



**Чучалин Александр Григорьевич**  
академик РАМН, директор ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, главный терапевт МЗ и СР РФ, зав. кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета РГМУ, председатель правления Российского респираторного общества, вице-президент ERS, эксперт ВОЗ, лауреат Госпремии Правительства РФ

## Редакционная колонка

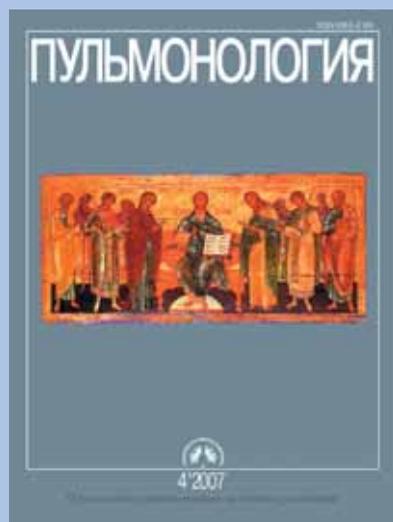
Одной из современных новаций, ставшей особенно актуальной в последние годы, является нанотехнология, и научные прогнозы говорят о том, что за короткий срок произойдут значительные изменения в таких отраслях, как компьютерные технологии, точные инструментальные методы измерения, химия, металлургия, электроника и многих других, определяющих сегодня уровень нашего понимания о развитом цивилизованном обществе.

В связи с этим поднимается вопрос и о наномедицине — области, пока еще мало разработанной. Здесь необходимо выделить два направления. Первое связано с воздействием на лиц, вовлеченных в работу с нанотехнологиями, характеризующуюся повышенной сложностью и имеющую потенциальную опасность. С позиций влияния на здоровье человека уместно было бы провести аналогию с плавкой металла или спуском в шахту. Пока появляются тревожные сообщения, в частности американских авторов, о случаях смертельных исходов в результате инсультов у молодых людей в возрасте до 35 лет, занятых в наноиндустрии. У них обнаруживались сильно выраженные атеросклеротические изменения сосудов головного мозга. Наночастицы проникают в органы в основном через дыхательную систему, и легкие не будут реагировать на них такими привычными рефлексам, как кашель, повышенная продукция мокроты, а, учитывая размеры наночастиц, они смогут преодолевать альвеоло-капиллярный барьер и непосредственно поступать в организм. Что будет при этом происходить с человеком? Эта проблема требует тщательных исследований.

Второе направление наномедицины касается применения новейших технологий диагностики и лечения. Ожидаются серьезные качественные изменения в сфере имидж-диагностики. Предполагается, что можно будет разработать методы, которые дадут возможность, практически не затрагиваясь до пациента, изучать анатомию живого человеческого организма, болезни органов дыхания, миокарда. Методы исследования подвергнутся существенной трансформации, которая по своим технологическим характеристикам превысит возможности трехмерного измерения, которое на сегодняшний день является наиболее точным. Кроме того, большие перспективы открываются в связи с применением наночастиц в молекулярной биологии: они позволят, используя минимальнейшее количество биологической жидкости, биологических препаратов, исследовать те механизмы живого, которые на сегодняшний день нам не доступны. Что касается такого аспекта наномедицины, как лечение, то первый опыт здесь вполне оптимистичен: английские исследователи применили наночастицы фосфора для лечения единичных больных лиц с метастазами в печени и получили весьма обнадеживающие результаты посредством современных методов медицины, основанной на доказательствах. Совершенно иначе проявляют себя наночастицы железа, использование которых важно в лечении таких заболеваний, как синдром анемии и др. Это направление в данный момент начинает бурно развиваться. В целом, если говорить о наномедицине как о науке последних двух лет, нужно отметить, что ее очертания и перспективы сегодня только определяются и закладываются основы для ее развития в будущем.

Главный редактор журнала "Пульмонология"

А. Г. Чучалин



Научно-практический журнал  
Выходит 6 раз в год  
Основан в 1990 году

## На обложке

### Деисус. Конец XVI – начало XVII вв.

С греческого Деисус переводится как "молитва". Эта композиция воплощает идею заступничества святых за людей перед Христом, Великим Судией. Он восседает на троне со Священным писанием в руках. Справа от него обычно помещаются Богоматерь, архангел Михаил, апостол Петр, слева – Иоанн Предтеча, архангел Гавриил, апостол Павел. Все предстоящие святые с молитвенными жестами обращаются к пришедшему судить людей Христу. На их заступничество уповают верующие. В данном случае эта многофигурная композиция размещена на одной доске, но чаще все персонажи пишутся на отдельных досках и составляют деисусный чин иконостаса. Он может быть значительно продолжен в обе стороны, а может быть совсем коротким и состоять из трех главных фигур в зависимости от размеров церковного помещения. Но наличие деисуса в иконостасе обязательно, это его самая важная композиция.

Е.Н.Зиничева

## Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации Российское респираторное общество

## Содержание

### Передовая статья

**Геппе Н.А., Волков И.К.**

Перспективы развития и проблемы детской пульмонологии в России .....5

### Оригинальные исследования

**Гребенников В.А., Гаркуша В.Е., Геппе Н.А.**

Оценка эффективности ингаляций будесонида, применяемого для профилактики бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей с различным гестационным возрастом .....7

**Геппе Н.А., Денисова А.Р., Соколова Н.И.**

Новое в комбинированной терапии среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмы у детей .....12

**Деев И.А., Сазонов А.Э., Огородова Л.М.**

Молекулярно-генетические механизмы нарушения программируемой гибели эозинофилов при бронхиальной астме у детей .....17

**Кабулов Г.Г.**

Особенности грибковой сенсibilизации в различных климато-географических зонах Азербайджана у детей, больных бронхиальной астмой . .23

**Лунцов А.В., Скороходкина О.В.**

Особенности диагностики и лечения бронхиальной астмы у лиц призывного возраста .....29

**Кубышева Н.И., Максимова А.В., Постникова Л.Б., Ермолаева Е.В.,**

**Лазарева Л.Г., Новиков В.В., Соодаева С.К.**  
Участие растворимых антигенов адгезии и молекул гистосовместимости в развитии бронхиальной астмы у детей .....33

**Огородова Л.М., Федорова О.С., Брагина Е.Ю., Фрейдин М.Б., Петровская М.И.**

Генетические маркеры бронхиальной астмы у детей, больных атопическим дерматитом .....37

**Мещеряков В.В., Маренко Е.Ю., Маренко А.Г.**

Уровень знаний педиатров и качество диагностики бронхиальной астмы у детей в условиях поликлиники .....41

**Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Доровская Н.Л., Марушков В.И.**

Иммунологические и метаболические особенности детей с частыми заболеваниями органов дыхания и оценка эффективности дифференцированного комплексного оздоровления с включением селексена с аскорбиновой кислотой .....46

**Петрова И.В., Козырицкая Д.В., Камалтынова Е.М., Огородова Л.М.**

Ассоциация полиморфизма промоторной области генов NO-синтаз с развитием бронхиальной астмы .....52

**Старовойтова Е.А., Иванов С.Н., Огородова Л.М.**

Особенности гемодинамики малого круга кровообращения и функционального состояния эндотелия у детей с бронхиальной астмой . . .56

**Черная Н.Л., Фомина О.В., Иванова И.В.**

Диагностика ранних нарушений функции внешнего дыхания у детей с бронхиальной астмой по данным импульсной осциллометрии .....62

**Цыленкова С.Э., Мизерницкий Ю.Л.**

Уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе как биологический маркер аллергических воспалений дыхательных путей у детей .....69

## Обзоры

<b>Богорад А.Е., Розилова Н.Н.</b> Первичная цилиарная дискинезия как генетически детерминированная патология .....	79
<b>Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г.</b> Бронхолегочная дисплазия .....	84
<b>Розилова Н.Н., Лев Н.С., Захаров П.П.</b> Бронхоэктатическая болезнь у детей .....	91
<b>Царькова С.А., Лещенко И.В.</b> Беродуал в лечении бронхообструктивного синдрома: классика и современность .....	96
<b>Фассахов Р.С.</b> Ксолар (омализумаб): новые возможности терапии тяжелой бронхиальной астмы .....	100

## Лекции

<b>Зайцева О.В.</b> Бронхиальная астма и респираторные инфекции у детей .....	106
<b>Таточенко В.К.</b> О календаре иммунопрофилактики .....	112
<b>Шахназарова М.Д., Розилова Н.Н., Семьякина А.Н.</b> Клинические варианты патологии легких при синдромах Марфана и Элерса—Данлоса .....	118

## Юбилейные даты

Зубков Михаил Николаевич. К 60-летию со дня рождения .....	122
--	-----

## Организационные вопросы здравоохранения

<b>Геппе Н.А., Мокина Н.А., Битюцкая Т.М.</b> Опыт организации реабилитационных мероприятий у детей с бронхиальной астмой в современном специализированном санатории .....	123
---	-----

## Новости ERS

.....	127
-------	-----

# Contents

## Editorial

<b>Gheppae N.A., Volkov I.K.</b> Future perspectives and problems of paediatric pulmonology in Russia .....	5
--	---

## Original studies

<b>Grebennikov V.A., Garkusha V.E., Gheppae N.A.</b> Efficacy of budesonide for prevention of bronchopulmonary dysplasia in premature newborns with different gestation age .....	7
<b>Gheppae N.A., Denisova A.R., Sokolova N.I.</b> News of combined therapy of moderate and severe asthma in children .....	12
<b>Deev I.A., Sazonov A.E., Ogorodova L.M.</b> Molecular and genetic mechanisms of eosinophil apoptosis in childhood asthma .....	17
<b>Kabulov H.H.</b> Fungal sensitisation of asthma children in different climatic and geographic regions of Azerbaijan .....	23
<b>Luntsov A.V., Skorokhodkina O.V.</b> Peculiarities of asthma diagnosis and treatment in draftees .....	29
<b>Kubisheva N.I., Maksimova A.V., Postnikova L.B., Ermolaeva E.V., Lazareva L.G., Novikov V.V., Soodaeva S.K.</b> Role of soluble adhesion antigens and histocompatibility molecules in development of childhood bronchial asthma .....	33

## Редакционная коллегия журнала

А.Г.Чучалин — главный редактор  
Н.А.Дидковский — зам. главного редактора  
Д.Г.Солдатов — ответственный секретарь  
О.С.Васильева, Б.Т.Величковский, Н.А.Геппе, И.С.Гущин, М.Н.Зубков, В.А.Игнатьев, М.М.Илькович, А.Н.Кокосов, П.М.Котляров, Б.Л.Медников, С.И.Овчаренко, А.А.Овчинников, М.И.Перельман, Г.З.Пискунов, А.А.Приймак, П.В.Стручков, Г.Б.Федосеев, Н.Е.Чернеховская, А.Л.Черняев, Е.И.Шмелев

## Редакционный совет

Абросимов В.Н. (Рязань),  
Визель А.А. (Казань),  
Кириллов М.М. (Саратов),  
Лещенко И.В. (Екатеринбург),  
Луценко М.Т. (Благовещенск),  
Мавраев Д.Э. (Махачкала),  
Путев Н.В. (Санкт-Петербург),  
Сидорова Л.Д. (Новосибирск),  
Симбирцев С.А. (Санкт-Петербург),  
Суханова Г.И. (Владивосток),  
Трубников Г.В. (Барнаул),  
Усенко Ю.Д. (Киев),  
Шойхет Я.Н. (Барнаул),  
Voisin С. (Франция),  
Dieckerman R. (Германия)

Журнал выпускается при поддержке фармацевтических компаний:

Представительство компании Boehringer Ingelheim Pharma GmbH (Австрия) в г. Москве

ОАО «Щелковский витаминный завод» (Россия)

Представительство компании AstraZeneca UK Ltd. (Великобритания) в г. Москве

## Адрес редакции:

105077, Москва, 11-я Парковая ул., дом 32 / 61  
НИИ пульмонологии Росздрава,  
редакция журнала «Пульмонология»  
телефон / факс 465-48-77  
e-mail: pulmo@pulmonology.ru  
http://www.pulmonology.ru

Журнал «Пульмонология» включен в каталог «Ulrich's International Periodicals Directory»

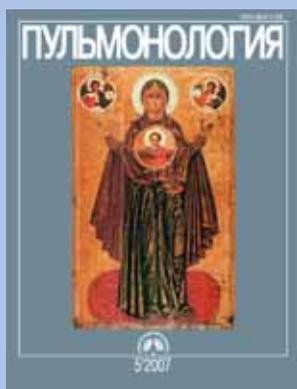
Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90

Ответственный редактор О.В.Дергачева

Научный редактор С.Н.Авдеев  
Корректор Н.В.Сухова  
Перевод С.Ю.Чикина  
Компьютерная верстка В.И.Рохлин  
Художественный редактор П.П.Ефремов

Подписано в печать 14.08.2007. Формат 60 х 90 1 / 8.  
Печать офсет. Тираж 2 000 экз. Заказ № 812  
ООО Научно-практический журнал «Пульмонология»  
Отпечатано с готовых диапозитивов ООО «Лига-Принт»  
© Пульмонология, 2007

<i>Ogorodova L.M., Fedorova O.S., Bragina E.Yu., Freidin M.B., Petrovskaya M.I.</i> Genetic markers of bronchial asthma in children with atopic dermatitis .....	37
<i>Meshcheryakov V.V., Marenko E.Yu., Marenko A.G.</i> Quality of pediatricians' knowledge and outpatient diagnosis of childhood asthma .....	41
<i>Mizernitsky Yu.L., Melnikova I.M., Dorovskaya N.L., Marushkov V.I.</i> Immune and metabolic characteristics of children with recurrent respiratory diseases and efficacy of complex differentiated improving using seleksen and ascorbic acid .....	46
<i>Petrova I.V., Kozyrskaya D.V., Kamaltynova E.M., Ogorodova L.M.</i> Association between polymorphism at the promoter region of NO-synthase gene and bronchial asthma development .....	52
<i>Starovoytova E.A., Ivanov S.N., Ogorodova L.M.</i> Features of pulmonary haemodynamics and endothelium function in children with asthma .....	56
<i>Chernaya N.L., Fomina O.V., Ivanova I.V.</i> Impulse oscillometry as a method of diagnosis of early respiratory dysfunction in asthmatic children .....	62
<i>Tsyplenkova S.E., Mizernitsky Yu.L.</i> Nitric oxide as a biomarker of allergic inflammation in children .....	69
<b>Reviews</b>	
<i>Bogorad A.E., Rozinova N.N.</i> Primary ciliary dyskinesia as a genetic pathology .....	79
<i>Ovsyannikov D.Yu., Kuzmenko L.G.</i> Bronchopulmonary dysplasia .....	84
<i>Rozinova N.N., Lev N.S., Zakharov P.P.</i> Bronchoectasis disease in children .....	91
<i>Tsarkova S.A., Leshchenko I.V.</i> Berodual in therapy of bronchoobstructive syndrome: the classics and the contemporaneity .....	96
<i>Fassakhov R.S.</i> Xolair (omalizumab): new opportunities of therapy of severe asthma .....	100
<b>Lectures</b>	
<i>Zaitseva O.V.</i> Bronchial asthma and respiratory infections in children .....	106
<i>Tatochenko V.K.</i> About immunoprevention vaccine schedule .....	112
<i>Shakhnazarova M.D., Rozinova N.N., Semyachkina A.N.</i> Clinical variants of lung pathology in Marfan's and Ehlers–Danlos syndromes .....	118
<b>Anniversaries</b>	
Zubkov Mikhail N. To the 60th birthday .....	122
<b>Healthcare organizational points</b>	
<i>Gheppae N.A., Mokina N.A., Bityutskaya T.M.</i> Organizational experience of rehabilitation of asthma children in a modern specialized sanatorium .....	123
<b>ERS news</b> .....	127



### Читайте в следующем номере:

- Современные проблемы резистентности пневмотропных патогенов  
*Зубков М.Н.*
- Комплексная (КТ, УЗИ) диагностика пристеночных образований грудной  
полости  
*Глаголев Н.А.*
- Роль респираторных инфекций в обострениях бронхиальной астмы  
*Чучалин А.Г., Оспельникова Т.П., Осипова Г.Л. и др.*



*Н.А.Генне, И.К.Волков*

## Перспективы развития и проблемы детской пульмонологии в России

Кафедра и клиника детских болезней ММА им. И.М.Сеченова, г. Москва

*N.A. Ghenne, I.K. Volkov*

## Future perspectives and problems of paediatric pulmonology in Russia

Детская пульмонология является одним из наиболее активно развивающихся направлений педиатрии. Это обусловлено высоким уровнем респираторной заболеваемости детского населения в нашей стране. Частота острых инфекций дыхательных путей составляет 672,1 на 1 000 детского населения (Учайкин В.Ф. 2007). Уровень хронических форм бронхолегочных заболеваний, особенно БА, также остается высоким. Заболевания органов дыхания являются самой частой патологией детского возраста в России.

Как самостоятельное направление, детская пульмонология сформировалась в последние десятилетия благодаря активному внедрению в педиатрическую практику новых методов диагностики (рентгенологических, бронхологических, функциональных, микробиологических, иммунологических и др.), позволивших проводить углубленную диагностику респираторной системы и способствовавших накоплению научных и клинических данных о заболеваниях органов дыхания. До настоящего времени в перечне специальностей детская пульмонология не выделена, но практически во всех регионах страны существуют пульмонологические отделения и респираторные центры, оказывающие специализированную помощь детскому населению.

В сферу интересов детского пульмонолога включены острые, затяжные, рецидивирующие и хронические, в том числе наследственные, заболевания легких, и, как специалист, он оказывает помощь в решении специфических задач, возникающих в диагностике заболевания, определении его прогноза и терапевтической тактики.

Истоками формирования современной пульмонологии детского возраста являются работы педиатров по изучению болезней органов дыхания. Многолетние исследования коллективов ряда детских клиник в различных разделах пульмонологии и сложившиеся при этом взгляды позволяют говорить об определенных научных школах, сформированных Н.Ф.Филатовым, Г.Н.Сперанским, Ю.Ф.Домбровским, М.С.Масловым, С.Ю.Кагановым, С.В.Рачинским и др.

Немаловажное значение для становления детской пульмонологии имела легочная хирургия. Благодаря детским хирургам разработаны и внедрены методы бронхоскопии, оперативного лечения при гнойных процессах в легких, а также хирургической коррекции при пороках развития респираторной системы. Большие перспективы открывает использование трансплантации легких при инкурабельных бронхолегочных процессах, таких как муковисцидоз, фибрирующий альвеолит и др.

В последние годы прогресс детской пульмонологии в значительной степени связан с научными исследованиями в области бронхиальной астмы (БА). Рост частоты заболевания привлекает к данной проблеме все более пристальное внимание исследователей. Эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют о том, что от 4 до 8 % населения страдают БА, в том числе 5–10 % детской популяции и 5 % взрослой. У большинства детей она начинается в раннем возрасте, что ставит перед специалистами вопросы своевременной диагностики, адекватной терапии и изучения возможных путей профилактики развития заболевания. Исследования, инициированные академиком РАМН А.Г.Чучалиным и впервые выполненные проф. С.М.Гаваловым, проф. Е.Г.Кондюриной и соавт., позволяют представить динамику распространенности аллергических заболеваний в России.

