 – педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2012

Работа выполнена на кафедре педиатрии института последипломного образования Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ярославская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации».

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Мозжухина Лидия Ивановна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Делягин Василий Михайлович
доктор медицинских наук, профессор Симонова Ольга Игоревна

Ведущая организация: ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации».

Защита диссертации состоится «___» _____ 2012 года в ___ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.050.01. при ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Д. Рогачева» по адресу: 117198, Москва, ул. Саморы Машела, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ ФНКЦ ДГОИ и на сайте www.niidg.ru

Автореферат разослан " ___ " _____ 2012 г.

Ученый секретарь диссертационного совета Д 208.050.01.:
доктор медицинских наук, профессор
Чернов Вениамин Михайлович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Одной из наиболее сложно решаемых и дискуссионных проблем в педиатрической практике является диагностика бронхиальной астмы (БА) по первым эпизодам бронхиальной обструкции (БО), особенно у детей грудного, раннего и дошкольного возраста (Балаболкин И.И., 2005; Баранов А.А., 2011, Астафьева Н.Г., 2011, Wright A.L., 2002). Именно в эти возрастные периоды сохраняют значение анатомо-физиологические особенности органов дыхания и регулирующих их функцию систем, отмечается высокая заболеваемость респираторными инфекциями с бронхообструктивным синдромом (БОС) (Смоленов И.В., 2001; Волков И.К., 2003; Пыцкий В.И. 2005; Silverman M., 2001; Gore C., 2002).

Рецидивирование синдрома БО после перенесенного на 1-м году жизни острого обструктивного бронхита в 35-40% случаев сопровождается формированием гиперреактивности бронхиального дерева (ГРБ) с последующим развитием БА в дошкольном и школьном возрасте у 23-39% детей (Огородова Л.М., 2001, 2003; Зайцева О.В., 2005; Holgate S.T., 2007).

Диагностика БА нередко запаздывает на 4-5 лет от момента первых симптомов болезни до постановки диагноза (Гавалов С.М., 1998; Зайцева О.В., 2005; Баранов А.А., 2011). Лишь в 25% случаев диагноз ставится в течение первого года после появления эпизодов БО (Балаболкин И.И., 2005; Зайцева О.В., 2005; Баранов А.А., 2011). В связи с этим поздно назначаются профилактические и лечебные мероприятия (Геппе Н.А., 2000, Хаитов Р.М., 2007; Астафьева Н.Г., 2011). Отмечаются и случаи гипердиагностики БА, особенно у детей первых трех лет жизни (Рачинский С.В., 2003, Пыцкий В.И. 2005).

В течение последнего десятилетия легкие рассматриваются как сложный орган с интенсивным обменом биологически активных веществ, действующих на рецепторы гладких мышц, сосудов, секреторного эпителия бронхов (Любимова О.И., 2002; Минеев В.Н., 2005; Гушин И.С., 2007; Holgate S.T., 2007). Среди них значительную роль играют биогенные амины: моноамины (гистамин, серотонин) и катехоламины (дофамин, адреналин, норадреналин) (Гушин И.С., 1998, 2010; Akdis M, 2009; Sturm G.J., 2009).

Отражением метаболических процессов в измененной легочной ткани являются биохимические изменения в венозной крови (Гологорский В.А., 1992; Федосеев Г.Б., 1999; Akdis M., 2009). Установлено, что между числом дегранулированных тучных клеток и активностью аллергического воспаления в дыхательных путях существует прямая корреляционная связь (Holloway J.W., 1999; Holgate S.T., 1999, 2007; Hatzivlassiou M., 2010). При этом уровень содержания биогенных аминов и их соотношение с определенной

долей вероятности позволяет судить об особенностях формирования и течения воспалительного процесса (Bousquet J., 2000; Sturm G.J., 2009). И от того, насколько высока и продолжительна продукция и циркуляция моно- и катехоламинов в плазме крови, во многом зависит дальнейшее течение и прогноз заболеваний, проявляющихся синдромом рецидивирующей бронхиальной обструкции (СРБО) (Федосеев, Г.Б., 1999; Holgate, S.T., 2007; Sturm, G.J., 2009).

В связи с этим, представляет научный и практический интерес изучение возможности использования показателей биоаминного статуса в качестве своеобразных биологических маркеров БА у детей раннего и дошкольного возраста.

Цель исследования: совершенствование дифференциальной диагностики БА и повторного обструктивного бронхита у детей раннего и дошкольного возраста с помощью специфических биохимических маркеров, выявленных при изучении биоаминного статуса.

Задачи исследования:

1. Провести клинико-anamnestические и диагностические параллели при БА и повторном обструктивном бронхите у детей раннего и дошкольного возраста.
2. Дать оценку биоаминного статуса у детей с БА и повторным обструктивным бронхитом в раннем и дошкольном возрасте в зависимости от периода болезни и выделить специфические биохимические маркеры этих заболеваний.
3. Определить взаимосвязь содержания и соотношения биогенных аминов в плазме крови со степенью тяжести и контроля БА у детей раннего и дошкольного возраста.
4. Изучить динамику концентрации биогенных аминов в зависимости от характера проводимой терапии при БА и повторном обструктивном бронхите у детей раннего и дошкольного возраста.
5. Выделить наиболее значимые дифференциально-диагностические критерии для прогнозирования степени риска формирования БА у детей в раннем и дошкольном возрасте.

Научная новизна работы

Впервые проведена комплексная оценка содержания биогенных аминов в плазме крови (гистамин, серотонин, дофамин, адреналин и норадреналин) у детей с БА и повторным обструктивным бронхитом в раннем и дошкольном возрасте в зависимости от периода и особенностей течения заболевания.

Выявлены однонаправленные изменения биоаминного статуса у больных БА и повторным обструктивным бронхитом с наиболее выраженными отклонениями при аллергическом поражении дыхательных путей.

Установлена связь изменений содержания и соотношения уровня биогенных аминов у детей с особенностями атопического и социального анамнеза, результатами аллергологического, функционального и микробиологического обследования.

Определена прямая корреляционная зависимость показателей биоаминного статуса у детей с БА от степени тяжести заболевания и обратная – от уровня контроля.

Показано, что биогенные амины могут выступать биологическими маркерами аллергического воспаления, а оценка влияния эндо- и экзогенных факторов риска на динамику концентрации моно- и катехоламинов представляет новое перспективное направление медицины по изучению закономерностей обратного развития Ig E-опосредованного процесса.

Практическая значимость работы

Работа направлена на решение проблемы ранней диагностики БА у детей раннего и дошкольного возраста при наличии синдрома СРБО.

Специфическим биохимическим маркером БА у детей раннего и дошкольного возраста является выраженная и стойкая гипердреналиемия во все периоды болезни, что может быть использовано для совершенствования дифференциальной диагностики и контроля данного заболевания.

Показано, что у больных БА при адекватном степени тяжести режиме противовоспалительной терапии удается достичь клинко-биохимическую ремиссию заболевания.

Доказана клиническая и биохимическая эффективность неспецифических оздоровительных мероприятий у детей с повторным обструктивным бронхитом.

Предложен оригинальный дифференциально-диагностический алгоритм выделения детей раннего и дошкольного возраста в группу риска по формированию БА на основании данных генеалогического, социального и биологического анамнеза, показателей аллергологического и микробиологического обследования, состояния биоаминного статуса ребенка.

Положения, выносимые на защиту:

1. Биоаминный статус у детей раннего и дошкольного возраста с БА и повторным обструктивным бронхитом характеризуется однонаправленными изменениями, однако наиболее выраженные отклонения регистрируются при аллергическом поражении дыхательных путей.
2. Формирование БА у детей в раннем и дошкольном возрасте сопряжено с выраженной и стойкой гипердреналиемией во все периоды болезни, что может быть использовано

в качестве биохимического маркера данного заболевания и дополнительного критерия дифференциальной диагностики СРБО.

3. Уровень и соотношение биогенных аминов в плазме крови у обследованных детей коррелируют с особенностями атопического и социального анамнеза, результатами аллергологического, функционального и микробиологического обследования.
4. Содержание биогенных аминов в плазме крови у детей с БА в раннем и дошкольном возрасте зависит от степени тяжести и уровня контроля заболевания, что может служить значимым прогностическим критерием особенностей его течения.

Реализация полученных результатов

Результаты исследования внедрены в практику лечебно-профилактических учреждений г. Ярославля (Детская клиническая больница №1, Детская поликлиника №3), включены в учебный процесс на кафедре педиатрии института последипломного образования Ярославской государственной медицинской академии.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены на: IV Межрегиональной научно-практической конференции-выставке, посвящённой году семьи «Медицина и здоровье»: «Тактика ведения детей при обострении бронхиальной астмы на догоспитальном этапе: нерешённые вопросы», Ярославль, 14.10.2008; XIV Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»: «Эффективность оздоровления детей с бронхиальной астмой в летний период», Москва, 18.02.2010; Областной научно-практической конференции (НПК) педиатров Ярославской области «Обучение для здоровья, здоровье для успешного обучения»: «Аллергические заболевания у детей Ярославской области», Ярославль, 26.02.2010; Межрегиональной НПК «Охрана окружающей среды и здоровья населения»: «Факторы риска бронхиальной астмы у детей раннего и дошкольного возраста», Ярославль, 16.03.2010; Всероссийской НПК студентов и молодых учёных с международным участием «Актуальные вопросы медицинской науки»: «Биогенные амины и их влияние на течение бронхиальной астмы у детей раннего и дошкольного возраста», Ярославль, 22.04.2010.

Публикации: по материалам диссертации опубликовано 20 научных работ, из них в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, – 3.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 152 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», клинической характеристики обследованных детей, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиография включает 246

источников: 128 отечественных, 118 зарубежных. Материалы диссертации иллюстрированы 15 таблицами, 28 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на базе специализированного отделения и кабинета ДКБ №1 г. Ярославля. Материалом для работы послужили данные обследования и динамического наблюдения (в течение пяти лет) 121 ребенка в возрасте от 5 месяцев до 7 лет. Мальчиков было – 76 (62,8%), девочек – 45 (37,2%); дети грудного и раннего возраста составили 56 человек (46,3%), дети дошкольного возраста – 65 (53,7%).

Критериями включения в исследование являлись сведения о наличии у ребенка двух-трех и более эпизодов БО в течение года, в том числе на фоне острой респираторной инфекции (ОРИ). Критериями исключения были: отказ родителей от исследования, наличие врожденной и наследственной патологии у ребенка.

Все пациенты были распределены на три группы, сопоставимые по полу и возрасту. Первую группу составили 68 детей (56,2%) с впервые установленным диагнозом БА (основная группа – дети с БА). У 27,9% пациентов диагностирована легкая интермиттирующая, у 50,0% - легкая персистирующая, у 22,1% - среднетяжелая БА. В 63,3% случаев наблюдалось контролируемое течение и в 36,7% - неконтролируемое течение заболевания.

Во вторую группу вошли 23 ребенка (19,0%) с повторным обструктивным бронхитом (ПОБ), у которого в ходе обследования были исключены БА и другие заболевания, сопровождающиеся СРБО (группа сравнения - дети с ПОБ).

Третью группу (группа контроля) составили 30 здоровых детей (24,8%), не имеющих на момент обследования аллергической и другой хронической патологии, паразитарной инвазии, проявлений острого инфекционного заболевания в течение предшествующего месяца.

Всем детям проведено комплексное обследование, включающее выкопировку сведений из медицинской документации, анкетирование родителей, анализ факторов риска генеалогического, социального и биологического анамнеза, оценку аллергологического анамнеза, клинический осмотр с оценкой состояния здоровья и исходного вегетативного тонуса, исследование лабораторных и функциональных параметров. Работа осуществлялась совместно с участковыми педиатрами, врачами-специалистами стационара и поликлиники.

Аллергологическое обследование включало в себя постановку кожных проб методом прик-теста с пищевыми, бытовыми, эпидермальными и пыльцевыми аллергенами,

определение в сыворотке крови уровня общего Ig E и специфических Ig E к пищевым, бытовым, эпидермальным, пыльцевым и грибковым аллергенам иммуноферментным методом с использованием набора реактивов ЗАО «Алькор Био» (Россия).

Цитологический анализ назального секрета выполнялся с помощью световой микроскопии мазков-отпечатков со слизистой оболочки носа и подсчета количества эозинофилов в поле зрения.

Обнаружение антигенов вирусов респираторной группы и «атипичных» возбудителей (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) в материале носоглотки осуществлялось в вирусологической лаборатории трехкратно каждому ребенку с помощью методов ПЦР и ИФА. В бактериологической лаборатории исследовался мазок из носа и ротоглотки на флору и чувствительность к антибиотикам.

Функциональные методы обследования включали в себя пикфлоуметрию и спирометрию с бодиплетизмографией (детям старше четырех лет) на аппарате MasterScreenBody (Erich Jaeger, GmbH) с проведением пробы с бронхоспазмолитиком для выявления обратимой БО и скрытого бронхоспазма, провокационную пробу с физической нагрузкой (6-минутный бег) для выявления гиперреактивности бронхов (ГРБ).

Содержание биогенных аминов (гистамина, серотонина, дофамина, адреналина и норадреналина в мкг/мл) осуществлялось при помощи спектрофлуориметрических методов на спектрофлуориметре «Hitachi» MPF-4. Биогенные амины изучались в динамике: в первые 1-2 дня от манифестации БО, в период ремиссии БА и период реконвалесценции обструктивного бронхита, и на фоне проводимой терапии (через три месяца с момента назначения).

Статистическую обработку материала проводили с использованием программы STATISTICA версии 8.0 компании STATSOFT в среде WINDOWS. С целью корректного применения статистических процедур вначале количественные данные были проверены на характер распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. В зависимости от его результатов применялись непараметрические и параметрические критерии и тесты как для поиска различий, так и для выявления зависимостей между изучаемыми переменными. Достоверными считались различия и коэффициенты корреляции при $p \leq 0,05$. Заключением статистической обработки явился дифференциально-диагностический алгоритм, основанный на результатах последовательного анализа Вальда.

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнительный анализ анамнестических сведений показал, что у больных с верифицированным диагнозом БА достоверно чаще наблюдалась наследственная отягощенность по atopическим заболеваниям: в 91,2% случаев против 34,8% в группе

сравнения ($\tau=0,37$; $p<0,05$). Известно, что атопический статус матери является более сильным предиктором БА, чем атопический статус отца (Silverman M., 2001; Martinez F., 2002). По нашим данным, положительный атопический анамнез по материнской линии прослеживался почти в 2,6 раза чаще, чем по отцовской ($p<0,0001$).

В группе детей с ПОБ в генеалогическом анамнезе превалировали факторы, свидетельствующие о наследственно-обусловленном нарушении противoinфекционной защиты ($p<0,05$): наличие рецидивирующих и хронических воспалительных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей у родителей и ближайших родственников.

При оценке социального анамнеза установлено, что в группах детей как с БА, так и ПОБ, по сравнению с группой контроля, достоверно чаще ($p<0,05$) регистрировались такие факторы риска, как неблагоприятный психологический микроклимат в семье, неблагоприятные жилищно-бытовые и санитарно-гигиенические условия, курение родителей (рис. 1).

Кроме того, у большинства женщин, имеющих детей с БА (рис. 1), беременность была незапланированная, работа до и во время беременности связана с компьютером; семьи, имеющие больных БА, чаще неполные; распространенность курения в этих семьях еще до рождения ребенка была самой высокой и равнялась 61,8%. Почти каждая третья женщина (33,8%), будучи беременной, курила сама, в том числе в первые 12 недель гестации ($p<0,05$ по сравнению с группой здоровых детей и детей с ПОБ).

В группе детей с ПОБ статистически значимыми отличиями социального анамнеза ($p<0,05$) являлись неблагоприятные условия проживания у абсолютного большинства семей и более высокий удельный вес курящих родителей после рождения ребенка (рис. 1).