Создание в 1997 г. по инициативе председателя Российского респираторного общества акад. А.Г.Чучалина Национальной программы "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика", подготовленной ведущими специалистами страны с учетом международного опыта, позволило улучшить диагностику и лечение заболевания. Снизилось число госпитализаций в детские стационары по поводу БА, значительно сократилось количество вызовов скорой помощи. Во многих регионах страны проведены углубленные эпидемиологические исследования. Второе, обновленное, издание Национальной программы, опубликованное в 2006 г., способствует дальнейшему прогрессу в лечении и реабилитации

детей с БА. Однако остаются нерешенными вопросы диагностики этого заболевания в раннем возрасте, проблемы лечения детей с тяжелым течением БА и вопросы улучшения качества жизни детей с астмой. Актуальным является внедрение новых обучающих программ для детей и родителей. Существенный вклад в развитие партнерских отношений между врачом, пациентами и их родителями внесли астма-школы.

Влияние экологических воздействий на респираторную систему ребенка исследуется достаточно давно, но в последние годы интерес к этим вопросам значительно повысился, в первую очередь, из-за ухудшения экологической ситуации в городах и увеличения количества экологически обусловленных заболеваний, таких как БА и хронический бронхит. Хорошо известно негативное влияние курения на респираторную систему ребенка. Однако недостаточное внимание общественности к этому вопросу привело к тому, что от 40 до 70 % подростков РФ курят, и это закладывает основу для формирования хронических заболеваний легких и у подростков и у взрослых. Необходимы согласованные действия широкой общественности, направленные на преодоление этой пагубной привычки, и детские пульмонологи и педиатры должны активно участвовать в данном процессе.

Актуальной является проблема диагностики и лечения наследственно обусловленных заболеваний легких у детей. Значительные успехи в области диагностики и внедрения новых терапевтических технологий при муковисцидозе у детей позволило обеспечить раннее выявление заболевания и значительно улучшить качество жизни больных. Важную роль сыграло создание Российского центра диагностики и лечения муковисцидоза, возглавляемого проф. *Н.И. Капрановым*. Под его руководством создана отечественная школа специалистов, разработаны и внедрены современные методы лечения и реабилитации пациентов с муковисцидозом, что позволило значительно усовершенствовать диагностику и терапию, а также увеличить продолжительность жизни таких больных. Реализация национального скрининга по муковисцидозу даст возможность объективно оценить его частоту и распространенность в России. Раннее выявление заболевания и своевременное назначенная терапия, несомненно, повысят качество жизни больных.

Внедрение новых диагностических технологий способствовало улучшению выявляемости и ряда других наследственно обусловленных заболеваний, таких как дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина и синдром цилиарной дискинезии. Своевременная диагностика и использование новых методов лечения позволят снизить частоту осложнений и улучшить качество жизни пациентов.

Достижением современной детской пульмонологии явилось изучение различных вариантов пороков развития легких, не подлежащих хирургическому лечению и мало известных педиатрам. Разработаны критерии диагностики различных вариантов бронхомаляции и других аномалий, благодаря которым стало возможно предложить методы лечения и реабили-

тации больных, эффективно проводить дифференциальную диагностику бронхообструктивного синдрома у детей.

В последние годы достигнуты большие успехи в области лечения острых заболеваний легких у детей. Значимую роль сыграли подготовленные профессорами *В.К. Таточенко*, *Г.А. Самсыгиной* и соавт. клинические рекомендации по лечению пневмонии у детей, которые содержат обобщенный национальный и международный опыт. Многоцентровые исследования резистентности патогенной микрофлоры к антибиотикам, проведенные под руководством профессора *Л.С. Страчунского*, ставят важную задачу постоянного мониторинга чувствительности флоры к антибактериальным препаратам в крупных региональных центрах и соответствующей коррекции рекомендаций по антибактериальной терапии.

Значительными достижениями отмечено изучение бронхолегочных поражений, развившихся на фоне иммунодефицитных состояний у детей. Выявлены их особенности, разработаны методы лечения и реабилитации в зависимости от типа иммунологической недостаточности. Серьезной проблемой является своевременная диагностика и рациональная терапия бронхолегочных процессов у больных с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД). Все более актуальной ее делает увеличение числа родов у ВИЧ-инфицированных женщин.

Еже одной серьезной проблемой являются респираторные заболевания у новорожденных и детей раннего возраста. В структуре заболеваемости у новорожденных 1-е место занимает внутриутробная гипоксия и асфиксия в родах (43 %), 2-е место — респираторные расстройства (8,8 %), 3-е место — врожденные пороки развития (7,1 %), затем следуют инфекции (6,2 %). Респираторные расстройства (респираторный дистресс-синдром, врожденная пневмония, неонатальный аспирационный синдром, неонатальная аспирационная пневмония и др.) составили в 2002 г. в целом 186,7 на 10 000 родившихся живыми. Исследование особенностей патогенеза и последствий бронхолегочной дисплазии также находится в центре внимания детских пульмологов.

Важной задачей является внедрение в практику детских пульмологов новых диагностических технологий. Генетические исследования, изучение патогенеза заболеваний, функциональные методы исследования, микробиологическое и иммунологическое тестирование позволят получить данные о причинах, лежащих в основе заболеваний и разработать рациональные методы их лечения. Следует отметить, что уже накопленные сведения об особенностях течения заболеваний, механизмах развития и совершенствование диагностических подходов делают актуальной подготовку новой редакции национальной классификации болезней легких у детей.

*В.А.Гребенников, В.Е.Гаркуша, Н.А.Генне*

## Оценка эффективности ингаляций будесонида, применяемого для профилактики бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей с различным гестационным возрастом

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, г. Москва

*V.A.Grebennikov, V.E.Garkusha, N.A.Gheppae*

## Efficacy of budesonide for prevention of bronchopulmonary dysplasia in premature newborns with different gestation age

### Summary

Prematurely born children with severe respiratory distress-syndrome are at risk of bronchopulmonary dysplasia (BPD) development. Treatment of BPD is extremely difficult and sometimes non-effective; therefore, prevention of this disease is an actual problem. Efficacy of budesonide for BPD prevention in comparison to children not treated with this drug has been proven in recent studies but its action differed according to the gestation age and body weight. The present study was aimed to compare efficacy of inhaled budesonide in newborns with various gestation ages. To evaluate the efficacy of the therapy, all the children involved in the study were divided into 2 groups: 18 children with the body weight >1500 g and gestation age of > 31 weeks (the 1st group) and 21 children with the body weight < 1500 g and the gestation age of > 30 weeks (the 2nd group). Budesonide was given via a nebulizer 400 µg b.i.d. for 15 days. We assessed FiO<sub>2</sub> in the gas mixture, maximal pressure within mechanical ventilation, the mean pressure in the airways, index of the lung injury, dynamical extension of the chest — lung system. The systemic haemodynamics, carbohydrate metabolism, length of mechanical ventilation and of oxygen therapy, and number of complications were also evaluated. The study demonstrated that inhaled budesonide as a preventive measure against BPD was the most effective in premature newborns with gestation age of < 30 weeks. This drug has not affected the systemic haemodynamics nor carbohydrate metabolism. As a result, number of pulmonary complications and time of treatment in the ICU were reduced.

### Резюме

В процессе лечения тяжелого респираторного дистресс-синдрома у недоношенных детей всегда существует риск развития бронхолегочной дисплазии (БЛД). Лечение БЛД крайне сложно и не всегда эффективно, поэтому актуальной остается проблема профилактики этого серьезного заболевания. Ранее проведенные исследования показали эффективность будесонида, применяемого для профилактики БЛД у детей, по сравнению с пациентами, у которых он не использовался. Однако его действие было различным в зависимости от гестационного возраста и массы тела. Поэтому целью исследования явилось сравнение эффективности ингаляций будесонида у новорожденных с различным гестационным возрастом. Для оценки эффективности проводимой терапии все дети, получающие будесонид, были разбиты на 2 группы. Первая включала 18 детей с массой тела более 1 500 г и гестационным возрастом более 31 нед., 2-я — 21 ребенка с массой тела менее 1 500 г и гестационным возрастом менее 30 нед. Будесонид вводился ингаляционно через небулайзер в дозе 400 мкг/кг дважды в день в течение 15 дней. Исследовались динамика фракционного содержания O<sub>2</sub> в газовой смеси, максимального давления, создаваемого аппаратом ИВЛ, значения среднего давления в дыхательных путях, индекс повреждения легких, динамическая растяжимость системы "грудная клетка — легкие". Оценивались системная гемодинамика, углеводный обмен, длительность ИВЛ и оксигенотерапии, количество осложнений.

В процессе лечения тяжелого респираторного дистресс-синдрома (РДС) у недоношенных детей с использованием искусственной вентиляции легких (ИВЛ) всегда существует риск развития бронхолегочной дисплазии (БЛД). Он возрастает с уменьшением массы тела и гестационного возраста [1].

Известно, что основную роль в формировании БЛД играют незрелость легочной ткани, особенности строения бронхиального дерева, дефицит сурфактанта, баротравма, воспаление, развивающееся в процессе ИВЛ в бронхолегочной системе [1–4]. Лечение БЛД крайне затруднительно и не всегда эффективно, поэтому актуальной остается проблема профилактики этого серьезного заболевания [5–7]. Однако ни совершенствование методов ИВЛ и интенсивной терапии, ни введение экзогенного сур-

фактанта не позволяют избежать риска его развития, который остается достаточно высоким [1, 2, 8].

Учитывая, что в патогенезе БЛД решающее значение отводят незрелости легочной ткани и чрезмерному образованию перекисных соединений на фоне недостаточной активности системы антиоксидантной защиты, одним из основных направлений в профилактике этого заболевания является применение глюкокортикоидов (ГК). Однако при их парентеральном введении отмечаются выраженные побочные эффекты: системная артериальная гипертензия, гипертрофия желудочков сердца, нередко протекающая с клапанной дисфункцией, интолерантность к глюкозе, гипервозбудимость, ухудшение иммунного статуса, язвенно-некротический энтероколит с возможной перфорацией кишечника, супрессия функции

надпочечников, развитие перивентрикулярной лейкомаляции, нарушение роста серого вещества головного мозга [5, 6, 9]. Поэтому в настоящее время применение дексаметазона для профилактики БЛД считается противопоказанным [10–12].

В последние годы большой интерес вызывают ингаляционные глюкокортикоиды (иГК), потому что благодаря низкой абсорбции они не обладают существенной системной активностью. Ранее проведенные исследования показали эффективность будесонида, применяемого у детей для профилактики БЛД, по сравнению с группой, в которой он не использовался. Однако его действие у больных было различным в зависимости от гестационного возраста и массы тела [13].

Цель настоящего исследования — сравнение эффективности ингаляций будесонида у новорожденных с различным гестационным возрастом. В соответствии с целью были поставлены задачи:

- 1) определить влияние ингаляций будесонида на состояние легочного газообмена у новорожденных с различным гестационным возрастом;
- 2) оценить влияние будесонида на частоту развития осложнений;
- 3) выявить наличие или отсутствие побочных эффектов и осложнений при ингаляциях будесонида в дозе 400 мкг/кг 2 р/день.

## Материалы и методы

Под динамическим наблюдением находились 39 недоношенных детей, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии для новорожденных детей клиники акушерства и гинекологии ММА им. И.М.Сеченова с тяжелым РДС, потребовавшим ИВЛ в первые часы жизни.

Критериями включения в группу наблюдения были:

- 1) гестационный возраст < 34 нед.;
- 2) постнатальный возраст < 48 ч;
- 3)  $FiO_2 > 0,4$ .

Критерии исключения:

- 1) несовместимость хотя бы одному вышеизложенному критерию включения;
- 2) врожденные пороки развития;
- 3) признаки внутриутробной инфекции.

Для оценки эффективности проводимой терапии все дети, получающие будесонид, были разбиты на 2 группы. В 1-ю вошли 18 детей с массой тела более 1 500 г и гестационным возрастом более 31 нед., 2-я состояла из 21 ребенка с массой тела менее 1 500 г и гестационным возрастом менее 30 нед. Будесонид вводился ингаляционно через небулайзер *Cirus* (*Intersurgical*, Великобритания) в дозе 400 мкг/кг 2 р/день в течение 15 дней (табл. 1).

Из табл. 1 видно, что в 1-й и 2-й группах сравнения гестационный возраст колебался от 27 до 34 нед., а масса тела при рождении — от 740 г до 2 280 г. Мальчиков было около 65 %, девочек — около 35 %.

**Таблица 1**  
Основные характеристики клинических групп сравнения по раннему применению будесонида

Показатели	1-я группа		2-я группа		
	абс.	%	абс.	%	
Гестационный возраст, нед.	32,75 ± 0,71		29,4 ± 0,61		
Масса тела при рождении, г	1 504,69 ± 225,5		1 173,66 ± 216,6		
Пол:	мужской	11	61	14	67
	женский	7	38	7	33
Апгар 1 мин, $M \pm m$	4,6 ± 1,75		4,1 ± 1,07		
Апгар 5 мин, $M \pm m$	6,2 ± 0,46		5,3 ± 0,55		
Количество матерей, получивших стероиды антенатально	8	44	9	42	
Возраст при поступлении в отделение реанимации, мин	13,4 ± 0,11		12,35 ± 0,12		

Оценка по шкале Апгар колебалась на 1 мин от 2 до 6 баллов, на 5 мин — от 6 до 7 баллов. Оценку на 5 мин ставили детям, которые не нуждались в интубации. Возраст при поступлении в отделение реанимации был не более 15 мин. В 40 % случаев матерям вводились стероиды с целью профилактики развития РДС. Возраст к началу ИВЛ составлял от 1 до 185 мин.

При поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии всем детям проводился мониторинг витальных функций. С помощью монитора пациента записывались показатели частоты сердечных сокращений во 2-м стандартном отведении, частоты дыханий, артериального давления систолического, среднего и диастолического неинвазивным методом, температуры тела, насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом (методом пульсоксиметрии). Определялись кислотно-основное состояние и газы артериализованной крови микрометодом Аструп. Посредством аппарата механики дыхания *Cosmo plus* устанавливались динамический комплайнс ( $C_{dyn}$ ), сопротивление в дыхательных путях на выдохе ( $RAW_e$ ) и вдохе ( $RAW_i$ ), среднее давление в дыхательных путях ( $MAP$ ), объем выдоха ( $V_{te}$ ) и вдоха ( $V_{ti}$ ). 4. Фиксировалось давление создаваемое аппаратом ИВЛ на вдохе ( $P_{in}$ ) и выдохе ( $P_{exp}$ ), время вдоха ( $T_{in}$ ), концентрация кислорода во вдыхаемой смеси ( $FiO_2$ ). Для оценки эффективности оксигенации определяли индекс повреждения легких (ИПЛ), который рассчитывали по формуле:

$$ИПЛ = (MAP \times FiO_2 \times 100 \%) / PaO_2,$$

где  $MAP$  — среднее давление в дыхательных путях (см вод. ст.),  $FiO_2$  — концентрация кислорода во вдыхаемой смеси,  $PaO_2$  — парциальное напряжение кислорода в артериализированной капиллярной крови (мм рт. ст.).

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки проводили в 1-й день, на 2-е, 3-и, 5-е, 10-е, 14-е и 28-е сут. Также определялся уровень сахара крови.

Параметры регистрировались до начала применения препаратов, через 12, 24, 48, 72, 96 и 120 ч после введения.

Всем детям проводилось однотипное лечение. ИВЛ выполняли таймциклическими респираторами с регулируемым давлением в соответствии с едиными протоколами Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (РАСПМ), принятыми в отделении.

Статистическая обработка результатов проведена при помощи пакета прикладных программ *Statistica for Windows, Release 5.5. StatSoft Inc.* Вычислялись средняя арифметическая ( $M$ ), ошибка средней величины ( $m$ ), стандартное отклонение ( $SD$ ). Все численные данные представлены как  $M \pm m$ . Применяли  $t$ -критерий Стьюдента при известном числе наблюдений. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . Анализ зависимостей между изучаемыми признаками осуществляли с помощью метода регрессивного анализа и вычисления коэффициента корреляции ( $r$ ).

## Результаты и обсуждение

Анализируя показатели фракционной концентрации кислорода во вдыхаемой смеси ( $FiO_2$ ) мы отметили, что уже через 12 ч после введения будесонида у пациентов обеих групп отмечается достоверное снижение  $FiO_2$  с 0,9 до 0,71 в 1-й группе и с 0,91 до 0,73 во 2-й группе ( $p < 0,01$ ). У 8 детей (44 %) 1-й группы и у 6 детей (28 %) 2-й группы  $FiO_2$  достигала 0,4 к 72-му ч наблюдения. Достоверные различия между группа-

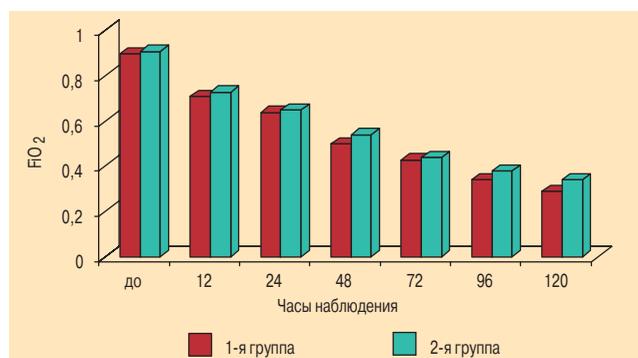


Рис. 1. Динамика фракционного содержания  $O_2$  в газовой смеси у детей в группах сравнения  
Примечание: \* —  $p > 0,05$ .

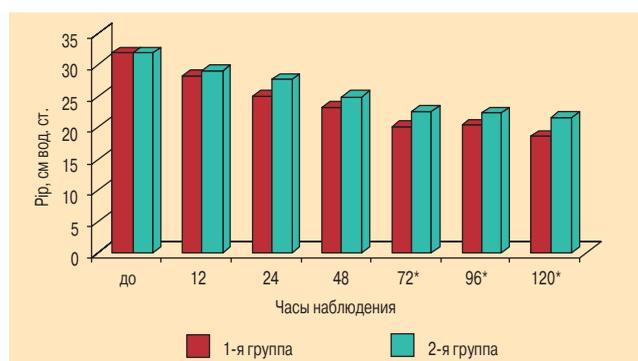


Рис. 2. Динамика максимального давления, создаваемого аппаратом ИВЛ на вдохе у детей в группах сравнения  
Примечание: \* —  $p < 0,05$ .

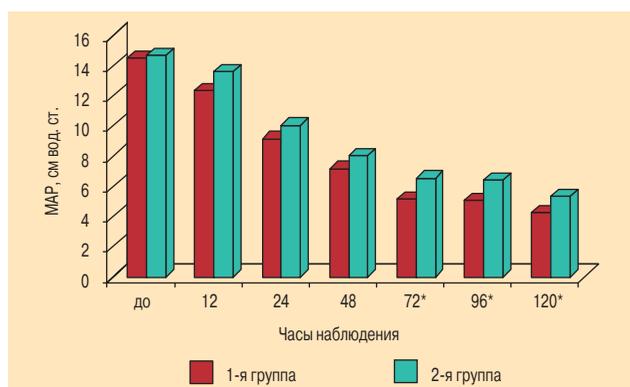


Рис. 3. Динамика значений среднего давления в дыхательных путях у пациентов в группах сравнения  
Примечание: \* —  $p < 0,05$ .

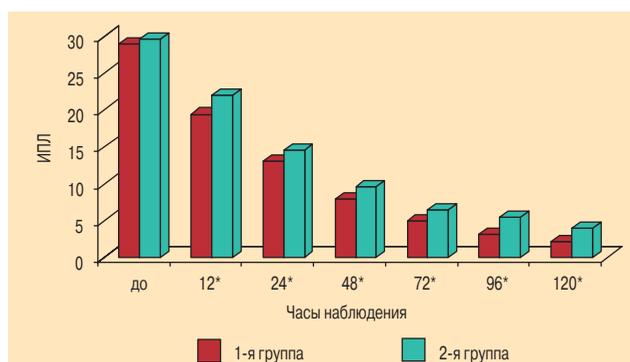


Рис. 4. Динамика значений индекса повреждения легких у детей в группах сравнения  
Примечание: \* —  $p < 0,01$ .

ми сравнения не выявлены. Динамика изменений представлена на рис. 1.

Наряду со снижением  $FiO_2$  через 12 ч после применения будесонида у детей 1-й и 2-й групп отмечалось достоверное снижение максимального давления, создаваемого аппаратом ИВЛ на вдохе ( $P_{ip}$ ) по сравнению с исходными значениями. Достоверных изменений между группами не было до 48 ч. Начиная с 72 ч в подгруппах прослеживается достоверная разница показателей ( $p < 0,01$ ). Динамика изменений представлена на рис. 2.

Уже через 12 ч после применения будесонида отмечается достоверное снижение показателей MAP по сравнению с исходными данными у детей 1-й группы и через 24 ч — у детей 2-й группы. Разница между группами становится значимой только через 72 ч. Динамика изменений представлена на рис. 3.

Кроме того, изменялся индекс повреждения легких (ИПЛ). Достоверная разница по сравнению с исходными данными начала прослеживаться через 12 ч у большинства детей в обеих подгруппах ( $p < 0,01$ ). Разница в группах сравнения также была достоверной через 12 ч после использования будесонида ( $p < 0,01$ ). Данные представлены на рис. 4.

Функциональное состояние бронхолегочной оценивали по динамической растяжимости ( $C_{dyn}$ ) системы "грудная клетка — легкие" (рис. 5). Было обнаружено, что  $C_{dyn}$  достоверно нарастала по

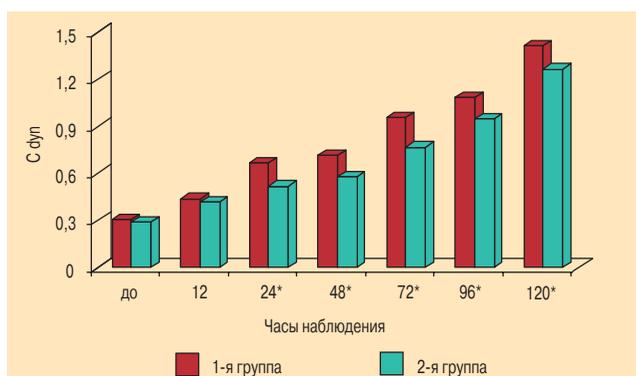


Рис. 5. Показатели динамической растяжимости системы "грудная клетка — легкие"  
Примечание: \* —  $p < 0,01$ .

сравнению с исходными данными к 24 ч от начала введения препарата в среднем на 54 % у детей в 1-й группе и на 55 % — во 2-й. Достоверная разница показателей между подгруппами отмечалась через 24 ч от начала терапии ( $p < 0,01$ ).

Для определения побочных эффектов будесонида исследовали показатели среднего артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и уровень глюкозы крови. В результате было обнаружено, что через 12 ч в обеих группах отмечено достоверное повышение среднего АД, не превышающее возрастную норму. Данные изменения мы расценивали как следствие улучшения показателей витальных функций. В последующие часы наблюдения АД также соответствовало возрасту. Достоверные различия между группами не выявлены. Показатели ЧСС и уровень глюкозы крови в обеих группах также были на уровне возрастной нормы, достоверных различий не имели и не требовали специальной корригирующей терапии.

Потенциальная польза применения будесонида при тяжелом течении РДС основана на способности препарата стабилизировать клеточные мембраны, повышать продукцию сурфактанта, ингибировать синтез простагландинов и лейкотриенов, понижать лейкоцитарную инфильтрацию легких и тормозить образование нейтрофильных агрегатов, повышать  $\beta$ -адренергическую активность, уменьшать отек легких и слизистой оболочки бронхов [6]. Все это приводит к нормализации вентиляционно-перфузионных отношений и позволяет в более короткие сроки снизить  $FiO_2$  до уровня  $< 0,4$ , уменьшить длительность ИВЛ и оксигенотерапии, сократить количество осложнений (табл. 2, 3).

Таблица 2  
Сроки достижения  $FiO_2 < 0,4$ , продолжительность ИВЛ и оксигенотерапии у детей в 1-й и 2-й группах

Показатели	1-я группа (n = 18)	2-я группа (n = 21)	p
Общая длительность ИВЛ, сут	10,1 ± 3,41	19,3 ± 3,02	< 0,05
Общая длительность оксигенотерапии, сут	14,9 ± 1,62	23,5 ± 1,79	< 0,01
Сроки достижения $FiO_2 < 0,4$ , ч	80,16 ± 1,55	93,04 ± 1,27	< 0,01

Таблица 3  
Частота развития осложнений ИВЛ у детей в 1-й и 2-й группах

Осложнения ИВЛ	1-я группа (n = 18)	2-я группа (n = 21)
Пневмоторакс, %		1–5,6
Пневмомедиастинум, %		1–4,8
Интерстициальная эмфизема, %	1–11	1–5,6
БЛД, %		2–9,5

Таким образом, ингаляционно вводимый будесонид, примененный с целью профилактики БЛД, оказался наиболее эффективен у недоношенных детей с гестационным возрастом более 30 нед. Кроме того, было установлено, что данный препарат не оказывает влияния на системную гемодинамику и углеводный обмен. В итоге удалось снизить количество легочных осложнений и время пребывания в отделении интенсивной терапии.

## Заключение

1. Эффект ингаляций будесонида оказался выше в группе новорожденных с гестационным возрастом более 30 нед., что проявлялось достоверно более быстрым улучшением показателей механики дыхания и легочного газообмена.
2. Применение будесонида у недоношенных детей с РДС позволяет сократить длительность ИВЛ, частоту развития легочных осложнений и время пребывания в отделении интенсивной терапии.
3. Профилактическое применение будесонида у новорожденных с РДС позволяет уменьшить количество осложнений, сократить продолжительность ИВЛ и оксигенотерапии, уменьшить длительность пребывания в отделении реанимации.

## Литература

1. Abman S.H., Grothius J.R. Pathophysiology and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr. Clin. N. Am.* 1994; 41 (2): 277–315.
2. Дементьева Г.М., Кешишян Е.С. Осложнения при проведении ИВЛ у новорожденных детей. Клиника. Лечение: Пособие для врачей. М.; 1996.
3. Dorm S.M., Sinha S.K. Management of bronchopulmonary dysplasia using pressure support ventilation. *Pediatr. Res.* 1996; 39: 331.
4. Fenton A.C., Annich G., Mason E. Chronic lung disease following neonatal ventilation. I. Incidence in two geographically defined populations. *Pediatr. pulmonol.* 1996; 21 (1): 20–23.
5. Cole C.H. Postnatal glucocorticosteroid therapy for treatment and prevention of neonatal chronic lung disease. *Exp. Opin. Invest. Drugs* 2000; 9: 53–67.
6. Cole C.H. Inhaled glucocorticoid therapy in infants at risk for neonatal chronic lung disease. *J. Asthma* 2000; 37: 533–543.
7. Halliday H.L. Clinical trials of postnatal corticosteroids: inhaled and systemic. *Biol. Neonate* 1999; 76 (suppl 1): 29–40.

8. *Barrington K.J.* The adverse neuro-developmental effects of postnatal steroids in preterm infant: a systematic review of RCTs. *BMC Pediatr.* 2001; 1 (1): 1–14.
9. *Kovacs L., Davis G.M., Faucher D., Papageorgiou A.* Efficacy of sequential early systemic and inhaled corticosteroid therapy in the prevention of chronic lung disease of prematurity. *Acta Paediatr* 1998; 87: 792–798.
10. *Greenough A.* Chronic lung disease of prematurity prevention by inhaled corticosteroids. *Lancet* 1999; 354: 266–267.
11. *Halliday H.L., Patterson C.C., Halahakoon C.W.N.L.* A multicenter, randomized open study of early corticosteroid treatment (OSECT) in preterm infants with respiratory illness: comparison of early and late treatment and of dexamethasone and inhaled budesonide. *Pediatrics* 2001; 107: 232–240.
12. *Jonsson B., Eriksson M., Soder O. et al.* Budesonide delivered by dosimetric jet nebulization to preterm very low birthweight infants at high risk for development of chronic lung disease. *Acta Paediatr.* 2000; 89: 1449–1455.
13. *Гребенников В.А., Гаркуша В.Е., Сувальская Н.А.* Применение пульмикорта для профилактики бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей. *Вестн. интенсивн. тер.* 2006; 6: 10–12.

Поступила 20.06.07

© Коллектив авторов, 2007

УДК616.233/24-007.17-053.32-085.234.032.23

В конце июля в г. Верхняя Пышма (Свердловская область) вспыхнула эпидемия пневмонии, вызванная бактерией *Legionella pneumophila*. Первые случаи подобного заболевания были зафиксированы 30 лет назад в США. Очагом распространения инфекции в Свердловской области, по данным местного Роспотребнадзора, стала система городского горячего водоснабжения, в которой произошел застой во время испытаний трубопровода, так называемой опрессовки. Первые больные с диагнозом "пневмония" попали в ЦГБ г. Верхняя Пышма 19 июля, за несколько дней количество госпитализированных с подозрением на это опасное заболевание составило около 200 человек. В работе штаба, созданного для расследования причин происшествия, и его ликвидации, приняли участие чиновники областного министерства и здравоохранения и Роспотребнадзора, а также чиновники и эксперты Минздравсоцразвития РФ, в том числе главный терапевт РФ А.Г.Чучалин. В результате активных действий был выявлен возбудитель эпидемии и отлажена система медицинских мероприятий по оказанию помощи пострадавшим.

Уважаемый Александр Григорьевич!

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации выражает Вам благодарность за своевременную помощь и активное участие в мероприятиях по ликвидации вспышки острой пневмонии в г. Верхняя Пышма Свердловской области, вызванной возбудителем *Legionella pneumophila*, а также за большую методическую работу, проведенную с медицинскими работниками области по вопросам диагностики пневмонии и тактики ведения больных с данным диагнозом.

С уважением,  
Заместитель министра Р.А.Хальфин

## Новое в комбинированной терапии среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмы у детей

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, г. Москва

N.A.Gheppae, A.R.Denisova, N.I.Sokolova

## News of combined therapy of moderate and severe asthma in children

### Summary

Efficiency of different regimens of long-term maintenance combined therapy with budesonide / formoterol (fixed doses in the 1st group and flexible doses in the 2nd group) was evaluated in 60 moderate or severe bronchial asthma children during 12 weeks. The 2nd group patients demonstrated more prominent improvement in all asthma symptoms. Frequency of asthma attacks decreased significantly in both the groups within the follow-up period (from  $3.5 \pm 0.18$  to  $1.27 \pm 0.14$  ( $p < 0.05$ ) in the 1st group and from  $2.5 \pm 0.2$  to  $0.25 \pm 0.09$  ( $p < 0.01$ ) in the 2nd group). Three months after starting the treatment, need in short-acting  $\beta_2$ -agonists greatly decreased in the 2nd group ( $1.37 \pm 0.19$  vs  $0.5 \pm 0.09$ ;  $p < 0.044$ ). Lung function parameters (PEF, FEV<sub>1</sub>) came to normal in both the groups. The total number of doses of budesonide / formoterol spent for 12 weeks differed between the groups:  $168 \pm 4.2$  doses per 1 children, or  $262.8 \pm 8.3$   $\mu$ g of budesonide per 1 day per 1 children in the 1st group and  $114 \pm 3.9$  doses per 1 children, or  $185.6 \pm 5.6$   $\mu$ g of budesonide per 1 day per 1 children in the 2nd group ( $p < 0.05$ ). Therefore, the maintenance therapy with flexible-dose budesonide / formoterol was more effective than fixed-dose regimen in terms of reduction in exacerbation rate, need in short-acting  $\beta_2$ -agonists and the total amount of inhaled corticosteroids used.

### Резюме

В работе проведено сравнение эффективности различных вариантов длительной поддерживающей комбинированной терапии будесонидом / формотеролом (фиксированные дозы в 1-й группе и переменные дозы во 2-й группе) при среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астме (БА) у детей в течение 12 нед. В исследование были включены 60 детей в возрасте от 6 до 18 лет. Более выраженным являлось снижение всех проявлений БА у пациентов 2-й группы. В течение всего наблюдения отмечалось достоверное снижение частоты приступов как в 1-й ( $3,5 \pm 0,18$  до  $1,27 \pm 0,14$ ;  $p < 0,05$ ), так и во 2-й группе ( $2,5 \pm 0,2$  до  $0,25 \pm 0,09$ ;  $p < 0,01$ ). Через 3 мес. от начала лечения потребность в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия была достоверно ниже во 2-й группе ( $1,37 \pm 0,19$  против  $0,5 \pm 0,09$ ;  $p < 0,044$ ). Показатели ФВД (ПСВ, ОФВ<sub>1</sub>) нормализовались в обеих группах. Суммарное количество примененных доз комбинации будесонида / формотерола являлось различным. За 12 нед. наблюдения пациенты 1-й группы использовали  $168 \pm 4,2$  доз/реб. ( $262,8 \pm 8,3$  мкг будесонида/сут/реб.), а пациенты 2-й группы —  $114 \pm 3,9$  доз/реб. и ( $185,6 \pm 5,6$  мкг будесонида/сут/реб.) при  $p < 0,05$ . Режим гибкого дозирования будесонида / формотерола по сравнению с фиксированным более эффективен с позиций снижения числа обострений, частоты применения короткодействующих бронхолитиков по потребности и суммарного суточного количества примененных ингаляционных глюкокортикостероидов.

Врачи всех стран озабочены стремительным ростом аллергических заболеваний. Сегодня каждый пятый житель планеты страдает какой-либо формой аллергии. Особое беспокойство вызывает увеличение распространенности такого грозного аллергического заболевания, как бронхиальная астма (БА). По данным современных эпидемиологических исследований, проведенных в соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества, среди взрослого населения астма регистрируется более чем в 5 % случаев, дети болеют чаще — до 10 %. Так, по данным официальной статистики в 2004 г. у детей в возрасте от 0 до 14 лет заболеваемость БА составляла 189,5 тыс., распространенность — 1142,1 на 100 тыс. детского населения, а у подростков от 14 до 18 лет — 635,4 тыс. и 1247,3 тыс. соответственно. Число детей, страдающих БА, как младшего, так и старшего возраста с 1997 г. по 2004 г. выросло в 1,5-2 раза [1].

В программном документе по диагностике, морфологии, классификации, лечению и профилактике

БА "Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы" (пересмотр от 2005 г., 2006 г. [2]) она определяется как хроническое воспалительное заболевание бронхиального дерева, в формировании которого принимают участие тучные клетки, эозинофилы, Т-лимфоциты и др. Исходя из этой концепции, основу терапии составляют препараты, влияющие на воспалительный процесс. Задачей врача является добиться максимального клинического эффекта, используя минимальное количество лекарственных препаратов.

В настоящее время доказано, что наиболее эффективными препаратами для контроля БА являются ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС). В национальной программе "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика" (пересмотр от 2006 г.) [3] назначение иГКС рекомендуется при стартовой терапии у больных БА средней тяжести (предпочтительны низкие и средние дозы). Часто, если течение БА остается нестабильным и не контролируется

назначенными дозами иГКС, перед врачом возникает вопрос, повышать дозу иГКС или использовать их комбинацию с другими препаратами. Для обеспечения безопасного профиля применяемой терапии, согласно современным данным, наиболее обоснованным является подбор минимально возможных эффективных доз иГКС в комбинации с другим препаратом ("Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика", пересмотр от 2006 г.) [3].

Из всех иГКС будесонид является единственным с доказанной возможностью применения один раз в день [4]. Будесонид имеет установленный профиль безопасности при беременности [5], не влияет на окончательный рост детей после длительного применения [6].

При недостаточном контроле симптомов БА терапевтически более выгодным является назначение комбинации невысоких доз иГКС и  $\beta_2$ -агонистов длительного действия (ДДБА), чем удвоение дозы стероидов [7]. Комбинированная терапия способна значительно улучшить функцию легких, уменьшить число ночных симптомов, снизить потребность в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия и уменьшить число обострений (КДБА).

Формотерол, относящийся к ДДБА, является полным агонистом  $\beta_2$ -рецепторов. Бронходилатационное действие 4,5 мкг формотерола начинается быстро в пределах 2–4 мин [8]. Формотерол обладает средней липофильностью (жирорастворимостью). Как и сальбутамол, он быстро диффундирует к рецептору (быстрое начало действия), но, в отличие от сальбутамола, также диффундирует в липидный слой клеточной мембраны, откуда выделяется в течение длительного периода времени, активируя  $\beta_2$ -рецептор (большая продолжительность действия). Таким образом, у формотерола быстрое начало и длительное действие. Он не маскирует воспаление в дыхательных путях, лежащее в основе симптоматики [7], позволяя назначить соответствующую терапию глюкокортикостероидами.

Сочетание таких препаратов, как будесонид (иГКС) и формотерол (ДДБА), — не просто их комбинация, так как эти два лекарственных вещества действуют синергично, потенцируя действие друг друга. Глюкокортикоидные рецепторы могут непосредственно активироваться  $\beta_2$ -агонистами. Кроме того,  $\beta_2$ -агонисты могут влиять на процессы воспаления, на которые не воздействуют иГКС. Ин-

галяционные кортикостероиды также влияют на  $\beta_2$ -рецепторы, повышая их чувствительность к  $\beta_2$ -агонистам [7, 9].

Концепция гибкого дозирования комбинированных препаратов делает целесообразным обсуждение двух позиций длительной поддерживающей базисной терапии. Она основана на представлении о БА как заболевании с вариабельностью симптомов, выраженность которых может значительно изменяться в течение короткого временного промежутка. Практика длительного назначения фиксированных доз лекарственных средств не учитывает вариабельности заболевания: больной может получать заведомо более высокие дозы препаратов, чем требуется для контроля БА в стабильный период, и более низкие дозы — во время обострения заболевания и ухудшения контроля.

В случае гибкого дозирования комбинированных препаратов иГКС / ДДБА доза адаптируется в зависимости от выраженности симптомов и течения БА с временным увеличением лекарственных средств во время периодов обострения и снижением во время периодов благополучия, сохраняя при этом оптимальный контроль над БА (национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика").