Примечание: * - $p<0,05$ по сравнению с группой здоровых детей; ♦ - $p<0,01$ по сравнению с группой детей с ПОБ

Рисунок 1. Факторы риска социального анамнеза у обследованных детей

По результатам выкопировки из первичной медицинской документации и анкетирования родителей получены различия по частоте встречаемости факторов риска биологического анамнеза у обследованных детей. При этом отягощенный анамнез преобладал в группе больных по сравнению с группой контроля, но наиболее выраженная отягощенность биологического анамнеза во все периоды онтогенеза отмечалась в группе детей с БА (табл. 1).

Таблица 1

Частота встречаемости факторов риска в биологическом анамнезе у обследованных детей

Фактор риска	Группа детей с БА	Группа детей с ПОБ	Группа здоровых детей
I. Антенатальный период			
Маточно-плацентарная недостаточность	42,6% [♦]	26,1% **	3,3%
Гестоз 1-й половины беременности	5,9% [♦]	34,8%	20,0%
Гестоз 2-й половины беременности	27,9% [♦]	4,3%	6,7%
ВСД у матери во 2-й половине беременности	38,2% [♦]	8,6%	10,0%
Антигенная нагрузка пищевыми аллергенами во 2-й половине беременности	36,8% [♦]	13,0%	10,0%
Применение парацетамола для лечения ОРВИ и ВСД во время беременности	54,4% [♦]	17,4%	6,7%
Применение травяных сборов для лечения ОРВИ во время беременности	72,1% [♦]	26,1%	23,3%
II. Интранатальный период			
Длительный безводный промежуток	48,5% [♦]	26,1% **	6,7%
Нормальное течение родов	7,4% [♦]	43,5%	60,0%
Затяжные роды	14,7% [♦]	4,3%	3,3%
Недоношенность	22,1% [♦]	4,3%	3,3%
III. Период новорожденности			
Позднее прикладывание к груди и предлактационное кормление молочными смесями в родильном доме	73,6% [♦]	17,3%	13,3%
Наличие токсической эритемы в раннем неонатальном периоде	48,5% [♦]	8,7%	3,3%
Реакции пищевой непереносимости с кожным и кишечным синдромом	33,8% [♦]	8,7%	-
Эозинофилия >5% в первой гемограмме	69,1% [♦]	8,7%	-
IV. Первый год жизни			
Перевод на искусственное вскармливание в первые 3 месяца жизни	38,2% [♦]	21,7%	13,3%
Неадаптированное питание на 1-м году жизни	27,9% [♦]	8,7%	3,3%
Неспецифическая ГРБ	45,3% [♦]	0,0%	0,0%
Перинатальное поражение ЦНС	52,9% [♦]	21,7%	-
Функциональные нарушения ЖКТ	23,5% [♦]	52,2%	7,2%
Нутритивные расстройства	26,4% [♦]	56,5%	3,3%

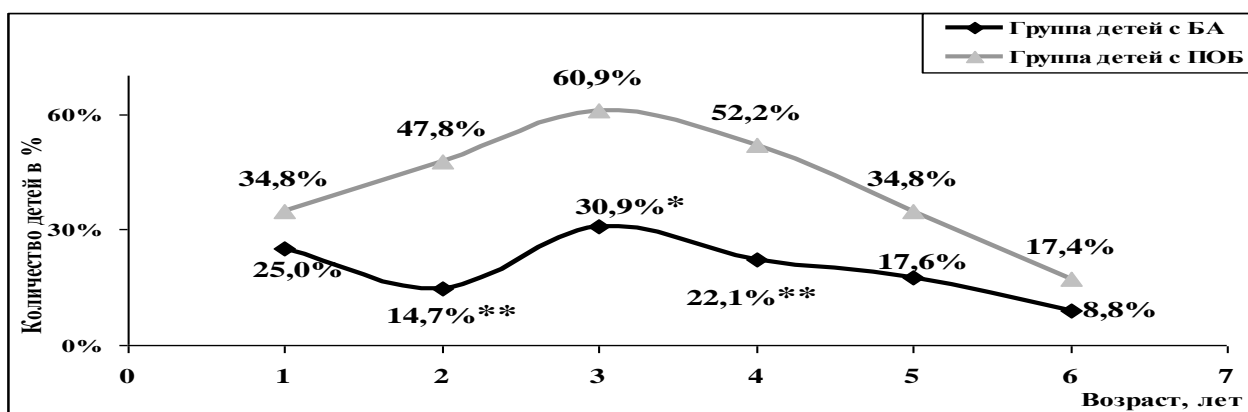
Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с группой детей с ПОБ, [♦] ** - $p < 0,05$ по сравнению с группой здоровых детей

В работе подтверждена значимость собственного atopического анамнеза детей для развития БА в раннем и дошкольном возрасте ($p < 0,001$ по сравнению с группой здоровых детей и $p < 0,0001$ - с группой детей с ПОБ).

Так, atopический дерматит (АтД) зарегистрирован у 42,7% пациентов с БА и во всех случаях дебютировал на 1-м году жизни. Почти у половины детей (45,3%) уже в грудном возрасте отмечались симптомы неспецифической гиперреактивности бронхов (ГРБ). В анамнезе 41,2% детей наблюдались острые кожные реакции по типу крапивницы и/или ангиоотека. В 95,6% случаев в периоде манифестных клинических проявлений БО выявлялась эозинофилия более 5%. У 79,4% детей к моменту исследования сформировался аллергический ринит (АР).

Для абсолютного большинства детей с ПОБ собственный atopический анамнез был отрицательным. Только 1 ребенок (4,3%) имел проявления АтД на 1-м году жизни. У двоих детей (8,7%) на фоне частых ОРИ к возрасту четырех-пяти лет развился АР.

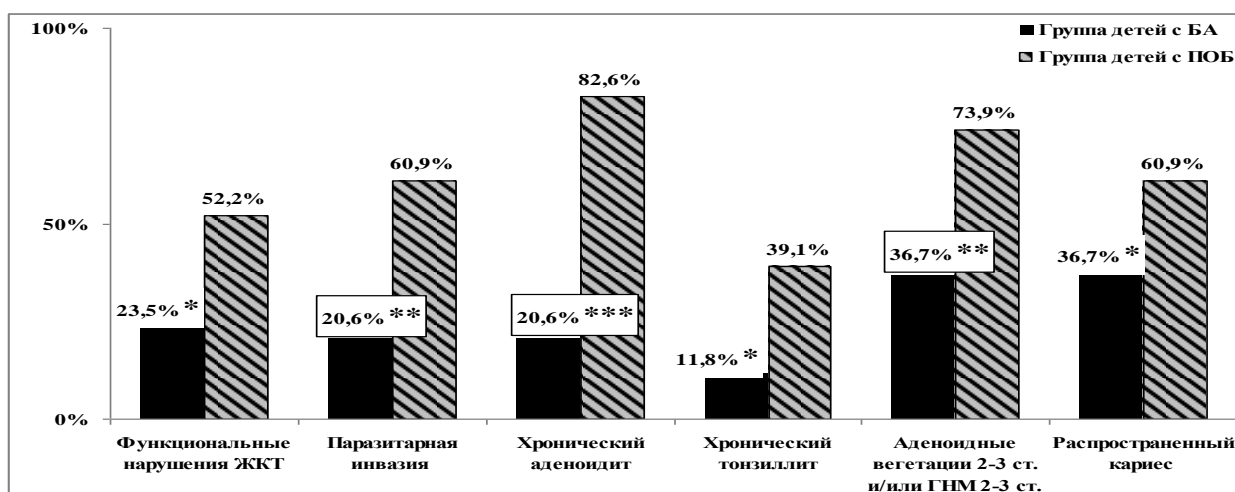
Характерными особенностями для данной группы детей являлись высокая кратность ОРИ, начиная с 1-го года жизни (рис. 2), и ранняя социализация. Средний возраст поступления в дошкольное учреждение составил $1,25 \pm 0,05$ лет по сравнению $2,91 \pm 0,03$ лет в группе детей с БА ($p < 0,05$). Удельный вес часто и длительно болеющих детей (ЧДБД) в разные возрастные периоды был в 1,4-3,5 раза выше, чем в основной группе ($p < 0,05$). Лишь к возрасту 6 лет доля ЧДБД уменьшилась до 17,4%.