Современные согласительные документы по БА рекомендуют больным использование индивидуальных планов наблюдения, которые позволяют пациентам самостоятельно адаптировать собственную терапию в соответствии с выраженностью симптомов заболевания [2, 10].

Цель исследования — изучить сравнительную эффективность различных вариантов длительной поддерживающей комбинированной терапии будесонида / формотерола (фиксированные дозы и гибкое дозирование) при среднетяжелой и тяжелой БА у детей.

## Материалы и методы

В исследование было включено 60 детей в возрасте 6–18 лет, страдающих среднетяжелой и тяжелой БА (длительность заболевания не менее 6 мес.), получавших иГКС (любой препарат) на протяжении не менее 3 мес. до начала исследования в дозе не более 800 мкг по беклометазону. У всех детей течение БА было нестабильным, прием только иГКС не обеспечивал

**Таблица 1**  
*Исходные характеристики пациентов с БА до начала терапии будесонидом / формотеролом*

Параметр	Дети 6–14 лет	Подростки 14–18 лет	Всего
Число больных	42	18	60
Средний возраст, годы	8,8 ± 2,7	16,0 ± 1,6	13,8 ± 3,7
Доля мальчики / девочки, %	38 / 62	72 / 28	абс. число 29 / 31
Средняя продолжительность заболевания, годы	2,7 ± 1,5	5,7 ± 2,1	4,1 ± 1,25
Течение БА, % от числа больных:			
среднетяжелое	64,3	55,6	абс. число 37–61,7 %
тяжелое	36,7	44,4	абс. число 23–38,3 %

Таблица 2  
Схема терапии детей с БА во 2-й группе

Коррекция дозы	Критерии
"Ступень вниз": снижение объема терапии до 1 ингаляции/день (возможно только через 1 мес. с начала терапии после консультации с врачом и при стабильном течении БА)	В течение последних 3 нед. наблюдения: не более 1 ингаляции КДБА в нед. не более 2 последовательных дней, отсутствие ночных пробуждений из-за БА
"Ступень вверх": увеличение объема терапии до 2 ингаляций 2 раза в день в течение 7–14 дней при ухудшении	3 ингаляции КДБА в день, или наличие 2 и более баллов*, или снижение ПСВ на 20 % и более — в течение 2 дней

Примечание: \* — симптомы оценивались по шкале 0–5, где 0 — отсутствие симптомов. Каждый из перечисленных симптомов оценивался в 1 балл (одышка, кашель, ночные пробуждения, хрипы, потребность в КДБА 2 раза в день).

достижения контроля над заболеванием, симптомы отмечались не реже 1 раза в нед. (на фоне проводимой базисной терапии), как показано в табл. 1. Объем форсированного выдоха в 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) составлял 65–85 %<sub>долж.</sub> (табл. 1), пиковая скорость выдоха (ПСВ) на момент начала исследования — в среднем 60–80 %<sub>долж.</sub>, частота приема  $\beta_2$ -агонистов короткого действия (КДБА) — в среднем  $2,65 \pm 0,45$  ингаляций в неделю. Перед началом наблюдения рандомизацию осуществляли методом простой выборки.

Критерии включения были следующими:

- дети 6–18 лет со среднетяжелой и тяжелой БА с длительностью заболевания не менее 6 мес.;
- симптомы БА > 2 раза в нед.;
- больные, получавшие базисную терапию иГКС (любым препаратом) на протяжении не менее 3 мес. до начала исследования в дозе не более 800 мкг/сут по беклометазону;
- прирост ОФВ<sub>1</sub> более 12 % после ингаляции салбутамола (200 мкг) по данным спирографии и / или вариабельность ПСВ более 20 % по данным мониторинга за неделю.

Критериями исключения служили: возраст менее 6 лет, гиперчувствительность и / или наличие противопоказаний к компонентам препаратов, неспособность следовать врачебным рекомендациям, наличие декомпенсированных сердечно-сосудистых, эндокринных, почечных, системных заболеваний.

Эффективность оценивалась по данным медицинских карт и дневников наблюдения пациентов. Вводный период, в течение которого пациенты продолжали получать терапию, использовавшуюся до скринингового визита, составлял 4 нед. Пациенты 5 раз посещали врача (исходно, в день назначения лечения, через 4, 8, 12 нед. после начала лечения

будесонидом / формотеролом). Во время 2-го визита с учетом критериев включения и исключения детям назначался будесонид / формотерол, визиты 3, 4, 5 проходили через 4, 8 и 12 нед. терапии. При визите к врачу всем больным в карту наблюдения заносились клинические данные, данные функции внешнего дыхания (спирограмма) и бронходилатационный тест исходно, при назначении будесонида / формотерола и через 4, 8, 12 нед. В дневниках пациентом или родителями ежедневно регистрировались частота и выраженность симптомов БА в баллах (табл. 2), показатели ПСВ, применяемая терапия.

### План-схема исследования

В 1-й мес. нашего наблюдения все пациенты получали будесонид / формотерол 160/4,5 или 80/4,5 мкг (в зависимости от возраста и тяжести течения БА) по 1 ингаляции 2 раза в день, а в последующие 2 мес. терапии дети были разделены (методом случайного отнесения — *random allocation*) на 2 группы. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, средней продолжительности заболевания и клиническим проявлениям БА. Средние баллы дневных и ночных симптомов заболевания, показатели пикфлоуметрии, в также потребность в бронхолитиках короткого действия не различались в обеих группах (табл. 3). 1-я группа получала препарат по той же схеме (фиксированные дозы), а во 2-й группе дети получали по 1 ингаляции/день, при ухудшении разрешалось повышать дозу до 4 ингаляций/день на 7–14 дней с последующим возвратом к 1 ингаляции/день — гибкое дозирование поддерживающей терапии. Схема гибкого дозирования для пациентов 2-й группы основана на материалах исследования *R.Aalbers et al.*

Таблица 3  
Показатели ПСВ, ОФВ<sub>1</sub>, средней потребности в КДБА, частоты приступов через 4 и 12 нед. терапии будесонидом / формотеролом ( $M \pm m$ )

Параметр	Исходные данные		Данные через 1 мес.		Данные через 3 мес.	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
ПСВ, % <sub>долж.</sub>	69,3 ± 4,8; $p < 0,038$	78,2 ± 3,2; $p < 0,02$	84,9 ± 2,8; $p < 0,029$	90,6 ± 2,5; $p < 0,015$	92,7 ± 2,5; $p < 0,025$	95,6 ± 3,7; $p < 0,01$
ОФВ <sub>1</sub> , % <sub>долж.</sub>	74 ± 2,8; $p < 0,042$	82 ± 1,9; $p < 0,021$	85 ± 2,5; $p < 0,031$	91 ± 1,9; $p < 0,019$	89 ± 1,7; $p < 0,029$	95 ± 1,3; $p < 0,01$
Потребность в КДБА в нед.	2,75 ± 0,28; $p < 0,037$	2,5 ± 0,2; $p < 0,019$	1,85 ± 0,21; $p < 0,027$	1,54 ± 0,15; $p < 0,017$	1,37 ± 0,19; $p < 0,02$	0,5 ± 0,09; $p < 0,012$
Частота приступов за мес.	3,5 ± 0,18; $p < 0,05$	2,5 ± 0,2; $p < 0,036$	1,75 ± 0,16; $p < 0,042$	1,25 ± 0,12; $p < 0,029$	1,27 ± 0,14; $p < 0,017$	0,25 ± 0,09; $p < 0,015$

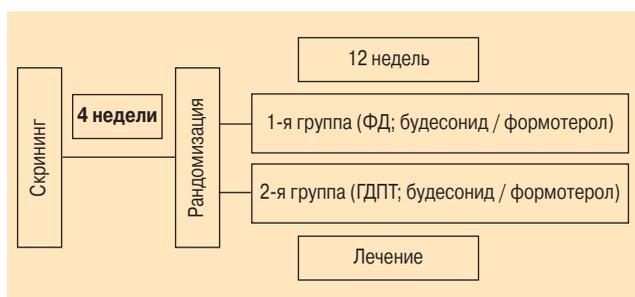


Рис. 1. План-схема наблюдения за детьми с БА в 2 группах на протяжении 12 нед.

Примечание: ФД – фиксированная доза, ГДПТ – гибкое дозирование поддерживающей терапии.

[11] (табл. 2). Все пациенты принимали КДБА по потребности весь период (рис. 1).

## Результаты и обсуждение

У всех детей до назначения будесонида / формотерола течение БА было нестабильным, ОФВ<sub>1</sub> составлял 65–85 %<sub>долж.</sub> (табл. 3), ПСВ на момент начала исследования — в среднем 60–80 %<sub>долж.</sub>, частота приема КДБА составляла в среднем  $2,65 \pm 0,45$  ингаляций/нед.

Через месяц после начала лечения будесонидом / формотеролом у большинства пациентов отмечалась стабилизация течения БА.

В течение 1-го мес. наблюдения у пациентов обеих групп наблюдалось достоверное снижение частоты приступов как в 1-й группе (с  $3,5 \pm 0,18$  до  $1,75 \pm 0,16$ ;  $p < 0,05$ ), так и во 2-й группе (с  $2,5 \pm 0,2$  до  $1,25 \pm 0,12$ ,  $p < 0,05$ ). В последующие 2 мес. частота приступов БА у пациентов 1-й группы оставалась практически без изменений —  $1,27 \pm 0,14$ ; во 2-й группе продолжала снижаться до  $0,25 \pm 0,09$ ,  $p < 0,01$ . Более выраженным являлось снижение всех проявлений БА у пациентов 2-й группы. Частота использования КДБА через 1 мес. также снижалась в обеих группах (в 1-й группе с  $2,75 \pm 0,28$  до  $1,85 \pm 0,21$  ингаляций/нед.,  $p < 0,02$ ; во 2-й группе с  $2,5 \pm 0,2$  до  $1,54 \pm 0,15$  ингаляций/нед.,  $p < 0,012$ ). Через 3 мес. от начала лечения потребность в КДБА была досто-

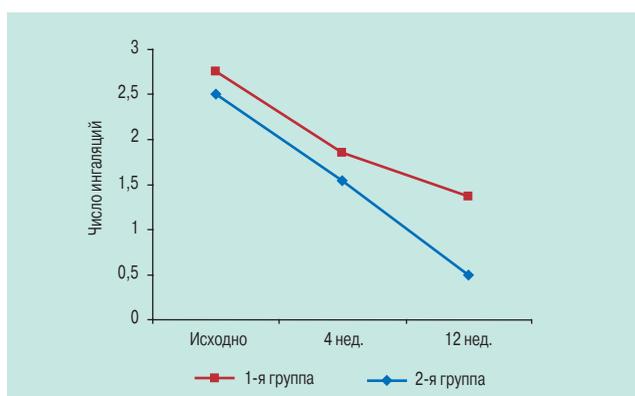


Рис. 2. Динамика потребности в КДБА в нед.

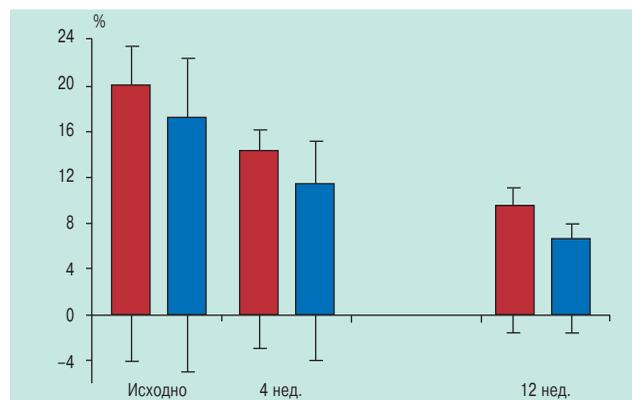


Рис. 3. Динамика обратимости ОФВ<sub>1</sub> в 1-й и 2-й группах (после ингаляции 200 мкг салбутамола) исходно, через 4 и 12 нед. ( $p < 0,05$ )

верно ниже во 2-й группе ( $1,37 \pm 0,19$  против  $0,5 \pm 0,09$ ,  $p < 0,044$ ) (табл. 3, рис. 2). Динамика обратимости ОФВ<sub>1</sub> в обеих группах (после ингаляции 200 мкг салбутамола) достоверно снижалась (рис. 3). Показатели ФВД (ПСВ, ОФВ<sub>1</sub>) нормализовались в обеих группах (табл. 3). Суммарное количество примененных доз будесонида / формотерола являлось различным. За 12 нед. наблюдения пациенты 1-й группы использовали  $168 \pm 4,2$  доз/реб. (будесонид  $262,8 \pm 8,3$  мкг/сут), а пациенты 2-й группы —  $114 \pm 3,9$  доз/реб. ( $185,6 \pm 5,6$  мкг/сут) соответственно,  $p < 0,05$ .

## Заключение

На сегодняшний день появление новой эффективной стратегии гибкого дозирования комбинированного препарата, включающего иГКС и ДДБА, позволяет адаптировать дозу препарата у детей с БА в соответствии с симптомами. Доза препарата временно увеличивается во время ухудшения клинических и функциональных показателей и снижается в течение периодов благополучия (концепция "нужная доза в нужное время"). Тем самым обеспечивается оптимальный контроль БА.

Схема гибкого дозирования с применением будесонида / формотерола у детей со среднетяжелой и тяжелой астмой позволяет обеспечить высокий уровень контроля за течением заболевания при использовании меньшего числа ингаляционных доз препарата (в частности, иГКС), что является очень актуальным.

Режим гибкого дозирования будесонида / формотерола по сравнению с фиксированным дозированием препарата более эффективен с позиции снижения числа обострений и частоты применения короткодействующих бронхолитиков по потребности.

## Литература

1. Дрожжев М.Е., Лев Н.С., Костюченко М.В. и др. Современные показатели распространенности бронхиальной астмы среди детей. Пульмонология 2002; 1: 42–46.

2. GINA, Global strategy for asthma management and prevention. www.ginasthma.org.
3. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика". Пересмотр от 2006 года. М.; 2006.
4. *McFadden E.R., Casale T. B., Edwards T.B. et al.* Administration of budesonide once daily by means of Turbuhaler to subjects with stable asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 104: 46–52.
5. *Kallen B., Rydhstroem H., Aberg A.* Congenital malformations after the use of inhaled budesonide in early pregnancy. *Obstetr. and Gynecol.* 1999; 93: 392–395.
6. *Agertoft L., Pedersen S.* Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1064–1069.
7. *Kips J. C., O'Connor B. J., Inman M. D. et al.* A long-termed study of the antiinflammatory effect of low-dosed budesonide plus formoterol versus high-dosed budesonide in asthma. *Am. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 996–1001.
8. *Severova E., Anderson A.* Oxis (formoterol given by Turbuhaler) showed as rapid an onset of action as salbutamol given by a pMDI. *Respir. Med.* 2000; 94: 607–611.
9. *Калманова Е.Н., Айсанов З.П.* Форадил и его место в терапии бронхиальной астмы. Руководство для врачей России (формулярная система). Пульмонология 2001; 1: 65–72.
10. British Thoracic Society and SCOTTISH Intercollegiate Guidelines Network Guidelines on Asthma. *Thorax* 2003; 58: 1–94.
11. *Aalbers R., Basker V., Kava T.T. et al.* Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol compared with fixed dose salmeterol / fluticasone in moderate to severe asthma. *Curr. Med. Res. Opin.* 2004; 20: 225–240.

Поступила 29.03.07  
© Коллектив авторов, 2007  
УДК 616.248-053.2-08

13 апреля 2007 г. в посольстве РФ в ФРГ состоялась церемония вручения диплома "Почетного доктора Российской академии медицинских наук" профессору Роберту Лодденкемперу.

Проф. Р.Лодденкемпер является выдающимся ученым и врачом-клиницистом, одним из мировых лидеров в области диагностики, лечения и профилактики легочных заболеваний. В разное время он был президентом крупных международных научных сообществ, форумов, редактором ряда изданий: 1993–1994 — президент Германского общества пневмологии, 1994–2000 — член исполнительного комитета Европейского респираторного общества, 1997 — президент ежегодного Конгресса Европейского респираторного общества, 1997–2000 — председатель комитета стран Центральной и Восточной Европы Европейского респираторного общества, 1998 — председатель оргкомитета "Мировой конгресс по астме", 1998–1999 — президент Европейского респираторного общества, 2001–2003 — член совета директоров Международной неправительственной противотабачной коалиции, с 2004 — президент Международного совета по борьбе с туберкулезом и легочными заболеваниями.

Проф. Р.Лодденкемпер внес большой вклад в развитие российской медицинской науки. По его инициативе и при международной поддержке в 2004 г. прошел конгресс Международного союза по борьбе с туберкулезом и легочными заболеваниями, явившийся одним из крупнейших событий в мире в этой области. Будучи президентом Европейского респираторного общества, он явился инициатором признания русского языка в качестве официального и проведения курсов последиplomного образования на русском языке в рамках ежегодного Конгресса. Более 20 молодых врачей-исследователей из России прошли стажировку в возглавляемой им клинике.

И.А.Деев, А.Э.Сазонов, Л.М.Огородова

## Молекулярно-генетические механизмы нарушения программируемой гибели эозинофилов при бронхиальной астме у детей

ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава, г. Томск

*I.A. Deev, A.E. Sazonov, L.M. Ogorodova*

## Molecular and genetic mechanisms of eosinophil apoptosis in childhood asthma

### Summary

Expression of mRNA apoptosis effectors, antagonists (bcl-2), prodeath protein (bax) and matrix activity of IL-5 in peripheral blood eosinophils were evaluated in children with asthma before and after therapy. Expression of bcl-2 was not revealed in peripheral blood eosinophils of healthy children, however increased expression of IL-5 gene mRNA and increased bcl-2 activity were found in children with asthma. After the course of basis therapy in asthma children, activity of antiapoptotic effectors of bcl-2 family decreased and mRNA expression of proapoptotic factors increased. These modifications were associated with improvement in asthma symptoms and functional parameters.

### Резюме

Исследовали экспрессию мРНК эффекторов апоптоза, антагонистов (bcl-2), агонистов клеточной гибели (bax), матричную активность гена ИЛ-5 и p53 в эозинофилах периферической крови детей, больных бронхиальной астмой, до и после лечения. У всех пациентов, включенных в исследование ( $n = 90$ ) установлено нарушение молекулярных механизмов регуляции программируемой гибели эозинофилов за счет значимо высокой экспрессии мРНК антиапоптотических эффекторов (bcl-2, ИЛ-5) и низкой активности генов проапоптотических факторов (bax, p53). Назначение противовоспалительной базисной терапии (продолжительность лечебного периода 6 мес.) было ассоциировано с восстановлением активности генов агонистов (bax, p53) апоптоза и снижением экспрессии супрессоров (bcl-2, ИЛ-5) программируемой гибели у пациентов с легкой и среднетяжелой астмой. При тяжелой форме заболевания активность мРНК генов проапоптотической направленности по окончании лечебного периода оставалась низкой, что было ассоциировано с сохраняющимися у этих больных нарушениями клинико-функциональных параметров заболевания.