Примечание: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,001$ по сравнению с группой детей с ПОБ

Рисунок 2. Удельный вес часто и длительно болеющих детей в зависимости от возраста в группах сравнения

Значимым клиническим маркером нарушения противoinфекционной защиты у детей с ПОБ стало более частое, чем у детей с БА ($p < 0,05$), формирование рецидивирующих и хронических заболеваний верхних дыхательных путей (ВДП) и наличие сопутствующих заболеваний и отклонений со стороны других органов и систем (рис. 3).



Примечание: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,001$, *** - $p < 0,0001$ - по сравнению с группой детей с ПОБ

Рисунок 3. Частота встречаемости сопутствующих заболеваний и отклонений в состоянии здоровья у детей групп сравнения

Сравнительный анализ показал, что у значительного числа детей с БА (61,8%) первый эпизод БО развивался на 2-3-м году жизни ($p < 0,001$), почти у пятой части – на 4-5-м году жизни (14,7% и 7,4% соответственно). Лишь в 17,6% случаев БО возникала на 1-м году жизни. Максимальная кратность БО ($7,4 \pm 0,02$ эпизодов) приходилась на 3-й год жизни ($p < 0,05$). Более поздний старт БО при БА подтверждался результатами корреляционного анализа: $\tau = -0,31$ при $p < 0,05$.

Основными факторами, вызывающими обострение БА, служили аллергены (бытовые, эпидермальные, пыльцевые, пищевые, грибковые). Более чем у половины больных (67,6%) в качестве триггера БА выступала ОРИ, преимущественно в период эпидемического подъема инфекционных заболеваний.

У всех детей группы сравнения (100%) БОС был ассоциирован с ОРИ. Первый эпизод БО достоверно чаще регистрировался на 1-2-м году жизни (в сумме - 95,7%; $p < 0,05$). БОС развивался на 3-5-й день болезни (87,0%), в единичных случаях (13,0%) - на 6-7-й день, не имел связи со временем суток и года и клинически протекал как острый обструктивный бронхит без «обрывающего» эффекта бронхолитиков. Восстановление бронхиальной проходимости наступало позднее, чем при БА (через $11,0 \pm 1,4$ дней; $p < 0,01$). Кратность БО в зависимости от возраста имела вид «нисходящей кривой»: пик ее частоты приходился на 2-й год жизни, а после 4-х лет эпизоды БО на фоне ОРИ не возникали.

Лабораторное иммунологическое обследование выявило более чем у половины детей с БА (57,8%) значительное повышение уровня общего Ig E в сыворотке крови (высокий и сверхвысокий уровень; $p < 0,05$). Нормальное содержание общего Ig E зафиксировано лишь в 4,4% случаев ($p < 0,0001$). Высокий уровень общего Ig E коррелировал ($p < 0,05$) со степенью тяжести БА (прямая зависимость - $\tau = 0,30$) и степенью

контроля над симптомами заболевания (обратная зависимость - $\tau=-0,31$).

У большинства детей с ПОБ (78,3%) содержание общего Ig E не превышало допустимых значений. Повышение его уровня отмечалось у тех пациентов, которые сформировали АтД (4,3%) и АР (8,7%) и/или имели эндогенные источники сенсibilизации ($\tau=0,38$; $p<0,05$).

По данным кожного тестирования, у больных БА ведущее значение среди специфических причинных факторов имели внутрижилищные аллергены: бытовая сенсibilизация выявлена у 91,2% детей, эпидермальная - у 70,6%. Значение пищевых аллергенов установлено в 63,2% наблюдений, пыльцевых - в 33,8% наблюдений.

У детей с ПОБ в большинстве случаев (73,9%) результаты аллергологического обследования были отрицательными. У двоих детей со сформировавшимся АР (8,7%) выявлена сенсibilизация к бытовым, эпидермальным и пыльцевым аллергенам; в 17,4% случаев зафиксирована субклиническая сенсibilизация. Это могло быть обусловлено длительной персистенцией инфекционных агентов на слизистой оболочке респираторного тракта с повышением их проницаемости для аэроаллергенов.

Цитологический анализ назального секрета показал, что у больных БА абсолютное значение эозинофилов в мазке-отпечатке было достоверно выше и составляло $36,2\pm 12,2$ клеток в поле зрения против $7,1\pm 2,1$ – у детей с ПОБ ($p<0,001$). Нами выявлена прямая корреляционная зависимость ($p<0,05$) между количеством эозинофилов в назоцитогамме и степенью тяжести БА ($\tau=0,51$), уровнем бытовой и грибковой сенсibilизации ($\tau=0,47$ и $\tau=0,17$); между количеством эозинофилов и наличием АР ($\tau=0,14$). Обратная корреляционная связь установлена между уровнем контроля заболевания и абсолютным значением эозинофилов в мазке-отпечатке ($\tau=-0,55$; $p<0,05$).

В группе детей с ПОБ с помощью вирусологического и бактериологического методов обследования доказана высокая частота персистенции вирусов респираторной группы (Rs, парагрипп, аденовирус - 82,6%) и «атипичных» возбудителей (*M. pneumoniae* - 26,1%, *Ch. pneumoniae* - 30,4%) на слизистой оболочке ВДП, бактериального носительства в носо- и ротоглотке (*S. aureus* - 39,1%; *St. pneumoniae* и *St. pyogenes* - 21,7%). Почти у трети детей выявлялась ассоциация *S. aureus* и *St. pneumoniae* (26,1%), и еще у трети - ассоциация вирусов и «атипичных» возбудителей (34,8%).

Частота выявления положительных результатов данного обследования у больных БА была значительно реже ($p<0,05$).

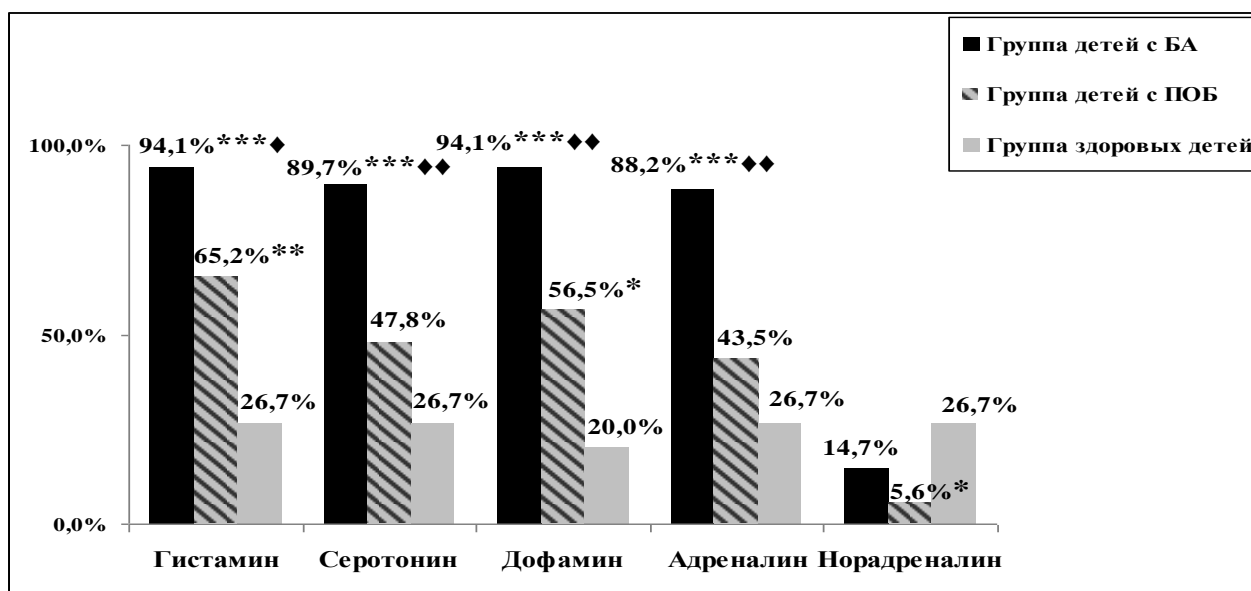
С помощью корреляционного анализа подтверждена прямая достоверная связь ($p<0,05$) повторного БОС на фоне ОРИ, гиперплазии лимфоидного кольца и формирования очагов хронической инфекции в ЛОР-органах с персистенцией

респираторных вирусов ($\tau=0,58$) и «атипичных» возбудителей (*M. pneumoniae* - $\tau=0,34$ и *Ch. pneumoniae* - $\tau=0,32$), ассоциацией вирусов и «атипичных» возбудителей ($\tau=0,37$), бактериальным носительством ($\tau=0,53$).