На современном этапе развития медицинской науки особое внимание уделяется изучению молекулярных механизмов формирования болезни. Основой клинических проявлений и функциональных изменений при бронхиальной астме (БА) является персистирующее воспаление дыхательных путей. Известно, что воспалительная активность при БА обусловлена эозинофильной инфильтрацией слизистой бронхов [1, 2]. Накопление эозинофилов в очагах воспаления зависит от ряда факторов: селективной адгезии, миграции, а также повышения жизнеспособности в ответ на воздействие факторов роста (ИЛ-3, ИЛ-5, ИЛ-6) [3–5]. В нормальных условиях для ограничения воспаления реализуется генетически-опосредованная программа клеточной гибели, благодаря чему эозинофилы элиминируются путем апоптоза. Отмечено, что при БА имеет место нарушение молекулярных механизмов регуляции клеточной смерти, что обусловлено увеличением активности генов внешних модуляторов апоптоза (ИЛ-5) в очаге воспаления. Преобладание матричной активности супрессорных генов — регуляторов апоптоза приводит к увеличению продолжительности жизни эозинофилов, что способствует формированию эозинофильной инфильтрации в бронхах при БА [5–7]. В связи с этим апоптотическая гибель эозинофилов может рассматриваться как ключевой меха-

низм ограничения воспалительного процесса — генетический контроль формирования воспаления.

Важнейшими внутриклеточными эффекторами апоптоза являются протоонкогены, такие как bcl-2, bcl-xL, bcl-w (супрессоры) и bax, bcl-xS, bak (агонисты). Также апоптоз-ингибирующее действие описано у ИЛ-5 [8]. Следует отметить, что ключевым регулятором пролиферативной и апоптотической активности в клетке является продукт гена p53, который относится к транскрипционным факторам и способен активировать проапоптотические гены и подавлять активность антиапоптотических эффекторов [5]. Весьма интересным представляется изучение формирования и поддержания персистирующего воспаления при БА у детей с позиции апоптоза эозинофилов и молекулярно-генетических механизмов регуляции программируемой гибели.

Цель данного исследования — установить нарушения молекулярно-генетических механизмов регуляции апоптоза эозинофилов при БА у детей в зависимости от тяжести и периода заболевания.

### Материалы и методы

Проведено открытое проспективное исследование в параллельных группах с анализом экспрессии мРНК

внутриклеточных регуляторов апоптоза (*bcl-2*, *bax*) в эозинофилах периферической крови (ЭПК) больных БА до и после базисной противовоспалительной терапии ингаляционными кортикостероидами (иКС). Дополнительно оценивалась экспрессия гена внеклеточного модулятора программируемой клеточной гибели эозинофилов ИЛ-5, а также внутриклеточного эффектора p53.

Под наблюдением находилось 90 детей (48 девочек и 42 мальчика), больных легкой персистирующей (20), среднетяжелой (20) и тяжелой (50) БА в возрасте от 7 до 16 лет. За время наблюдения пациенты четырежды посетили клинику: визит 0 (подписание информированного согласия, период наблюдения, оценка пиковой скорости выдоха — ПСВ); 1-й визит был спланирован через  $14 \pm 3$  дня с момента визита 0 (включение в исследование, оценка клинико-функциональных параметров, назначение терапии, взятие крови для исследования экспрессии мРНК регуляторов апоптоза); 2-й визит выполнялся через 3 мес.  $\pm 3$  дня от 1-го визита (оценивались клинико-функциональные параметры); 3-й визит проводился через 6 мес.  $\pm 3$  дня от 1-го визита и являлся окончанием лечебного периода (процедуры, аналогичные проводимым во время 1-го визита).

В группу контроля вошли практически здоровые дети в возрасте от 7 до 16 лет, которые на момент включения не имели аллергических заболеваний и гельминтных инвазий, с отрицательными результатами кожных аллергопроб, уровнем IgE в сыворотке крови менее 100 МЕ/мл, стандартными показателями функции внешнего дыхания (ФВД) и результатами теста с метахолином  $PC_{20} > 8$  мг/мл. В исследуемую группу включены амбулаторные и стационарные пациенты в возрасте 7–16 лет, соответствующие следующим критериям: наличие ранее подтвержденного диагноза легкой персистирующей, среднетяжелой и тяжелой БА (GINA, 2002 г.) [9]; положительный результат метахолинового теста на момент включения ( $PC_{20} \leq 8$  мг/мл); неконтролируемое течение заболевания.

Оценка ПСВ — пикфлоуметрия (ПФМ) — проводилась посредством пикфлоуметров *Mini Write*. В течение 2 нед. исследовали ПСВ, ФВД на аппарате *MasterScope* (*Jaeger*, Германия), обратимость объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) (по стандартной методике с использованием салбутамола сульфата в дозе 200 мкг через спейсер), уровень бронхиальной гиперреактивности (БГР) к метахолину с помощью аппарата *MasterScope* и небулайзера *APS pro* (*Jaeger*, Германия), выполняли кожные аллергопробы (КАП) аллергенами производства Ставропольского ФГУП "Аллерген", выявляли уровень IgE в сыворотке крови методом ИФА.

Спирометрия, определение БГР к метахолину, а также исследование уровня про- и антиапоптотических факторов и экспрессии мРНК ИЛ-5 проводились как при включении пациента в исследование, так и во время 3-го визита. Всем обследуемым после 1-го визита в качестве симптоматической терапии

был назначен салбутамола сульфат 100 мкг по требованию, а в качестве базисной терапии — флутиказона пропионат (ФП) в суточной дозе 100, 250 и 500 мкг (при легкой персистирующей, среднетяжелой и тяжелой БА соответственно). Пациенты со среднетяжелой и тяжелой астмой применяли ФП с  $\beta_2$ -агонистом пролонгированного действия сальметеролом в суточной дозе 50 мкг. Данная терапия использовалась в течение 6 мес.

Для оценки эффективности лечения служили критерии контролируемого течения БА по *E. Bateman* (полный контроль) [1], как показано в таблице. Для оценки про- и антиапоптотических факторов эозинофилы выделяли из гепаринизированной периферической крови. Затем выделенные клетки концентрировали в градиенте плотности [10, 11]. Тотальную РНК выделяли с помощью набора TRIZOL™ (*GibcoBRL*, *Life Technologies*). ПолиА-РНК получали на колонках с олиго-dT целлюлозой (ICN, США) и проводили обратную транскрипцию набором "Ревверта" ("ПЦР-сервис", г. Москва) в течение 1 ч при 37 °С; кДНК амплифицировали с праймерами, синтезированными на ДНК-синтезаторе ASM 800, специфичными для:

*bcl-2* (5' - GATGTCCAGCCAGCTGCACCTG;  
3' - CACAAAGGCATCCCAGCCTCC),  
*bax* (5' - GGACCCGGTGCCTCAGGA;  
3' - CAAAGATGGTCACGGTCTGC),  
*bcl-xS/L* (5' - TTGGACAATGGACTGGTTGA;  
3' - GTAGAGTGGATGGTCAGTG),  
ИЛ-5 (5' - ATGCGCCTTTGCACTAATGGC;  
3' - GCAAATTGCACGATCTGAC),  
P53 (5' - CGACACTGCGTGAATGAA;  
3' - GCTGTGACGCACTTACTT),  
ГАФДГ (5' - GAAGCTCACTGGCATGGCCTTCC;  
3' - CATGTGGGCCATGAGGTCCA).

Участок гена глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназа (ГАФД) использовали как положительный контроль экспрессии мРНК. Показатели экспрессии выражали в % относительно активности ГАФД, которая принималась за 100 %. Детекцию продуктов амплификации проводили в 1,2%-ном агарозном геле, содержащем бромистый этидий. Для оценки специфичности продуктов амплификации использовали "nested-ПЦР".

Статистическая обработка результатов была проведена с использованием t-критерия Стьюдента и корреляционного анализа Пирсона. Значения  $p < 0,05$  принимались как достоверные различия.

## Результаты

На фоне базисной противовоспалительной терапии у всех пациентов наблюдалась положительная клинико-функциональная динамика заболевания. Так, контролируемое течение БА достигнуто у всех больных с легкой персистирующей и среднетяжелой астмой. В группе детей с тяжелой БА контроля достигли только 42 пациента, а у 8 детей из этой группы

Таблица  
Сравнительная характеристика соответствия критериям контролируемой астмы по E. Bateman [1] до начала (числитель) и после окончания терапии (знаменатель)

Критерии эффективности	Легкая персистирующая БА	Средне-тяжелая БА	Тяжелая БА (контролируемая)	Тяжелая БА (неконтролируемая)	Полный контроль
Дневные симптомы	2,7 ± 0,02 / 0	4,2 ± 0,63 / 0	5,3 ± 0,74 / 0	5,9 ± 0,68 / 1,1 ± 0,18	0
Ночные симптомы	1,2 ± 0,14 / 0	2,3 ± 0,37 / 0	3,2 ± 0,45 / 0	3,8 ± 0,46 / 1,8 ± 0,36	0
ПСВ, %	89,6 ± 14,34 / 105,1 ± 21,02	86,4 ± 12,96 / 100,2 ± 19,04	81,2 ± 13,80 / 92,5 ± 18,50	80,1 ± 13,61 / 91,4 ± 18,28	> 85
Потребность в бронхолитиках	1,8 ± 0,23 / 0	2,8 ± 0,39 / 0	4,7 ± 0,75 / 1,9 ± 0,30	5,2 ± 0,63 / 2,3 ± 0,08	0
Обострения	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0
Нежелательные реакции лекарственных средств	0	0	0	0	0
Обращение за неотложной помощью	0 / 0	0 / 0	0,6 ± 0,12 / 0	0,9 ± 0,17 / 0	0
Суточная лабильность бронхов, %	21,6 ± 3,02 / 7,2 ± 1,44	24,3 ± 3,11 / 8,6 ± 1,29	25,4 ± 2,78 / 11,6 ± 1,67	26,5 ± 2,96 / 19,8 ± 3,96	< 20

течение оставалось неконтролируемым по таким параметрам, как ночные симптомы и потребность в бронхолитиках.

Через 6 мес. стандартного лечения у пациентов с легкой астмой прирост ОФВ<sub>1</sub> составил 15,5 ± 0,9 %, а показатель 20%-ного падения ОФВ<sub>1</sub> (PC<sub>20</sub>) повысился с 1,6 до 9,96 мг/мл. У больных среднетяжелой БА к окончанию лечебного периода ОФВ<sub>1</sub> увеличился на 13,6 ± 1,3 %, а PC<sub>20</sub> в метахолиновом тесте определялось на уровне 7,09 мг/мл (исходно — 0,93 мг/мл). Увеличение ОФВ<sub>1</sub> у пациентов с тяжелой астмой составило 11,2 ± 1,2 %, а PC<sub>20</sub> — 5,67 мг/мл, в то время как исходно этот показатель был 0,65 мг/мл (рис. 1). Стоит отметить, что по окончании лечебного периода ОФВ<sub>1</sub> и PC<sub>20</sub> у больных легкой и среднетяжелой астмой были сопоставимы с контрольными значениями.

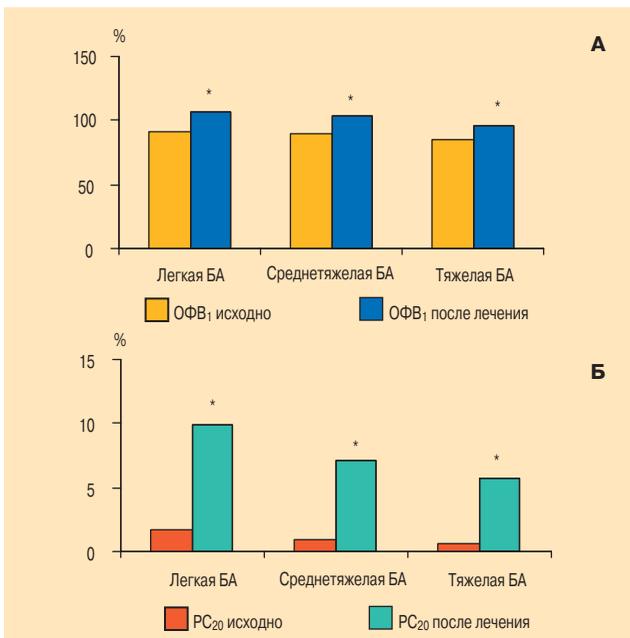


Рис. 1. Динамика ОФВ<sub>1</sub> (А) и PC<sub>20</sub> (Б) на фоне лечения  
Примечание: \* —  $p < 0,05$  по сравнению с показателями до лечения.

Отсутствие контроля у части пациентов с тяжелой БА, вероятно, связано с некоторыми особенностями механизмов формирования персистирующего эозинофильного воспаления респираторного тракта. В связи с этим в работе проведена оценка механизмов программируемой гибели эозинофилов периферической крови путем анализа экспрессии мРНК генов про- и антиапоптотических эффекторов.

В эозинофилах периферической крови здоровых пациентов установлена высокая матричная активность генов — агонистов апоптоза (bax, p53), при этом экспрессия мРНК антиапоптотических эффекторов семейства bcl-2 не была зарегистрирована. Напротив, в эозинофилах больных БА обнаружен высокий уровень матричной активности гена bcl-2 и наряду с этим низкая экспрессия мРНК bax и p53. Таким образом, при БА наблюдается нарушение программируемой гибели ЭПК за счет диссоциации про- и антиапоптотических эффекторов, что приводит к персистенции воспаления и ассоциировано с характерными клинико-функциональными проявлениями заболевания.

Каков механизм этих нарушений? Согласно данным последних исследований, важным внеклеточным регулятором апоптоза ЭПК является ИЛ-5 [12]. В результате обследования пациентов установлено достоверное повышение уровня ИЛ-5 при БА в сравнении с показателями группы контроля при  $p = 0,012$  (рис. 2). Зарегистрировано также повышение активности гена ИЛ-5 в ЭПК, уровень мРНК которого оказался в 1,7 раза выше в группе больных астмой по сравнению с контрольной. Причем показатели мРНК гена ИЛ-5 у детей, больных БА, прямо коррелировали с уровнем экспрессии гена антиапоптотического эффектора bcl-2 ( $r = 0,72$ ;  $p < 0,001$ ). Эти результаты позволяют предположить, что изменение активности некоторых внутриклеточных и внеклеточных эффекторов апоптоза у больных БА может быть причиной нарушения механизмов программируемой гибели эозинофилов.

Несколько выявленные механизмы воспаления взаимосвязаны с клиническими проявлениями

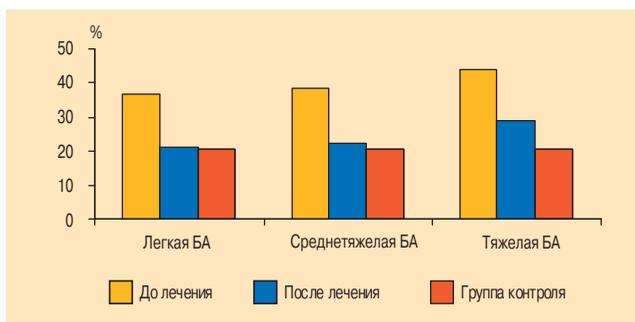


Рис. 2. Динамика уровня ИЛ-5 на фоне базисной терапии БА  
Примечание: \* —  $p < 0,05$  по сравнению с показателями в группе контроля; \*\* —  $p < 0,05$  по сравнению с показателями до лечения.

болезни и насколько они обратимы? Для ответа на этот вопрос проведен анализ основных маркеров апоптоза у больных на фоне базисной противовоспалительной терапии. Установлено, что у пациентов с легкой персистирующей и среднетяжелой БА наблюдается статистически достоверное снижение уровня мРНК антиапоптотического эффектора bcl-2 по сравнению с исходными данными. При тяжелой БА снижение экспрессии гена bcl-2 на фоне лечения также имело место, но изменение уровня мРНК не достигло статистической значимости (рис. 3). Одновременно зарегистрировано значительное снижение уровня ИЛ-5 по окончании лечебного периода у пациентов всех групп (рис. 2). Матричная активность гена ИЛ-5 относительно исходных значений достоверно снижалась ( $p = 0,027$ ) через 6 мес. применения базисной терапии у всех детей, больных БА, однако при тяжелой астме этот показатель на момент 3-го визита оставался значимо выше контроля ( $p = 0,031$ ), как показано на рис. 4. Что касается динамики мРНК генов проапоптотических факторов, следует отметить выраженное увеличение уровня bax, но лишь в группах больных легкой и среднетяжелой БА. У пациентов, страдающих тяжелой БА, заметного увеличения экспрессии мРНК bax по окончании лечебного периода не отмечалось (рис. 5).

Таким образом, экспрессия генов про- и антиапоптотических эффекторов в ЭПК больных легкой и среднетяжелой БА изменяется достаточно динамично. Восстановление механизмов апоптоза в этих группах ассоциировано с достижением контроля над

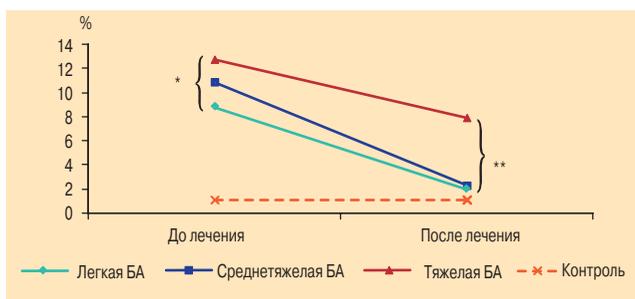


Рис. 3. Динамика экспрессии мРНК bcl-2 на фоне базисной терапии БА  
Примечание: \* —  $p < 0,05$  по сравнению с показателями в группе контроля; \*\* —  $p < 0,05$  по сравнению с показателями до лечения.

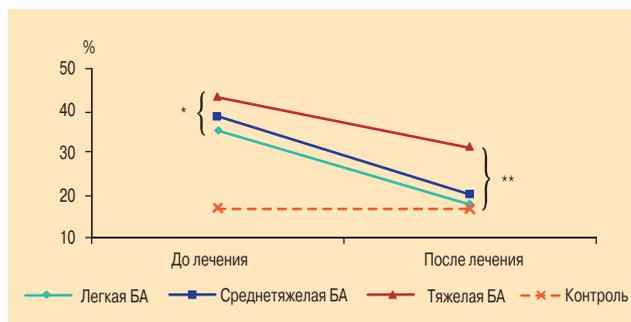


Рис. 4. Динамика экспрессии мРНК ИЛ-5 у детей с БА до и после лечения  
Примечание: \* —  $p < 0,05$  по сравнению с группой контроля; \*\* —  $p < 0,05$  по сравнению с показателями до лечения.

астмой, когда клинико-функциональные проявления заболевания отсутствуют. Однако это утверждение не касается тяжелой БА — в данной группе больных необратимость нарушений программируемой гибели ЭПК ассоциирована с сохраняющимися патофизиологическими проявлениями болезни, повышенным уровнем провоспалительных маркеров (ИЛ-5, БГР) и неконтролируемым течением БА.

В целом прослеживается взаимосвязь персистенции воспаления в дыхательных путях у больных БА, что характеризуется увеличением уровня ИЛ-5 в сыворотке крови и нарушением программируемой гибели эозинофилов. Важную роль в регуляции активности генов, контролирующих воспаление, играют транскрипционные факторы. В данном исследовании изучена динамика экспрессии гена p53. Исходная матричная активность гена p53 в эозинофилах у всех детей, страдающих БА, была снижена по сравнению с группой контроля (рис. 6). На фоне лечения матричная активность гена p53 (агонист апоптоза) повышалась только у пациентов с легкой персистирующей и среднетяжелой БА, при этом данный показатель у больных тяжелой астмой по окончании лечебного периода значимо уменьшился ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходным значением (рис. 6).