При функциональном тестировании у большинства детей с БА ($p<0,05$) зафиксировано наличие вентиляционных нарушений по обструктивному типу с положительным ответом на бронхоспазмолитик (78,6%) и симптомов ГРБ при выполнении пробы с физической нагрузкой (77,4%).

Результаты биохимического исследования показали, что у больных детей по сравнению с группой контроля достоверно повышалась концентрация биогенных аминов: гистамина - в 3,5 раза при БА и в 2,4 раза при ПОБ, серотонина - в 3,4 и 1,8 раза, дофамина - в 4,7 и 2,8 раза, адреналина (АД) - в 3,3 и 1,6 раза соответственно. Эти изменения сочетались со снижением концентрации НА в обеих группах детей, однако статистически значимая разница с контрольными показателями зарегистрирована лишь у детей с ПОБ ($p<0,05$).

На рисунке 4 представлена частота повышенных значений (выше 75 перцентиля) содержания биогенных аминов в плазме крови у обследованных детей во все периоды болезни. Выявленная нами однонаправленность сдвигов в биоаминном статусе как у детей с БА, так и с ПОБ указывает на общность медиаторного звена патогенеза воспаления респираторного тракта при данных заболеваниях. Однако при БА отмечался наиболее выраженный дисбаланс биоаминного статуса ($p<0,05$).



Примечание: * - $p<0,05$; ** - $p<0,001$; *** - $p<0,0001$ по сравнению с группой здоровых детей; ♦ - $p<0,001$; ♦♦ - $p\leq 0,0001$ по сравнению с группой детей с ПОБ

Рисунок 4. Частота повышенных значений содержания биогенных аминов в плазме крови (выше 75 перцентиля) у обследованных детей

В периоде манифестных проявлений БО происходило увеличение соотношения АД/НА (при БА до 1,20 и при ПОБ – до 0,99; $p < 0,001$ и $p < 0,05$ соответственно по сравнению с группой контроля), что свидетельствует о преобладании гормонального звена симпатoadренальной системы над медиаторным у больных с разной нозологической принадлежностью СРБО.

Патофизиологическими эффектами повышенного выброса гистамина и серотонина являются дилатация мелких сосудов, депонирование крови, повышение сосудистой проницаемости и отек тканей, повышение тонуса гладкой мускулатуры и гиперсекреция слизи (Абросимов В.Н., 1994; Сергеев П.В., 1996; Гущин И.С., 1998, 2010; Sturm G.J., 2009). Повышение уровня адреналина в условиях нарушения бронхиальной проходимости, обусловленной гипертонусом гладкой мускулатуры, на наш взгляд, имеет компенсаторный характер: стимуляция β_2 -адренорецепторов позволяет поддерживать просвет бронхов.

В периоде стабильной клинической ремиссии БА и реконвалесценции обструктивного бронхита (табл. 2) уровень гистамина, серотонина и катехоламинов снижался, но достоверно превышал значения у здоровых детей. Это может свидетельствовать о продолжающемся воздействии триггеров (несоблюдение режима антигенного щажения, пассивное курение, персистенция инфекционных агентов, экологическое неблагополучие и пр.) и сохранении воспалительных изменений в бронхиальном дереве у детей обеих групп.

Таблица 2

**Особенности биоаминного статуса у обследованных детей
в зависимости от периода болезни**

Амины мкг/ мл	Группа здоровых детей	Группа детей с БА		Группа детей с ПОБ	
		период обострения	период ремиссии	острый период БО	период реконвалесценции
ГТ	0,044±0,001	0,110±0,002 ^{1*} , ³	0,064±0,003 ¹	0,112±0,003 ^{1*} , ³	0,064±0,002 ¹
СТ	0,047±0,003	0,085±0,007 ¹	0,071±0,004 ¹	0,093±0,016 ¹	0,078±0,009 ¹
ДА	0,091±0,003	0,203±0,015 ^{1*} , ³	0,152±0,008 ^{1*}	0,205±0,006 ^{1*} , ³	0,169±0,011 ^{1*}
АД	0,099±0,004	0,162±0,011 ^{1*} , ²	0,151±0,009 ^{1*} , ²	0,121±0,009 ^{1,3}	0,102±0,004
НА	0,147±0,005	0,135±0,010 ³	0,102±0,005 ¹	0,122±0,013 ^{1,3}	0,106±0,005 ¹

Примечание: ¹ - $p < 0,05$, ^{1*} - $p < 0,001$ по сравнению с показателями у здоровых детей; ² - $p < 0,05$ по сравнению с показателями в группе детей с ПОБ; ³ - $p < 0,05$ по сравнению с показателями в периоде клинического благополучия

Нами зафиксировано отсутствие снижения уровня адреналина у детей с БА, несмотря на стойкое сохранение клинической ремиссии (табл. 2), в то время как у детей с

ПОВ его уровень не отличался от контрольного. В связи с этим, у больных БА соотношение АД/НА стало достоверно выше, чем в периоде обострения (1,41 против 1,20; $p < 0,05$) и почти в 1,5 раза превышало его значения у детей с ПОВ в периоде реконвалесценции (1,41 против 0,96; $p < 0,001$). Можно предполагать, что сохраняющаяся гипердреналинемия в периоде клинического благополучия БА обусловлена состоянием латентного бронхоспазма на фоне влияния как специфических аллергенных, так и неспецифических факторов (Федосеев, Г.Б., 1995; Гуцин И.С., 1996, 2010; Минеев, В.Н. 2003). Это указывает на необходимость их устранения и проведения длительного противовоспалительного лечения.

В условиях повышенной потребности организма в стимулировании β_2 -адренорецепторов можно предположить ускоренный переход НА в адреналин, о чем свидетельствует снижение показателя этого катехоламина как в периоде обострения, так и в периоде ремиссии БА. Дофамин и НА, являясь предшественниками адреналина, находятся в динамическом равновесии. Снижение уровня НА могло привести к зафиксированному нами повышению уровня дофамина у больных БА во все периоды болезни.

С другой стороны, по мнению некоторых исследователей (Тупикин В.Г., 1988; Минеев В.Н., 2003, 2005; Relaiá G., 1994; Holgate S.T., 2007), стойкая выраженная гипердреналинемия у детей с БА, в том числе в периоде стабильной клинической ремиссии, может свидетельствовать о наличии у них конституционального дефекта адренорецепции. Установлено, что вызывая глубокую блокаду β_2 -адренорецепторов гладкомышечных клеток бронхиального дерева, гипердреналинемия не только повышает чувствительность легочной ткани к гистамину и серотонину, но и ингибирует метаболическую функцию органов, ответственных за инактивацию биоаминов, создавая тем самым чрезмерную их концентрацию (Минеев В.Н., 2003, 2005; Reishaus E, 1993; Holgate S.T., 2007).

Доказано, что повысить чувствительность рецепторного аппарата в таких случаях позволяет использование ИГКС (Федосеев Г.Б., 1998; Ильина Н.И., 2001; Емельянов А.В., 2005; Holgate S.T., 2007). Однако в практической деятельности, ориентируясь только на клинические проявления заболевания, сложно выбрать адекватный режим и продолжительность противовоспалительного лечения.

Полученные результаты подтверждают современную концепцию о мембранно-рецепторном механизме развития атопической БА у детей: парадоксальные реакции конечного эффекторного звена адрено- и гистаминореактивных систем сохраняются у них и в фазу ремиссии, что отражает наличие наследственно обусловленных нарушений

обмена биоаминов (Огородова Л.М., 2003; Минеев В.Н., 2005; Hausdorff W.P, 1990; Pelaia G, 2004).