## Обсуждение

Известно, что чувствительность клеток к апоптотическим сигналам определяется соотношением агонистов и антагонистов клеточной гибели и их

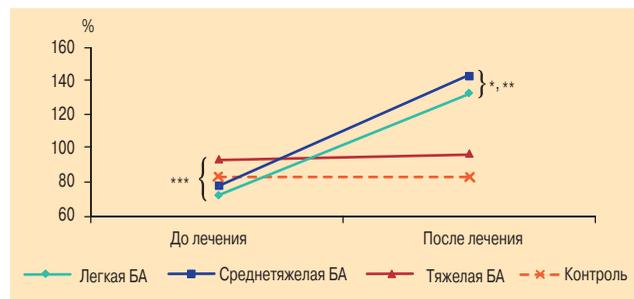


Рис. 5. Динамика экспрессии мРНК bax на фоне базисной терапии БА  
Примечание: \* —  $p < 0,05$  по сравнению с показателями в группе контроля; \*\* —  $p < 0,05$  по сравнению с исходными значениями; \*\*\* —  $p > 0,05$  по сравнению с группой контроля на момент включения.

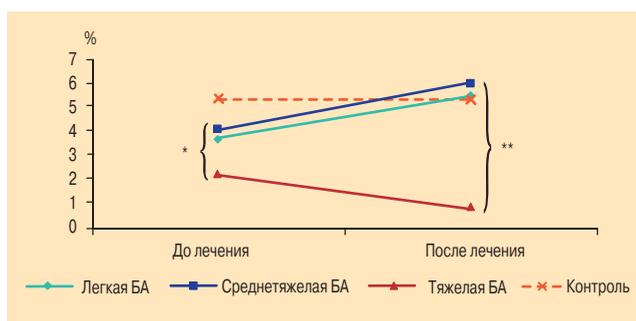


Рис. 6. Динамика экспрессии мРНК p53 на фоне базисной терапии БА  
 Примечание: \* —  $p < 0,05$  по сравнению с показателями в группе контроля; \*\* —  $p < 0,05$  по сравнению с показателями до лечения.

последующим взаимодействием через гомо- и гетеродимеризацию. Высокая экспрессия гена проапоптотической направленности *bax*, стимулирующего апоптоз, с превалированием *bcl-2* защищает клетки от гибели, удлиняя продолжительность их жизни [13–15]. Оценивая полученные результаты, следует отметить, что экспрессия мРНК *bcl-2* определялась лишь в эозинофилах пациентов, больных БА, и эффективно снижалась при использовании противовоспалительной терапии у пациентов с легкой персистирующей и среднетяжелой астмой, но не в группе больных тяжелой БА.

Учитывая обнаруженную корреляционную зависимость между содержанием мРНК гена *bcl-2* и мРНК гена ИЛ-5 наряду с относительно высоким уровнем мРНК *bax* в ЭПК больных БА, можно предположить, что антиапоптотический эффект ИЛ-5 реализуется не только через механизм активации *bcl-2*, но и, вероятно, связан с эффектами других членов *bcl-2*-семейства, такими как *bcl-xL*, *bcl-w*, *bag-1* или *Mcl-1* [4, 8].

Значительное снижение мРНК гена p53 после проведенного лечения в группе больных с тяжелой

БА, вероятно, может стать причиной еще более активной экспрессии генов провоспалительных цитокинов и, следовательно, более высокой потребности в ИКС (снижение "чувствительности" к адекватным дозам ИКС) у этих больных.

Как показано в предыдущих наших исследованиях, у пациентов с тяжелой БА (с неконтролируемым течением) не отмечается укорочение продолжительности жизни эозинофилов как до начала, так и после окончания терапии [16]. В то же время на протяжении всего лечебного периода регистрируются симптомы БА и сохраняется высокий уровень БГР. Это является свидетельством значимых стабильных нарушений молекулярно-генетических механизмов регуляции программируемой гибели эозинофилов при данной форме заболевания.

Согласно современной концепции гибели клеток программа смерти может быть представлена как апоптозом, так и некрозом [5, 7]. В случае реализации программируемой гибели клетка погибает путем апоптоза (фрагментация клетки и поглощение ее остатков макрофагами), или, напротив, при нарушении программы апоптоза увеличивается продолжительность жизни клеточных элементов, происходит "старение" клетки и ее разрушение, что сопровождается выделением медиаторов воспаления, оказывающих гистопатический эффект [10, 16].

## Заключение

Учитывая вышеизложенное, можно предположить, что снижение активности апоптотической гибели эозинофилов вследствие экспрессии антиапоптотических факторов и мРНК гена ИЛ-5 при БА ведет к увеличению доли эозинофилов, гибнущих по некротическому пути. Это, вероятно, обуславливает персистенцию хронического воспаления респираторного

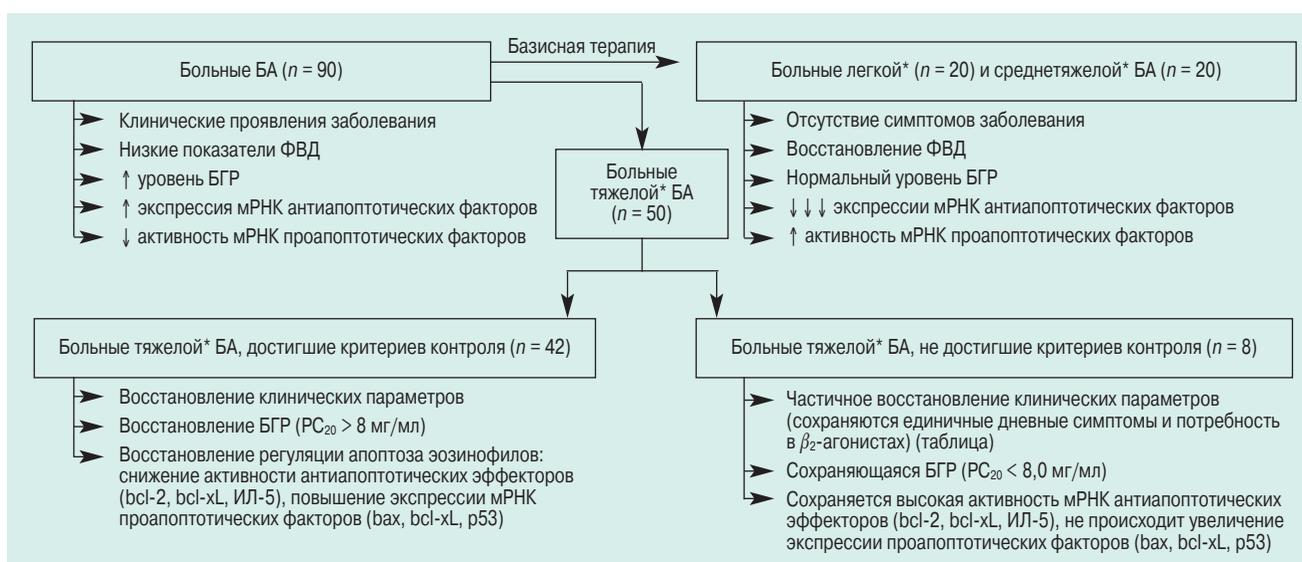


Рис. 7. Динамика клинико-функциональных параметров, про- и антиапоптотических факторов эозинофилов на фоне терапии БА у детей  
 Примечание: \* — объем терапии на протяжении лечебного периода (6 мес.) для детей, больных легкой БА — 100 мкг ФП (монотерапия), среднетяжелой БА — 250 мкг по ФП (комбинация ФП + сальметерол), тяжелой БА — 500 мкг по ФП (комбинация ФП + сальметерол)

тракта, что приводит к формированию характерных для БА симптомов. Не исключено, что подобный сдвиг в системе внутриклеточных модуляторов апоптоза вносит существенный вклад в патогенез БА. Назначение адекватной противовоспалительной терапии восстанавливает механизмы регуляции системы апоптоза, по крайней мере при легкой персистирующей и среднетяжелой БА, что уменьшает выраженность клинико-функциональных проявлений болезни (рис. 7).

## Литература

1. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика". 2-е изд. М.: Изд. дом "Русский врач"; 2006.
2. Невзорова В.А., Суворенко Т.Н., Коновалова Е.Н. Апоптоз и воспаление при бронхиальной астме. Терапевтический архив 2001; 12: 92–96.
3. Огородова Л.М. Тяжелая бронхиальная астма у детей. Consilium medicum 2001; 3 (9): 28–37.
4. Dewson G., Cohen G.M., Wardlaw A.J. Interleukin-5 inhibits translocation of BAX to the mitochondria, cytochrome release, and activation of caspases in human eosinophils. Blood 2001; 98 (7): 2239–2247.
5. Сазонов А.Э., Иванчук И.И., Петровский Ф.И., Огородова Л.М. Экспрессия интерлейкина-5 в мокроте больных бронхиальной астмой. Бюл. экспер. биол. 2003; 4: 433–440.
6. Dziejczko A., Palgan K. Eosinophil apoptosis and asthma. Pol. Merkuriusz Lek. 2004; 17 (97): 73–75.
7. Fine A., Janssen-Heininger Y., Sultankis R.P. et al. Apoptosis in lung pathophysiology. Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2000; 279 (3): 423–427.
8. Yamaguchi Y., Suda T., Ohta S. et al. Analysis of the survival of mature eosinophils: interleukin-5 prevents apoptosis in mature human eosinophils. Blood 1991; 78: 2542–2547.
9. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention [Электронный ресурс]. — Электрон. дан. — 2002. — Режим доступа: www.ginasthma.com.
10. Simon H.U. Targeting apoptosis in the control of inflammation. Eur. Respir. J. 2003; 44 (suppl.): 20–21.
11. Dewson G., Walsh G.M., Wardlaw A.J. Expression of bcl-2 and its hamologues in human eosinophils: modulation by interleukin-5. Am. J. Respir. Cell Molecular Biol. 1999; 20: 778–783.
12. Огородова Л.М., Сазонов А.Э., Иванчук И.И., Каплевич Л.В. Интерлейкин-5 и бронхиальная астма. Томск: Изд-во Томск. ун-та; 2006.
13. Oltvai Z.N., Milliman C.L., Korsmeyer S.J. Bcl-2 heterodimerises in vivo with a conserved homolog, Bax, that accelerates programmed cell death. Cell 1993; 74: 609–619.
14. Rosse T., Olivier R., Monney L. et al. Bcl-2 prolongs cell survival after Bax-induced release of cytochrome C. Nature 1998; 391: 496–499.
15. Tsujimoto Y. Cell death regulation by the BCL-2 protein family in the mitochondria. J. Cell Physiol. 2003; 195 (2): 158–167.
16. Огородова Л.М., Деев И.А., Никитина Л.Ю. и др. Динамика антиапоптотических факторов эозинофилов периферической крови у больных тяжелой бронхиальной астмой на фоне различных фармакотерапевтических режимов. Рос. аллергол. журн. 2005; 6: 22–31.

Поступила 05.04.07

© Коллектив авторов, 2007

УДК 616.248-053.2-07:616.155.35-092

Г.Г. Кабулов

## Особенности грибковой сенсibilизации в различных климатогеографических зонах Азербайджана у детей, больных бронхиальной астмой

Азербайджанский медицинский университет, г Баку

H.H. Kabulov

## Fungal sensitisation of asthma children in different climatic and geographic regions of Azerbaijan

### Summary

The aim of the study was to analyse sensitisation to fungal allergens in asthmatic children living in different climatic and geographic regions of Azerbaijan. This work was a part of the "ISAAC" international programme (International Study of Asthma and Allergy in Childhood). We examined 233 school children aged 13 to 14 (119 boys and 114 girls) from 4 regions of the country. Fungal sensitisation was evaluated using prick-tests with fungal allergens. At the semi-desert climate, children living at cities were sensitised more often to *Cladosporium herbarum* (36.5 %) and *Alternaria tenuis* (33.8 %) and rarer to *Phoma betae* (13.5 %) and *Penicillium notatum* (18.9 %); rural children were sensitised more often to *Epicoccum purpurascens* (35.8 %) and rarer to *Aspergillus fumigatus* (15.1 %) and *Candida albicans* (17 %). The prevalence of sensitisation to *Phoma betae* in rural children was twice higher than in urban children. Fungal sensitisation in children living in the subtropical climate zone was more frequent compared to other regions; those children were sensitised more often to *Epicoccum purpurascens* (43.4 %), *Alternaria tenuis* (41.5 %), and *Phoma betae* (39.6 %) and rarer to *Candida albicans* (28.3 %). Children from mountainous regions were sensitised to the fungi relatively rare. Urban children from the semi-desert and subtropical regions had the most prominent sensitisation to *Alternaria tenuis*, rural children from the semi-desert region were more sensitised to *Epicoccum purpurascens* and *Phoma betae* allergens. While worsening the asthma course, rate and severity of fungal sensitisation increase independently on the habitation region.

### Резюме

Целью исследования явилось изучение особенностей грибковой сенсibilизации у детей с БА, проживающих в различных климатогеографических условиях Азербайджана. Работа проводилась в рамках международной программы ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood). В 4 районах республики обследованы 233 школьника в возрасте 13-14 лет (119 мальчиков и 114 девочек) на наличие сенсibilизации к грибковым аллергенам при помощи prick-теста. В зоне полупустынь городские дети были чаще сенсibilизированы к *Cladosporium herbarum* (36,5 %) и *Alternaria tenuis* (33,8 %) и реже к *Phoma betae* (13,5 %) и *Penicillium notatum* (18,9 %); сельские дети были чаще сенсibilизованы к *Epicoccum purpurascens* (35,8 %) и реже к *Aspergillus fumigatus* (15,1 %) и *Candida albicans* (17 %). Сенсibilизация к *Phoma betae* в сельской местности выявлялась в 2 раза чаще, чем у городских детей. В субтропическом климатическом поясе сенсibilизация к грибковым аллергенам среди детей с БА была более распространена, чем в других регионах республики; они чаще имели гиперчувствительность к *Epicoccum purpurascens* (43,4 %), *Alternaria tenuis* (41,5 %) и *Phoma betae* (39,6 %), реже — к *Candida albicans* (28,3 %). В горном регионе дети сравнительно редко были сенсibilизированы к аллергенам грибов. У городских детей, проживающих в полупустыне и субтропиках, наиболее выражена сенсibilизация к *Alternaria tenuis*. В сельском регионе полупустыни дети с БА наиболее чувствительны к *Epicoccum purpurascens* и *Phoma betae*. С утяжелением БА частота и выраженность сенсibilизации к грибковым аллергенам нарастают независимо от региона проживания.

Проблема грибковой сенсibilизации — одна из наиболее важных и актуальных в современной аллергологии [1–9]. Наряду с бытовыми, пылевцевыми, пищевыми аллергенами заметную роль в развитии, прогрессировании и усугублении течения бронхиальной астмы (БА) у детей играют аллергены плесневых грибов. Показатели частоты сенсibilизации к грибам варьируют в широких пределах — от 2 до 60 % в зависимости от вида гриба и принадлежности пациентов к группам риска развития микогенной аллергии [10]. По данным ряда авторов, при проведении аллергологического обследования сенсibilизация к аллергенам плесневых грибов обнаруживается у 50 % детей с БА [4, 11, 12]. По данным других ученых, сенсibilизация к плесневым и дрожжевым грибам *Alternaria*, *Aspergillus*, *Mucor*, *Candida*, *Penicillium*, *Cladospo-*

*rium* является у 66,3 % детей причиной развития БА [13, 14]. В настоящее время многочисленными исследованиями доказано значение микогенной сенсibilизации в патогенезе как БА, так и аллергического ринита, аллергических бронхолегочных микозов, экзогенного аллергического альвеолита, атопического дерматита [4, 15, 16]. Частой грибковой сенсibilизации способствует неприхотливость грибов к среде обитания, наличие выраженной аллергенной активности и повсеместная распространенность их в окружающей среде [17]. В марте 2005 г., по информации подкомитета по номенклатуре аллергенов Международного союза иммунологических обществ, количество зарегистрированных аллергенов, список которых размещен на сайте [www.allergen.org](http://www.allergen.org), достигло 489, из них 86 являются аллергенами грибов [18].

Ареал грибов и их разновидностей, теоретически способных вызывать заболевания человека или сенсибилизировать его, чрезвычайно велик. Несмотря на это, до настоящего времени участие грибковой сенсибилизации в развитии аллергических заболеваний у детей изучено недостаточно, а имеющиеся публикации немногочисленны. В связи с этим актуальным является исследование структуры сенсибилизации к грибковым аллергенам у таких пациентов. В доступной литературе мы не обнаружили исследований особенностей грибковой сенсибилизации у детей из различных климатогеографических зон, расположенных на территории одной страны. Цель данного исследования — изучение особенностей грибковой сенсибилизации у детей с БА, проживающих в различных климатогеографических условиях Азербайджана.

## Материалы и методы

Работа проводилась в рамках международной программы ISAAC (*International Study of Asthma and Allergy in Childhood*). В четырех регионах были проанкетированы 14 479 школьников в возрасте 13-14 лет (1-й этап исследования). Детям с симптомами БА были проведены аллергологические, клинико-функциональные и лабораторные исследования (2-й этап). В результате у 450 детей был установлен и / или подтвержден диагноз атопической БА, из которых у 233 (119 мальчиков и 114 девочек) было проведено обследование на наличие сенсибилизации к грибковым аллергенам. Пациенты были разделены на 4 группы соответственно региону проживания. В 1-ю группу вошли 74 ребенка (37 мальчиков и 37 девочек), проживающих в условиях индустриального города, расположенного в зоне полупустынь и сухих степей (далее полупустыня-город). Вторая группа состояла из 53 детей (27 мальчиков и 26 девочек) из сельской местности той же зоны полупустынь (далее полупустыня-село). В 3-ю группу вошли 67 детей (37 мальчиков и 30 девочек) из субтропического климатического пояса (далее субтропики), а в 4-ю — 39 школьников (18 мальчиков, 21 девочка) из зоны, расположенной в горной местности (далее горный р-н). Распределение детей по климатическим зонам представлено в табл. 1.

Для обнаружения сенсибилизации к грибковым аллергенам использовалась методика уколочного тестирования с аллергенами, широко распростра-

ненными в окружающей среде, грибов *Alternaria tenuis*, *Cladosporium herbarum*, *Candida albicans*, *Penicillium notatum*, *Epicoccum purpurascen*, *Phoma betae*, *Aspergillus fumigatus* (производства немецкой фирмы "Аллергофарма").

При статистической обработке полученных данных был применен ранговый критерий Уилкоксона–Манна–Уитни (при сравнении количественных показателей). Сравнение качественных показателей проводили с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона с использованием статистической программы *Biostat*.