Таким образом, уровень адреналина в плазме крови может быть использован в качестве биологического маркера БА и дополнительного биохимического критерия дифференциальной диагностики СРБО разного генеза у детей.

Сравнительный анализ выявил зависимость уровня и взаимоотношения биогенных аминов от степени тяжести БА (табл. 3). Максимально выраженные отклонения зарегистрированы при средней степени тяжести заболевания ($p < 0,05$). Коэффициент корреляции между показателями содержания биоаминов и степенью тяжести БА составил соответственно: для гистамина - $\tau = 0,30$, для адреналина - $\tau = 0,17$; для НА - $\tau = 0,19$.

Таблица 3

**Показатели биоаминного статуса у детей с бронхиальной астмой
в зависимости от тяжести заболевания**

Показатели (мкг/мл)	Группа здоровых детей	Группа детей с БА			Достоверность различий		
		ЛИ	ЛП	СТ	P ₁ -P ₂	P ₁ -P ₃	P ₁ -P ₄
		1	2	3			
Гистамин	0,044±0,001	0,060±0,005	0,084±0,003	0,098±0,004	<0,05	<0,01	<0,001
Серотонин	0,047±0,003	0,067±0,007	0,079±0,005	0,087±0,009	<0,05	<0,01	<0,001
Дофамин	0,091±0,003	0,145±0,012	0,176±0,008	0,186±0,017	<0,001	<0,001	<0,001
Адреналин	0,099±0,004	0,129±0,006	0,156±0,009	0,154±0,011	<0,05	<0,001	<0,001
Норадреналин	0,147±0,005	0,111±0,008	0,110±0,007	0,130±0,010	<0,05	<0,05	>0,05

Примечание: ЛИ - легкая интермиттирующая БА, ЛП - легкая персистирующая БА, СТ - среднетяжелая БА

Для пациентов с неконтролируемым течением БА характерны наиболее высокие концентрации гистамина, серотонина, дофамина и адреналина на фоне сниженного содержания НА ($p < 0,001$; табл. 4).

Таблица 4

**Показатели биоаминного статуса у детей с бронхиальной астмой
в зависимости от степени контроля заболевания**

Показатели (мкг/мл)	Группа здоровых детей	Группа детей с БА		Достоверность различий		
		контролируемое течение	неконтролируемое течение	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
		P ₁	P ₂			
Гистамин	0,044±0,001	0,060±0,003	0,099±0,002	<0,05	<0,001	<0,001
Серотонин	0,047±0,003	0,063±0,004	0,097±0,004	<0,05	<0,001	<0,001
Дофамин	0,091±0,003	0,146±0,008	0,181±0,007	<0,001	<0,001	<0,001
Адреналин	0,099±0,004	0,135±0,005	0,167±0,007	<0,01	<0,001	<0,001
Норадреналин	0,147±0,005	0,100±0,005	0,127±0,007	<0,001	≤0,05	<0,001

В группе больных БА получена прямая корреляционная связь ($p < 0,05$) уровня и соотношения биогенных аминов в плазме крови с наличием собственного атопического анамнеза, положительными результатами аллергологического обследования (количество эозинофилов в назоцитогамме, степень кожной чувствительности к экзогенным аллергенам, уровень общего Ig E и специфических Ig E к аллергенам), функционального тестирования (вентиляционные нарушения по обструктивному типу на спирограмме, симптомы ГРБ при пробе с физической нагрузкой), неблагоприятными факторами социального анамнеза (высокая антигенная нагрузка в быту, курение родителей во время беременности).

В группе детей с ПОБ содержание биоаминов коррелировало ($p < 0,05$) с персистенцией Rs-вируса и микоплазмы, носительством *S. aureus* и *St. pneumoniae* в носо- и ротоглотке, наличием хронического аденоидита, фактом пассивного курения в семье и неудовлетворительными условиями проживания ребенка.

Таким образом, выполненное исследование показало длительное сохранение циркуляции в плазме крови биологически активных веществ, обуславливающих как клиническую манифестацию аллергического воспаления, так и компенсаторную активацию тонуса β_2 -адренорецепторов. Это позволяет рассматривать биогенные амины в качестве чувствительных биохимических маркеров выраженности и длительности воспалительного процесса при БА у детей и дополнительных критериев эффективности лечебных мероприятий.

Нами проведен сравнительный анализ динамики содержания биогенных аминов у обследованных детей в зависимости от характера проводимой терапии в течение трех месяцев после госпитализации (табл. 5 и 6).

Назначение кромогликата натрия (интала) в дозе 15 мг в сутки в качестве базисного препарата детям с легкой интермиттирующей БА приводило к достоверному снижению уровня дофамина ($p \leq 0,05$) и незначительному повышению уровня НА по отношению к исходным значениям (табл. 5). В остальном параметры биоаминного статуса практически не отличались от показателей до назначения интала (содержание всех биогенных аминов было в 1,3-1,5 раза выше, чем у здоровых детей), что может указывать на персистирование воспалительного процесса в «шоковом» органе у больных БА. Клиническая эффективность была невысокой и составила 62,5%, что потребовало пересмотра базисной терапии у 37,5% больных.

При назначении флутиказона пропионата в низкой суточной дозе (100 мкг) детям с легкой персистирующей БА зафиксировано достоверное снижение ($p < 0,05$) по сравнению с исходными данными уровня серотонина, дофамина и адреналина, однако полной

нормализации показателей биоаминного статуса зарегистрировано не было: их значения существенно отличались от контрольных цифр (в 1,2-1,5 раза). При этом концентрация гистамина и НА имела лишь тенденцию к снижению. Клиническая эффективность использования низких доз ИГКС составила 70%. У трети детей базисная терапия была пересмотрена, и доза флутиказона пропионата увеличена до 200 мкг в сутки.

Таблица 5

Показатели содержания биогенных аминов в плазме крови у больных бронхиальной астмой на фоне противовоспалительной терапии

Показатель (мкг/мл)	Группа здоровых детей	Группа детей с БА					
		до назначения интала	после курса лечения инталом	до курса ИГКС в низкой дозе	после курса лечения ИГКС в низкой дозе	до курса ИГКС в средней дозе	после курса лечения ИГКС в средней дозе
Гистамин	0,044± 0,001	0,064± 0,003 ^{1,3}	0,057± 0,006	0,075± 0,002 ¹	0,063± 0,003 ¹	0,089± 0,004 ^{1*}	0,055± 0,003 ^{2*}
Серотонин	0,047± 0,003	0,071± 0,004 ¹	0,067± 0,006 ¹	0,079± 0,003 ¹	0,062± 0,007 ^{1,2}	0,083± 0,002 ¹	0,043± 0,003 ^{2*,3}
Дофамин	0,091± 0,003	0,152± 0,008 ^{1*,3}	0,135± 0,011 ^{1,2}	0,162± 0,007 ^{1*}	0,140± 0,009 ^{1*,2}	0,176± 0,006 ^{1*}	0,083± 0,004 ^{2*,3*}
Адреналин	0,099± 0,004	0,151± 0,009 ^{1*}	0,151± 0,010 ^{1*,4}	0,144± 0,006 ^{1*}	0,123± 0,009 ^{1,2}	0,161± 0,007 ^{1*}	0,095± 0,004 ^{2*,3}
Норадреналин	0,147± 0,005	0,102± 0,005 ¹	0,114± 0,011 ¹	0,111± 0,004 ¹	0,098± 0,011 ^{1*}	0,118± 0,007 ¹	0,097± 0,005 ^{1*,2}

Примечание: ¹ - p<0,05, ^{1*} - p<0,001 - по сравнению с показателями у здоровых детей; ² - p<0,05, ^{2*} - p<0,001 - по сравнению с показателями до начала лечения ИГКС в низкой и средней дозах и инталом внутри группы; ³ - p<0,05, ^{3*} - p<0,001 - по сравнению с показателями после курса лечения ИГКС в низкой и средней дозах; ⁴ - p<0,05 - по сравнению с показателями после курса лечения ИГКС в низкой дозе и инталом

Использование флутиказона пропионата в средней дозе (250 мкг в сутки) у детей со среднетяжелой БА сопровождалось нормализацией таких показателей, как содержание серотонина, дофамина и адреналина: их значения практически не отличались от контрольных цифр. Концентрация гистамина оставалась несколько повышенной (p>0,05). Уровень норадреналина был таким же, как у детей, которые получали низкие дозы ИГКС и в 1,5 раза ниже, чем у здоровых детей (p<0,001). Клиническая эффективность использования средних доз флутиказона пропионата в качестве противовоспалительной терапии составила 90,6%.

В группе детей с ПОБ почти половина пациентов (43,5%), не имевшая наследственной отягощенности по atopическим заболеваниям и собственного atopического анамнеза, не получала медикаментозную ингаляционную терапию. Детям,

отнесенным к группе риска по формированию БА, назначалась противовоспалительная терапия (кромогликат натрия и ИГКС) в качестве «пробного» лечения с отслеживанием эффекта при динамическом наблюдении.

Результаты показали, что у детей без ингаляционной терапии клиническое выздоровление и нормализация биоаминного статуса достигнуты с помощью неспецифических мероприятий по нормализации образа жизни (режим дня, рациональное питание, физическое воспитание, закаливание), устранению влияния неблагоприятных внешнесредовых факторов, повышению противоинфекционной защиты (вакцинация). Симптомы БО на фоне ОРИ не наблюдались в катамнезе на протяжении пяти лет. При оценке биоаминного статуса регистрировалось достоверное снижение всех показателей ($p < 0,05$) и восстановление содержания гистамина, серотонина и адреналина до уровня у здоровых детей (табл. 6).

Таблица 6

Показатели содержания биогенных аминов в плазме крови у детей с ПОБ в зависимости от характера проводимой терапии

Показатель (мкг/мл)	Группа здоровых детей	Группа детей с ПОБ					
		без ингаляционной терапии (перед выпиской из стационара)	без ингаляционной терапии (через 3 месяца)	до назначения интала	после курса лечения инталом	до назначения ИГКС в низкой дозе	после курса лечения ИГКС в низкой дозе
Гистамин	0,044± 0,001	0,076± 0,002 ¹	0,053± 0,003 ²³	0,064± 0,002 ¹	0,060± 0,002 ³	0,070± 0,003 ¹	0,080± 0,010 ¹
Серотонин	0,047± 0,003	0,057± 0,006 ¹	0,035± 0,007 ²³	0,078± 0,009 ¹	0,058± 0,005 ²	0,069± 0,004 ¹	0,060± 0,008
Дофамин	0,091± 0,003	0,122± 0,008 ¹	0,070± 0,005 ¹²³	0,169± 0,011 ^{1*}	0,080± 0,007 ²³	0,131± 0,009 ¹	0,137± 0,018 ^{1*}
Адреналин	0,099± 0,004	0,112± 0,006	0,081± 0,004 ²³	0,102± 0,004	0,079± 0,004 ¹²³	0,109± 0,005	0,117± 0,014
Норадреналин	0,147± 0,005	0,111± 0,009 ¹	0,068± 0,007 ¹²³	0,106± 0,005 ¹	0,087± 0,008 ¹²³	0,114± 0,004 ¹	0,141± 0,012 ²

Примечание: ¹ - $p < 0,05$, ^{1*} - $p < 0,001$ - по сравнению с показателями у здоровых детей; ² - $p < 0,05$ - по сравнению с исходными показателями у детей без ингаляционной терапии, до начала лечения инталом и ИГКС низкой дозе внутри группы; ³ - $p < 0,05$ - по сравнению с конечными показателями у детей без ингаляционной терапии, до и после курса лечения инталом и ИГКС в низкой дозе между группами

Нами зафиксировано, что назначение кромогликата натрия (интала) в дозе 15 мг в сутки детям с ПОБ (34,8%) сопровождалось достоверным снижением ($p < 0,05$) уровня серотонина, дофамина, адреналина и НА в плазме крови, тенденцией к снижению уровня гистамина (табл. 6). При этом наблюдалось практически восстановление содержания

серотонина и дофамина до уровня контрольных цифр, что может свидетельствовать о мембраностабилизирующем действии кромонов на тучные клетки.

Назначение ИГКС в низкой дозе детям с ПОб приводило к достоверному повышению уровня НА по отношению к исходным значениям и восстановлению – по отношению к контрольным цифрам. При этом регистрировалась тенденция к увеличению концентрации гистамина, дофамина и адреналина и снижению - серотонина ($p > 0,05$).

Сравнительный анализ показал, что на фоне лечения ИГКС уровень большинства биогенных аминов в несколько раз превосходил таковые значения у детей, получавших интал ($p < 0,05$): гистамина в 1,3 раза; дофамина - в 1,7 раза, адреналина - в 1,5 раза и НА - в 1,6 раза. Исключение составили конечные результаты содержания серотонина, которые практически совпадали. Можно предположить, что отмеченная неблагоприятная тенденция биохимических показателей была связана с сохранением персистирующего воспаления, обусловленного присутствием инфекционных агентов на слизистой дыхательных путей.

Клиническая эффективность не зависела от выбранной тактики ведения: ни в той, ни в другой подгруппах не было детей, у которых бы в анамнезе на фоне ОРИ повторялись эпизоды БО. Полученные данные позволяют сделать заключение, что воспаление в респираторном тракте, обусловленное инфекцией, не требует продолжительной терапии с использованием ИГКС.

На основании проведенного исследования были разработаны дифференциально-диагностические критерии (учитываются анамнестические данные, показатели аллерго-иммунологического и микробиологического обследования, состояния биоаминного статуса) для прогнозирования степени риска формирования БА у детей с СРБО в раннем и дошкольном возрасте. Для этого, с учетом знаков, суммируют все диагностические коэффициенты (ДК), соответствующие имеющимся у ребёнка признакам. Пороговой суммой ДК является число «30». При установлении суммарного диагностического порога, равного 30 баллам и выше, у ребенка диагностируется БА. Группу высокого риска по развитию БА составляют дети при сумме баллов от «+30» до «-30». При наличии суммы баллов «-30» и менее диагноз БА маловероятен.

ВЫВОДЫ

1. У детей с БА в раннем и дошкольном возрасте в реализации атопического фенотипа участвуют неблагоприятные факторы биологического и социального анамнеза, наиболее значимыми из которых являются: гестоз, некорректируемая ВСД у матери, высокая антигенная и лекарственная нагрузка во II половине беременности, патологическое течение родов, предлактационное кормление молочными смесями, перевод на искусственное вскармливание в первые 3 месяца жизни, неадаптированное питание на первом году жизни с манифестацией бронхиальной обструкции в возрасте старше 2 лет.
2. Для повторных эпизодов бронхиальной обструкции, не связанных с атопией, характерны: отягощенность генеалогического анамнеза по инфекционным заболеваниям органов дыхания, гестоз I половины беременности, частые ОРИ у ребенка, начиная с 1-го года жизни, ранняя социализация, персистенция респираторных вирусов и «атипичных» возбудителей, наличие хронического аденоидита, пассивное курение, неблагоприятные условия проживания семьи, дебют бронхиальной обструкции в возрасте до 2 лет.
3. У детей с БА и повторным обструктивным бронхитом в периоде манифестных проявлений бронхиальной обструкции регистрируются однонаправленные изменения показателей биоаминного статуса (повышение гистамина, серотонина, дофамина и адреналина, снижение норадреналина), что свидетельствует об общности медиаторного звена патогенеза воспаления респираторного тракта при данных заболеваниях.
4. Специфической особенностью биоаминного статуса больных БА является выраженная и стойкая гипердреналинемия во все периоды болезни, что может быть использовано в качестве биологического маркера данного заболевания и дополнительного биохимического критерия дифференциальной диагностики синдрома рецидивирующей бронхиальной обструкции.
5. Уровень биогенных аминов коррелирует со степенью тяжести и уровнем контроля бронхиальной астмы. При среднетяжелой БА и неконтролируемом течении заболевания зафиксирована наиболее высокая концентрация всех биоаминов.
6. Динамика показателей биогенных аминов при бронхиальной астме зависит от характера проводимой ингаляционной противовоспалительной терапии. Использование флутиказона пропионата в адекватной степени тяжести дозе в течение трех месяцев позволяет достичь клинко-биохимический эффект. Применение кромогликата натрия у детей с легкой интермиттирующей БА в суточной дозе 15 мг на

протяжении трех месяцев не влияет на уровень биоаминов.