## Результаты и обсуждение

Проведенные исследования выявили отличия в структуре грибковой сенсибилизации в исследуемых климатогеографических регионах Азербайджана. Как видно из табл. 2, во всех регионах у детей достаточно часто выявлялась сенсибилизация к грибковым аллергенам. В городе дети чаще всего были сенсибилизированы к аллергенам *Cladosporium herbarum* (36,5 %) и *Alternaria tenuis* (33,8 %). Реже всего здесь выявлялась чувствительность к аллергенам *Phoma betae* (13,5 %) и *Penicillium notatum* (18,9 %). При статистическом анализе по критерию  $\chi^2$  было определено, что в городском регионе дети достоверно чаще были сенсибилизированы к аллергенам *Cladosporium herbarum* и *Alternaria tenuis* по сравнению с сенсибилизацией к грибам *Phoma betae* ( $p = 0,020$ ;  $p = 0,036$  соответственно).

В сельском регионе зоны полупустынь, в отличие от города, дети чаще всего были сенсибилизированы к аллергенам *Epicoccum purpurascen* (35,8 %). Несколькими реже на селе обнаруживалась сенсибилизация к аллергенам *Cladosporium herbarum* (30,2 %), *Alternaria tenuis* (28,3 %) и реже всего — к грибам *Aspergillus fumigatus* (15,1 %) и *Candida albicans* (17 %). Несмотря на то, что здесь число детей, сенсибилизированных к *Epicoccum purpurascen* и *Cladosporium herbarum*, почти в 2 раза превышало число детей с сенсибилизацией к *Aspergillus fumigatus* и *Candida albicans*, статистический анализ показал недостоверность этих различий. Необходимо отметить, что количество детей, сенсибилизированных к аллергенам *Phoma betae*, в сельской местности было в 2 раза больше аналогичного показателя в городе.

При анализе результатов исследований, проведенных в субтропическом климатическом поясе, было

Таблица 1  
Состав обследованных больных из различных климатогеографических зон

Регионы	Протестировано детей	Мальчики		Девочки	
		абс.	%	абс.	%
Полупустыня-город	74	37	50	37	50
Полупустыня-село	53	27	51	26	49
Субтропики	67	37	55,2	30	44,8
Горный район	39	18	46,1	21	53,9
Всего	233	119	51,1	114	48,9

Таблица 2  
Структура сенсibilизации к грибковым аллергенам у детей, больных БА, проживающих в различных регионах Азербайджана

Регион	Число детей	Грибковые аллергены						
		<i>Alternaria tenuis</i>	<i>Cladosporium herbarum</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Penicillium notatum</i>	<i>Epicoccum purpurascen</i>	<i>Phoma betae</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>
Полупустыня-город, n = 74	абс.	25	27	17	14	19	10	15
	%	33,8	36,5	23,0	18,9	25,7	13,5	20,3
Полупустыня-село, n = 53	абс.	15	16	9	11	19	14	8
	%	28,3	30,2	17,0	20,8	35,8	26,4	15,1
Субтропики, n = 67	абс.	22	18	15	17	23	21	16
	%	41,5	34,0	28,3	32,1	43,4	39,6	30,2
Горный район, n = 39	абс.	11	9	5	9	6	7	8
	%	28,2	23,1	12,8	23,1	15,4	17,9	20,5

определено, что чаще всего в этом регионе дети были чувствительны к *Epicoccum purpurascen* (43,4 %), *Alternaria tenuis* (41,5 %), *Phoma betae* (39,6 %). Реже всего отмечалась сенсibilизация к аллергенам *Candida albicans* (28,3 %). В целом у детей с БА в данном регионе обнаружена самая частая сенсibilизация к грибковым аллергенам по сравнению с другими регионами республики.

В горном регионе дети сравнительно редко были сенсibilизированы к аллергенам грибов. Здесь наиболее часто выявлялась сенсibilизация к *Alternaria tenuis* (28,2 %), *Penicillium notatum* (23,1 %), несколько реже — к *Aspergillus fumigatus* (20,5 %) и *Phoma betae* (17,9 %). Еще менее была распространена чувствительность к *Epicoccum purpurascen* (15,4 %) и *Phoma betae* (17,9 %). По критерию  $\chi^2$  достоверные различия в этом регионе по частоте сенсibilизации к грибковым аллергенам обнаружены не были.

Оценка выраженности сенсibilизации к грибковым аллергенам проведена при помощи стандартной шкалы оценки *prick*-тестов. Согласно ей при выполнении *prick*-тестов у детей слабopоложительная реакция (+) была обозначена как 1, положительная (++) — 2, резко положительная (+++) — 3, очень резко положительная (++++) — 4. Исходя из этого, нами рассчитана средняя выраженность сенсibilизации к аллергенам грибов у детей с БА, проживающих в различных регионах республики (табл. 3).

Анализ достоверности различий средней выраженности сенсibilизации к грибковым аллергенам у детей в городе показал, что выраженность сенсibilизации к аллергенам *Alternaria tenuis* достоверно выше аналогичных значений, полученных у детей с гиперчувствительностью к *Candida albicans* ( $p_{1-3} < 0,05$ ), *Penicillium notatum* ( $p_{1-4} < 0,05$ ), *Epicoccum purpurascen* ( $p_{1-5} < 0,005$ ) и *Phoma betae* ( $p_{1-6} < 0,05$ ). В полупустыне (село), субтропиках и в горной местности достоверные различия между значениями средней выраженности сенсibilизации к грибковым аллергенам внутри регионов выявлены не были.

При сравнении средней выраженности сенсibilизации к аллергенам грибов в сопоставляемых регионах было выявлено, что к аллергенам *Alternaria tenuis* и *Candida albicans* наиболее чувствительны дети из города ( $2,6 \pm 0,13$  и  $2,17 \pm 0,18$  соответственно). Причем при сравнении значений средней выраженности сенсibilизации к грибковым аллергенам между регионами обнаружено, что в городе чувствительность к аллергенам гриба *Alternaria tenuis* достоверно превышает этот показатель у детей, проживающих в сельской местности ( $p_{1-2} = 0,016$ ), а средняя выраженность сенсibilизации к аллергенам *Candida albicans* существенно выше этого значения, отмеченного у детей из горного региона ( $p_{1-3} = 0,032$ ).

К аллергенам *Epicoccum purpurascen* наиболее чувствительными оказались пациенты из сельского

Таблица 3  
Средняя выраженность сенсibilизации к грибковым аллергенам у детей, больных БА, проживающих в различных регионах Азербайджана (по результатам *prick*-тестов)

№	Виды грибковых аллергенов	Регион			
		Полупустыня-город	Полупустыня-село	Субтропики	Горный район
1	<i>Alternaria tenuis</i>	$2,6 \pm 0,13^*$	$2 \pm 0,17^*$	$2,5 \pm 0,16$	$2,27 \pm 0,14$
2	<i>Cladosporium herbarum</i>	$2,29 \pm 0,12$	$2,3 \pm 0,15$	$2,11 \pm 0,11$	$2,11 \pm 0,20$
3	<i>Candida albicans</i>	$2,17 \pm 0,18^*$	$1,78 \pm 0,22$	$2,07 \pm 0,12$	$1,6 \pm 0,25^*$
4	<i>Penicillium notatum</i>	$2 \pm 0,18$	$2,09 \pm 0,09$	$2,24 \pm 0,1$	$2,11 \pm 0,11$
5	<i>Epicoccum purpurascen</i>	$1,89 \pm 0,13^*$	$2,53 \pm 0,14^*$	$2,49 \pm 0,14^*$	$1,8 \pm 0,17^*$
6	<i>Phoma betae</i>	$2,1 \pm 0,32$	$2,14 \pm 0,14$	$2,48 \pm 0,16$	$2,29 \pm 0,29$
7	<i>Aspergillus fumigatus</i>	$2,2 \pm 0,22$	$2,13 \pm 0,2$	$2,31 \pm 0,15$	$2,13 \pm 0,23$

Примечание: \* —  $p < 0,05-0,005$ .

региона ( $2,53 \pm 0,14$ ) и субтропиков ( $2,49 \pm 0,14$ ). У детей из сельского региона эти значения достоверно превышали аналогичные показатели пациентов из города ( $p_{1-2} = 0,004$ ) и горного региона ( $p_{2-4} = 0,022$ ). Чувствительность к аллергенам *Epicoccum purpurascen* у детей из субтропиков оказалась также значительно выше, чем у проживающих в условиях города ( $p_{1-3} = 0,006$ ) и горного региона ( $p_{3-4} = 0,033$ ). Различия в значениях средней выраженности степени сенсибилизации к аллергенам *Cladosporium herbarum*, *Penicillium notatum*, *Phoma betae* и *Aspergillus fumigatus* в сравниваемых регионах не были обнаружены.

Нами проведен анализ частоты сенсибилизации к грибковым аллергенам среди детей с легким и среднетяжелым течением БА в сравниваемых регионах Азербайджана. Полученные результаты представлены в табл. 4 (не показаны результаты, полученные у детей с тяжелым течением БА, поскольку количество таких больных было слишком малым, а в горном регионе их не было вообще).

Как видно из таблицы, в городе при легком течении бронхиальной астмы наиболее часто у детей определялась сенсибилизация к аллергенам грибов *Cladosporium herbarum* (32 %), *Alternaria tenuis* (28 %). Такая же тенденция, но с более частой сенсибилизацией к этим аллергенам наблюдалась в данном регионе у детей со среднетяжелым течением БА. Отметим, что при среднетяжелой БА в городе в регионе полупустыни чаще определялась сенсибилизация ко всем грибковым аллергенам по сравнению с детьми, страдающими легкой астмой. В сельском регионе полупустыни у детей с легким течением БА чаще всего обнаруживалась сенсибилизация к аллергенам *Cladosporium herbarum* и *Epicoccum purpurascen* (по 29,3 %). При среднетяжелом течении болезни дети чаще были сенсибилизированы к *Epicoccum purpurascen* (50 %) и *Alternaria tenuis* (40 %). В субтропическом климатическом поясе при легкой форме БА дети чаще были сенсибилизированы к аллергенам *Epicoccum purpurascen* (40,7 %) и *Phoma betae* (29,6 %). У детей со среднетяжелой БА была отмечена более частая сенсибилизация к большинству грибковых аллергенов. Аналогичная другим регионам тенден-

ция была выявлена и у детей, проживающих в горном регионе.

Таким образом, у детей со среднетяжелым течением БА была обнаружена тенденция к более частой сенсибилизации к грибковым аллергенам. Однако необходимо отметить, что при статистическом анализе с применением критерия  $\chi^2$  достоверные различия в этой тенденции выявлены не были, что, скорее всего, было связано с малым числом выборки.

Следующим этапом исследования явилась сравнительная оценка значений средней выраженности сенсибилизации у детей с БА легкой и средней степени тяжести в регионах (табл. 5). При легкой форме БА у детей, проживающих в полупустыне-городе, наибольшая выраженность сенсибилизации отмечена к аллергенам *Alternaria tenuis* ( $2,3 \pm 0,16$ ) и *Cladosporium herbarum* ( $2,2 \pm 0,16$ ). В то же время значения средней выраженности сенсибилизации к *Alternaria tenuis* и *Cladosporium herbarum* оказались достоверно выше по сравнению с аналогичными значениями к *Penicillium notatum* ( $p = 0,027$ ;  $p = 0,050$ ) и *Epicoccum purpurascen* ( $p = 0,015$ ;  $p = 0,35$ ) соответственно. В сельских районах полупустынного климата дети с легкой астмой были более чувствительны к *Cladosporium herbarum* ( $2,3 \pm 0,14$ ) и *Epicoccum purpurascen* ( $2,25 \pm 0,2$ ). Достоверной разницы между значениями средней выраженности сенсибилизации к аллергенам грибов у детей в этом регионе не обнаружено.

Высокая чувствительность к аллергенам грибов у детей с легким течением БА обнаружена в субтропическом климатическом поясе. Так, здесь была выявлена самая высокая средняя выраженность сенсибилизации к *Epicoccum purpurascen* ( $2,45 \pm 0,1$ ). Наряду с этим у детей в субтропиках высокие значения средней степени сенсибилизации определялись и к аллергенам *Aspergillus fumigatus* ( $2,3 \pm 0,24$ ), *Phoma betae* ( $2,25 \pm 0,2$ ), *Alternaria tenuis* ( $2,2 \pm 0,15$ ). Отметим, что средняя выраженность сенсибилизации к *Epicoccum purpurascen* в этом регионе существенно превышала ту же величину к *Candida albicans* ( $p = 0,049$ ).

В горном регионе наибольшая чувствительность наблюдалась к аллергенам *Alternaria tenuis* ( $2,3 \pm 0,15$ ),

**Таблица 4**  
**Структура сенсибилизации к грибковым аллергенам в зависимости от тяжести течения БА у детей, проживающих в различных климатогеографических регионах Азербайджана (в %)**

№	Аллергены	БА легкой тяжести				Среднетяжелая БА			
		Регион							
		Полупустыня-город, n = 50	Полупустыня-село, n = 41	Субтропики n = 54	Горный р-н n = 37	Полупустыня-город, n = 17	Полупустыня-село, n = 10	Субтропики n = 10	Горный р-н n = 2
1	<i>Alternaria tenuis</i>	28,0	26,8	27,8	27,0	41,2	40,0	50,0	50,0
2	<i>Cladosporium herbarum</i>	32,0	29,3	22,2	24,3	41,2	20,0	50,0	-
3	<i>Candida albicans</i>	14,0	14,6	20,4	13,5	29,4	20,0	10,0	-
4	<i>Penicillium notatum</i>	18,0	24,4	22,2	21,6	17,6	10,0	20,0	50,0
5	<i>Epicoccum purpurascen</i>	26,0	29,3	40,7	13,5	23,5	50,0	10,0	50,0
6	<i>Phoma betae</i>	10,0	24,4	29,6	13,5	17,6	20,0	40,0	100,0
7	<i>Aspergillus fumigatus</i>	14,0	14,6	16,7	21,6	23,5	10,0	50,0	-

Таблица 5  
Средняя выраженность сенсibilизации к грибковым аллергенам в зависимости от тяжести течения БА у детей, проживающих в различных климатогеографических регионах Азербайджана (по результатам prick-тестов)

Тяжесть течения БА	Регионы	Грибковые аллергены						
		<i>Alternaria tenuis</i>	<i>Cladosporium herbarum</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Penicillium notatum</i>	<i>Epicoccum purpurascen</i>	<i>Phoma betae</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>
Легкая	Полупустыня-город, n = 50	2,3 ± 0,16	2,2 ± 0,16	2,14 ± 0,1	1,7 ± 0,16	1,7 ± 0,13	1,8 ± 0,37	2 ± 0,31
	Полупустыня-село, n = 41	1,9 ± 0,16	2,3 ± 0,14	1,8 ± 0,3	2,1 ± 0,1	2,25 ± 0,2	1,9 ± 0,1	2 ± 0,26
	Субтропики, n = 51	2,2 ± 0,15	2,08 ± 0,2	2 ± 0,14	2,1 ± 0,08	2,45 ± 0,1	2,25 ± 0,2	2,3 ± 0,24
	Горный район, n = 37	2,3 ± 0,15	2,1 ± 0,2	1,6 ± 0,25	2	1,8 ± 0,2	2 ± 0,3	2,12 ± 0,2
Средне-тяжелая	Полупустыня-город, n = 17	2,7 ± 0,18	2,3 ± 0,18	2 ± 0,55	2,3 ± 0,33	2,25 ± 0,3	1,67 ± 0,3	2 ± 0,41
	Полупустыня-село, n = 10	2,75 ± 0,3	2,5 ± 0,5	2	2	2,6 ± 0,25	2,5 ± 0,5	2
	Субтропики, n = 10	3 ± 0,32	2,2 ± 0,2	2	2	3	3	2,2 ± 0,2
	Горный район, n = 2	3	–	–	3	2	3	–

а наименьшая — к аллергену *Candida albicans* (1,6 ± 0,25), достоверность различий между этими показателями соответствовала значению  $p = 0,045$ .

При среднетяжелом течении БА средняя выраженность сенсibilизации к большинству грибковых аллергенов во всех регионах была более высокой по сравнению с детьми, страдающими БА в легкой форме. В полупустыне-городе у детей со среднетяжелой астмой, как и у детей с легким течением БА, средняя выраженность к аллергенам *Alternaria tenuis* была наибольшей (2,7 ± 0,18) по сравнению с реакцией на другие аллергены. В сельском регионе полупустыни также самая сильная реакция проявилась к аллергену *Alternaria tenuis* (2,7 ± 0,18), причем это значение средней выраженности сенсibilизации достоверно превышало подобный показатель у детей из группы с легким течением БА ( $p = 0,028$ ). Высокая чувствительность была характерна и к аллергенам *Epicoccum purpurascen* (2,6 ± 0,25), *Cladosporium herbarum* и *Phoma betae* (по 2,5 ± 0,5).

В субтропиках достаточно высокая чувствительность была выявлена к аллергенам *Alternaria tenuis* (3 ± 0,32), *Epicoccum purpurascen* и *Phoma betae* (по +++). Причем сенсibilизация к *Alternaria tenuis* у детей с БА средней тяжести существенно превышала этот же показатель у детей с легкой БА ( $p = 0,028$ ). Следует отметить, что у детей со среднетяжелой БА выраженность сенсibilизации к аллергенам *Phoma betae* достоверно превышала аналогичное значение у пациентов с легкой астмой ( $p = 0,043$ ). В горном регионе в исследовании приняло участие всего 2 школьника с БА средней тяжести. Результаты кожного тестирования этих детей представлены в табл. 5.

## Заключение

Проведенные в различных климатогеографических зонах исследования, включающие в себя анализ структуры и средней выраженности сенсibilизации к грибковым аллергенам *Alternaria tenuis*, *Cladosporium herbarum*, *Candida albicans*, *Penicillium notatum*, *Epicoccum purpurascen*, *Phoma betae*, *Aspergillus fumiga-*

*tus* у детей с БА легкого и среднетяжелого течения, позволяют констатировать следующее.

1. Независимо от региона проживания у детей с БА очень часто выявляется сенсibilизация к грибковым аллергенам, причем чаще всего она обнаруживается у детей, проживающих в условиях субтропического климатического пояса, реже всего — в горном регионе.
2. В условиях промышленного города, расположенного в полупустынном климатическом поясе, дети с БА чаще сенсibilизированы к аллергенам *Cladosporium herbarum* (36,5 %) и *Alternaria tenuis* (33,8 %). В сельской местности того же климатического пояса сенсibilизация к аллергенам *Epicoccum purpurascen*, *Cladosporium herbarum* и *Alternaria tenuis* достигает 35,8; 30,2 и 28,3 % соответственно. В субтропиках наиболее часто дети чувствительны к *Epicoccum purpurascen* (43,4 %), *Alternaria tenuis* (41,5 %), *Phoma betae* (39,6 %). Для детей горного региона характерна частая сенсibilизация к аллергенам *Alternaria tenuis* (28,2 %).
3. У детей, проживающих в полупустыне-городе и в субтропиках, обнаруживается наибольшее значение средней выраженности сенсibilизации к *Alternaria tenuis* (2,6 ± 0,13 и 2,5 ± 0,16 соответственно) по сравнению с реакцией на аллергены других грибов. В сельском регионе полупустыни дети, больные БА, наиболее чувствительны к *Epicoccum purpurascen* (2,49 ± 0,14) и *Phoma betae* (2,48 ± 0,16).
4. С нарастанием тяжести течения БА у детей, независимо от региона проживания, обнаруживается тенденция к повышению частоты и средней выраженности сенсibilизации к грибковым аллергенам.