7. У детей с повторным обструктивным бронхитом, не получавших противовоспалительную терапию, клиническое выздоровление и нормализация биоаминного статуса достигнуты с помощью неспецифических мероприятий по нормализации образа жизни.
8. Уровень и соотношение биогенных аминов в плазме крови при БА коррелируют ($p < 0,05$) с наличием собственного atopического анамнеза, эозинофилией в назоцитограмме, степенью кожной чувствительности к экзогенным аллергенам, уровнем общего Ig E и специфических Ig E к аллергенам, вентиляционными нарушениями по обструктивному типу на спирограмме, высокой антигенной нагрузкой в быту, курением родителей во время беременности.
9. В группе детей с повторным обструктивным бронхитом содержание биоаминов коррелирует ($p < 0,05$) с персистенцией Rs-вируса и микоплазмы, носительством *S. aureus* и *St. pneumoniae* в носо- и ротоглотке, наличием хронического аденоидита, фактом пассивного курения в семье и неудовлетворительными условиями проживания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для ранней диагностики БА у детей раннего и дошкольного возраста при наличии СРБО целесообразно исследовать состояние биоаминного статуса: наличие выраженной и стойкой гипердреналиемии указывает на аллергический характер воспаления в респираторной системе.
2. Определение содержания биогенных аминов в плазме крови у детей с БА в раннем и дошкольном возрасте можно использовать в качестве дополнительных биохимических маркеров тяжести, уровня контроля и риска возникновения обострения заболевания.
3. Большинство детей с повторным обструктивным бронхитом не требуют назначения ингаляционной противовоспалительной терапии. В качестве приоритетных направлений в реабилитации этой категории больных должны быть отработка режимных моментов и повышение противоинфекционной защиты.
4. Для своевременного выделения детей раннего и дошкольного возраста в группу риска по формированию БА рекомендуется применять дифференциально-диагностическую таблицу с балльной оценкой анамнестических данных, показателей алерго-иммунологического и микробиологического обследования, состояния биоаминного статуса. При установлении суммарного диагностического порога, равного 30 баллам и выше, ставится диагноз БА. Группу высокого риска по развитию БА составляют дети при сумме баллов от «+30» до «-30». При наличии суммы баллов «-30» и менее диагноз БА маловероятен.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Смирнова М.А.**, Мозжухина Л.И., Емеличева Л.Г. Факторы риска развития бронхиальной астмы у детей раннего и дошкольного возраста // Сборник научных трудов «Актуальные аспекты управления здоровьем населения». – Нижний Новгород, 2007. – С. 246-248.
2. **Смирнова М.А.**, Мозжухина Л.И., Емеличева Л.Г. Особенности формирования бронхиальной астмы у детей раннего и дошкольного возраста // Материалы XII Конгресса педиатров с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» - Москва, 2008. - С. 312.
3. **Смирнова М.А.** Предикторы бронхиальной астмы у детей раннего и дошкольного возраста // Сборник научных работ студентов и молодых ученых ЯГМА. – Ярославль, 2008. - С. 131.
4. Мозжухина Л.И., Емеличева Л.Г., **Смирнова М.А.** Предикторы бронхиальной астмы у детей с atopическим дерматитом // Специальный выпуск «Материалы Первого Объединенного научно-практического форума детских врачей». - Журнал «Вестник РГМУ» № 4 (63). - Москва, 2008. - С. 46.
5. **Смирнова М.А.**, Емеличева Л.Г., Мозжухина Л.И. Биогенные амины при респираторной патологии у детей раннего и дошкольного возраста // Материалы 2-го Всероссийского съезда по детской аллергологии и иммунологии в журнале «Аллергология и иммунология в педиатрии» № 3 (14). – Москва, 2008. - С. 50.
6. Ганичева Н.П., Кузина Е.Н., **Смирнова М.А.**, Ивкина М.А. Анализ терапии обострений бронхиальной астмы у детей на догоспитальном и госпитальном этапах // Материалы межрегиональной научно-практической конференции педиатров России с международным участием «Фармакотерапия и диетология в педиатрии», Иваново, 2008. – С. 32.
7. Емеличева Л.Г., **Смирнова М.А.**, Тетерева Е.А. Паразитарные инвазии и гельминтозы у детей с аллергическими заболеваниями // Материалы XVI съезда педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». – Москва, 2009. – С. 132.
8. Емеличева Л.Г., **Смирнова М.А.** Контроль микроэкологии жилища – один из важнейших факторов профилактики аллергических заболеваний у детей // Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Молодая семья: здоровье и репродукция, медико-социально-правовая поддержка». - Ярославль-Иваново, 2009. – С.157.
9. **Смирнова М.А.**, Маркова Е.С. Причины недостаточной эффективности реабилитации детей с бронхиальной астмой на санаторном этапе и в летнем оздоровительном лагере // Сборник научных работ студентов и молодых ученых Всероссийской конференции с международным участием «Актуальные вопросы медицинской науки», посвященный 65-летию ЯГМА.- Ярославль, 2009. - С.199.
10. Кузина Е.Н., **Смирнова М.А.** Анализ эффективности оздоровления детей с бронхиальной астмой в летний период // Материалы XIV Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». – Москва, 2010. – С. 450.
11. **Смирнова М.А.** Бронхиальная астма у детей раннего и дошкольного возраста: клиничко-анамнестические и патогенетические особенности // Материалы XIV Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» – Москва, 2010. – С. 735.
12. **Смирнова М.А.** Биогенные амины при бронхиальной астме у детей раннего и дошкольного возраста // Материалы IV Международной научной конференции молодых ученых-медиков / Под ред. В.А. Лазаренко. – Курск: ГОУ ВПО КГМУ Росздрава, 2010. - Том I – С. 189-192.
13. **Смирнова М.А.**, Мозжухина Л.И., Шубина Е.В., Федоров В.Н. Особенности биоаминового статуса при бронхиальной астме у детей раннего и дошкольного

- возраста // Журнал «Педиатрическая фармакология», 2010. – Том 7. – № 5. – С. 94-97.
14. **Смирнова М.А.**, Мозжухина Л.И. Биогенные амины при бронхиальной астме у детей раннего возраста // Межрегиональный сборник научных работ «Особенности здоровья и патологии у детей первых трех лет жизни». - Ярославль, 2010. - С. 38-41.
 15. Мозжухина Л.И., **Смирнова М.А.**, Емеличева Л.Г. Биоаминный статус при бронхиальной астме у детей раннего и дошкольного возраста // Журнал «Известия Самарского научного центра Российской академии наук». – Самара, 2011. – Том 13. – №1 (7). – С. 1627-1630.
 16. Спивак Е.М., **Смирнова М.А.**, Мозжухина Л.И., Усачева О.В. Опыт применения системных бактериальных лизатов при рецидивирующем бронхите у детей раннего и дошкольного возраста // Журнал «Вопросы практической педиатрии». – Москва, 2012.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АД – адреналин
АР – аллергический ринит
АтД – атопический дерматит
БА – бронхиальная астма
БО – бронхиальная обструкция
БОС – бронхообструктивный синдром
ВДП – верхние дыхательные пути
ВСД – вегето-сосудистая дистония
ГРБ – гиперреактивность бронхов
ГТ – гистамин
ДА – дофамин
ДК – диагностические коэффициенты
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды
ИФА – иммуноферментный анализ
НА – норадреналин
ОРИ – острая респираторная инфекция
ПОБ – повторный обструктивный бронхит
ПЦР – полимеразная цепная реакция
СРБО – синдром рецидивирующей бронхиальной обструкции
СТ – серотонин
ЦНС – центральная нервная система
ЧБДБ – часто и длительно болеющие дети
Ig E – иммуноглобулин класса E
Rs-вирус – респираторно-синтициальный вирус