## Литература

1. Аак О.В. Аллергены грибов. Особенности микогенной сенсibilизации. Пробл. мед. микол. 2005; 7 (2): 12–16.
2. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. М.: Медицина; 2003.

3. Губернский Ю.Д., Калинина Н.В., Мельникова А.И. Эколого-гигиеническая оценка влияния факторов внутри-жилищной среды на аллергизацию населения. Гиг. и сан. 1998; 4: 50-54.
4. Каганов С.Ю. Бронхиальная астма у детей. М: Медицина; 1999.
5. Лебедева Т.Н. Патогенез аллергии к candida species (обзор). Пробл. мед. микол. 2004; 1: 3-8.
6. Мизерницкий Ю.Л. Экология жилища и бронхиальная астма у детей. Методологические и медико-психологические аспекты здоровья и здорового образа жизни. Смоленск: Универсум; 2005. 154-158.
7. Соболев А.В. Аллергические заболевания органов дыхания, вызываемые грибами: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 1997.
8. Соболев А.В., Аак О.В., Черкашин В.В. и др. Микогенная сенсибилизация и ее клинические проявления при бронхиальной астме. Int. J. Immunorehabil. Вып.: Физиол. и патол. иммун. сист. 2004; 6 (1): 45.
9. Akiyama K. The role of fungal allergy in bronchial asthma. Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi 2000; 41 (3): 149-155.
10. Cramer R., Weichel M., Fluckiger S. et al. Fungal allergies: a yet unsolved problem. Chem. Immunol. Allergy 2006; 91: 121-133.
11. Erwin E.A., Platts-Mills T.A. Allergens. Immunol. Allergy Clin. N. Am. 2005; 25 (1): 1-14.
12. Ezeamuzie C.I., Al-Ali S., Khan M. et al. IgE-mediated sensitization to mould allergens among patients with allergic respiratory diseases in a desert environment. Int. Arch. Allergy Immunol. 2000; 121: 300-307.
13. Horner W.E., Helbling A., Salvaggio J.E., Lehrer S.B. Fungal allergens. Microbiol. Rev. 1995; 8 (2): 161-179.
14. Reijula K., Leino M., Mussalo-Rauhamaa H. et al. IgE-mediated allergy to fungal allergens in Finland with special reference to *Alternaria alternata* and *Cladosporium herbarum*. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2003; 91 (3): 280-287.
15. Ronning C.M., Fedorova N.D., Bowyer P. et al. Genomics of *Aspergillus fumigatus*. Rev. Iberoam. Micol. 2005; 22 (4): 223-228.
16. Salo P.M., Arbes S.J.Jr., Cohn R.D. et al. *Alternaria alternata* antigens in US homes. J. Allergy Clin. Immunol. 2006; 117 (2): 473.
17. Kauffman H.F., van der Heide S. Exposure, sensitisation, and mechanisms of fungus-induced asthma. Curr. Allergy Asthma Rep. 2003; 3: 430-437.
18. Zureik M., Neukirch C., Leynaert B. et al. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community respiratory health survey. Brit. Med. J. 2002; 325: 411-414.

Поступила 29.03.07

© Кабулов Г.Г., 2007

УДК [616.248-02:582.282]-053.2(479.24)

*А.В.Лунцов, О.В.Скорородкина*

## Особенности диагностики и лечения бронхиальной астмы у лиц призывного возраста

Республиканская клиническая больница, г. Казань;  
Центр клинической иммунологии, г. Казань

*A.V.Luntsov, O.V.Skorokhodkina*

## Peculiarities of asthma diagnosis and treatment in draftees

### Summary

Sometimes timely detection of asthma is difficult so as mild asthma is often underestimated. This point is of particular importance in adolescents due to medical expertise for future military service. Three hundred and sixty one young men aged 15 to 18 were referred to the Republic clinical immunology centre of Kazan from military registration offices to confirm the diagnosis of asthma. Asthma was diagnosed according to the algorithm included analysis of medical records, clinical examination, special allergologic tests, and challenge tests with inhaled allergen, histamine, hypertonic solution or physical exercise if necessary. The results of the combined examination have confirmed the diagnosis in 344 patients (95.3 %); 77.3 % of the asthmatic patients had mild asthma.

### Резюме

Своевременная диагностика бронхиальной астмы (БА) в ряде случаев представляет определенные сложности, так как легкие формы болезни часто не диагностируются. Особую социальную значимость эта проблема приобретает в подростковом возрасте, что связано с медицинским освидетельствованием призывников. На базе Республиканского центра клинической иммунологии г. Казани был обследован 361 юноша в возрасте 15–18 лет, направленный военкоматами для проведения обследования с целью уточнения диагноза БА. Диагноз устанавливался на основании комплекса исследований, проводимых в соответствии с разработанным алгоритмом, включавшим анализ медицинских документов, общеклиническое и специальное аллергологическое обследование, а при необходимости проведение ингаляционных провокационных проб с аллергеном, гистамином, гипертоническим раствором хлорида натрия, тест с дозированной физической нагрузкой. Результаты такого комплексного обследования позволили верифицировать диагноз БА у 344 пациентов (у 95,3 %), подавляющее число больных (77,3 %) имели легкое течение заболевания.

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных заболеваний, которым страдают до 10–12 % детского населения в мире. Несмотря на международные и российские согласительные документы, регламентирующие вопросы диагностики и лечения БА, своевременное выявление этого заболевания по-прежнему является серьезной проблемой. Определенные сложности представляет диагностика легкой интермиттирующей и персистирующей БА. Особенную социальную значимость приобретает проблема БА в подростковом возрасте, что связано с медицинским освидетельствованием призывников. Это определяет актуальность выработки единых подходов к диагностике БА, особенно ее легких форм, у данной возрастной группы, что, в свою очередь, позволит избежать принятия ошибочных экспертных решений [1–6].

Целью работы явился анализ эффективности диагностики БА и адекватности проводимых лечебных мероприятий у юношей призывного возраста и разработка оптимального алгоритма диагностики на основе оценки информационной значимости верифицирующих тестов.

### Материалы и методы

На базе Республиканского центра клинической иммунологии Республики Татарстан за период с 2003 г.

по 2006 г. обследован 361 юноша в возрасте от 15 до 18 лет, направленный военкоматами для проведения медицинского освидетельствования с целью уточнения диагноза БА. В каждом случае подробно изучались данные медицинской документации пациентов о ранее проводившихся лечебных мероприятиях. Диагноз заболевания устанавливался на основании комплекса исследований в соответствии с разработанным алгоритмом (см. рисунок). Первоначально, на амбулаторном этапе, проводилось общеклиническое обследование, включавшее такие лабораторные тесты, как общий анализ крови с определением уровня эозинофилов в периферической крови, общий анализ мокроты, а также инструментальные методы обследования: рентгенографию органов грудной клетки, электрокардиографию, исследование функции внешнего дыхания (ФВД), проведение теста с бронхолитиком. Кроме того, для выявления этиологии заболевания в условиях аллергологического кабинета выполнялось специфическое аллергологическое обследование: сбор аллергологического анамнеза, кожное тестирование с неинфекционными аллергенами, определение уровней общего и специфических иммуноглобулинов класса E. Все пациенты с клиническими проявлениями сопутствующего аллергического ринита проконсультированы ЛОР-врачом. При недостаточности полученных результатов

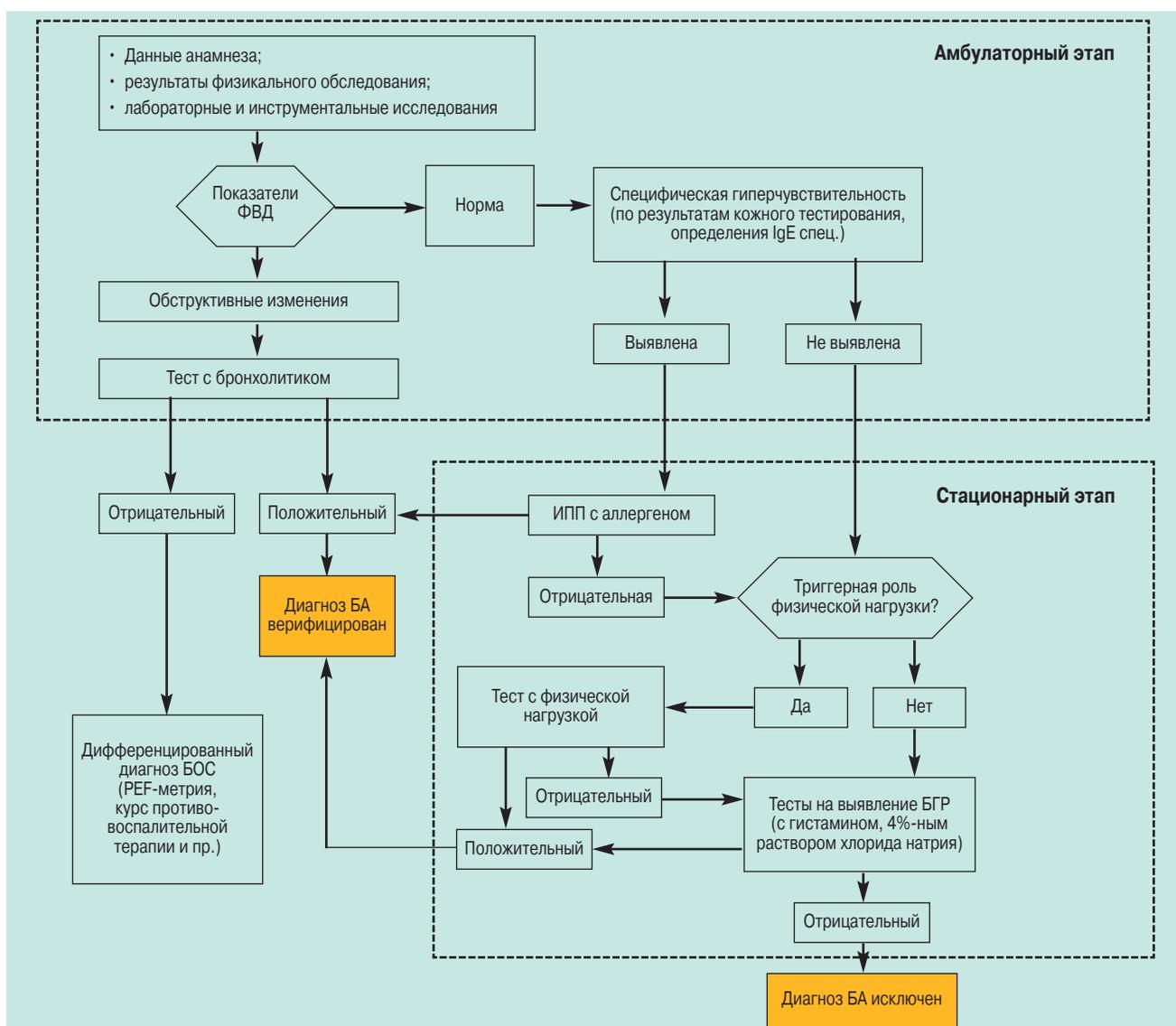


Рисунок. Алгоритм верификации диагноза бронхиальной астмы

амбулаторных исследований для верификации диагноза БА обследование продолжалось в условиях пульмонологического отделения Республиканской клинической больницы. Для подтверждения взаимосвязи выявленной специфической гиперчувствительности с синдромом бронхиальной обструкции в стационаре проводились ингаляционные провокационные пробы (ИПП) с аллергенами, осуществлявшиеся по модифицированному протоколу, который, в отличие от методики, изложенной в рекомендациях по проведению стандартизированных провокационных тестов в официальном бюллетене Европейского респираторного общества [7], включал в себя проведение 3 последовательных ингаляций аллергена в дозах 10, 100, 1000 PNU/мл с использованием струйного небулайзера. Оценку результатов проводили на каждом этапе после ингаляции аллергена на основе динамики субъективных жалоб пациента, аускультативной картины, а также по результатам измерений показателей ФВД: диагностически значимым считалось снижение объема форсированного

выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) и пиковой скорости выдоха (ПСВ) на 15 % и более по сравнению с исходными показателями.

Для выявления синдрома бронхиальной гиперреактивности (БГР) использовали функциональный тест с физической нагрузкой и ИПП с фармакологическими агентами (гистамином и гипертоническим раствором хлорида натрия). Тест с дозированной физической нагрузкой проводился посредством эргометра типа бегущей дорожки (бег со скоростью 8 км/ч при наклоне 5 %, длительностью 6 мин) или свободного бега по горизонтальной поверхности в течение 6 мин. Регистрация показателей ФВД проводилась через 2, 5 и 10 мин после окончания физической нагрузки. Результаты тестов оценивались как положительные при снижении значений ОФВ<sub>1</sub> или ПСВ на 20 % или более от исходных [8]. ИПП с гистамином и гипертоническим раствором хлорида натрия проводились в соответствии с протоколами, рекомендованными Европейским респираторным обществом [7].

## Результаты и обсуждение

Проведенное обследование позволило верифицировать диагноз БА у 344 (95,3 %) пациентов. Анализ диагностического процесса показал, что на амбулаторном этапе диагноз удалось установить у 29 % пациентов. У остальных диагноз был верифицирован на основании результатов обследования в условиях стационара. У 92,2 % всех наблюдаемых больных при аллергологическом обследовании была выявлена специфическая гиперчувствительность, однако, несмотря на анамнез, при этом подавляющего большинства пациентов отсутствовали симптомы бронхиальной обструкции и регистрировались нормальные показатели ФВД. Положительные результаты ИПП с аллергеном, проведенные в данной группе, были значимыми при верификации диагноза БА у 96 (27,9 %) больных. У 175 (50,9 %) пациентов в результате динамического наблюдения в условиях стационара были зафиксированы эпизоды бронхиальной обструкции, сопровождавшиеся характерными изменениями ФВД, обратимыми в тесте с бронхолитиком, что позволило на этом этапе подтвердить диагноз БА. При отрицательных или сомнительных результатах аллергологического обследования наиболее информативным был тест с дозированной физической нагрузкой, который позволил выявить БА у 45 (13,1 %) больных, у 8,1 % пациентов диагноз БА был подтвержден при выявлении синдрома БГР в ингаляционных тестах с гистамином или гипертоническим раствором хлорида натрия. Подавляющее число больных (77,3 %) имели легкое персистирующее или интермиттирующее течение заболевания (таблица). Анализ эффективности диагностического процесса также показал, что проведение теста с бронхолитиком имеет наибольшую информационную значимость для выявления персистирующей БА как амбулаторно, так и в условиях стационара, в то время как при верификации БА интермиттирующего течения положительные результаты ИПП с аллергенами могут иметь информационную значимость лишь в половине случаев (у 52,3 %). В нашем исследовании проведение тестов

с фармакологическими агентами для выявления БГР чаще позволяло верифицировать диагноз в группе пациентов с интермиттирующей БА (15,6 %), а проба с физической нагрузкой — БА легкого персистирующего течения (21,7 %).

Анализ группы юношей с верифицированными нами диагнозами БА показал, что, согласно данным направительной документации, только 71,8 % больных имели диагноз БА, у 27,9 % пациентов БА ранее не была установлена. При этом имевшие у них место диагнозы распределялись следующим образом: у 27 % пациентов диагноз формулировался как хронический или рецидивирующий бронхит с астматическим компонентом, у 11 % — как преастма. Следует подчеркнуть, что более половины больных (62 %) никогда не наблюдались у врача по поводу какой-либо бронхолегочной патологии. Детальное обследование этой группы показало, что подавляющее большинство своевременно не диагностированных форм БА связано с легкой персистирующей и интермиттирующей БА. Таким образом, приведенные данные показывают, что в настоящее время существует недостаточный уровень диагностики БА у лиц призывного возраста, особенно ее легких форм. Соответственно, пациенты с ранее не установленной БА, с одной стороны, какого-либо лечения по поводу данного заболевания никогда не получали, что не способствует его благоприятному прогнозу, и, с другой стороны, у них могут иметься определенные ошибки диагностики при проведении медицинского освидетельствования.

С учетом того, что легкое течение БА отмечается у значительного числа больных юношеского возраста и диагностика данной формы заболевания может потребовать углубленного комбинированного обследования, для данной категории пациентов нами разработана диагностическая программа (см. рисунок), которая может успешно использоваться для верификации диагноза БА. В соответствии с предложенным алгоритмом можно выделить определенные группы пациентов с учетом информационной значимости верифицирующих БА тестов в различных клинических ситуациях.

**Таблица**  
*Распределение больных БА по степени тяжести в зависимости от диагностического этапа и результатов теста, имевшего решающее значение для верификации диагноза*

Амбулаторный этап, чел. (%)	Стационарный этап, чел. (%)	Степень тяжести БА	Всего чел. (%)	Тест с бронхолитиком, чел. (%)	ИПП с аллергеном, чел. (%)	Тест с физической нагрузкой, чел. (%)	Тест с гистамином, чел. (%)
99 (28,8)	245 (71,2)	Всего пациентов	344	175 (50,9)	96 (27,9)	45 (13,1)	28 (8,1)
11 (84,6)	2 (15,4)	Персистирующее тяжелое течение	13 (3,8)	13 (100,0)	–	–	–
50 (76,9)	15 (23,1)	Персистирующее средне-тяжелое течение	65 (18,9)	65 (100,0)	–	–	–
31 (22,5)	107 (77,5)	Персистирующее легкое течение	138 (40,1)	71 (51,4)	29 (21,0)	30 (21,7)	8 (5,8)
7 (5,5)	121 (94,5)	Интермиттирующее течение	128 (37,2)	26 (20,3)	67 (52,3)	15 (11,7)	20 (15,6)

- I группа — больные с наличием обструктивных изменений ФВД, у которых выявление обратимости бронхиальной обструкции в тесте с бронхолитиком является обследованием с наибольшей информационной значимостью для подтверждения БА.
- II группа — пациенты с легким течением БА, нормальными показателями ФВД, требующие проведения тестов, верифицирующих диагноз, в условиях стационара. В зависимости от наличия у больных специфической гиперчувствительности, можно выделить следующие подгруппы:
- IIa подгруппа — пациенты с выявленной специфической гиперчувствительностью. Тестом выбора для подтверждения БА у данных больных может быть ИПП с аллергеном;
- IIb подгруппа — пациенты, у которых не получены достоверные объективные данные о наличии специфической гиперчувствительности. Для верификации диагноза БА у таких больных, как правило, необходимо проведение тестов для выявления БГР (при указании на триггерную роль физической нагрузки — теста с дозированной физической нагрузкой).

Алгоритм диагностики, включающий в себя проведение полного аллергологического обследования с постановкой ИПП с аллергенами и необходимыми инструментальными исследованиями и рядом бронхомоторных тестов, можно рекомендовать для применения в экспертных случаях, особенно при верификации диагноза БА у лиц призывного возраста.

Согласно рекомендациям GINA [3] установленный диагноз БА предполагает назначение противовоспалительной базисной терапии с использованием ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС), которые являются препаратами выбора, а альтернативными им средствами могут быть препараты из группы кромонов, ингибиторов лейкотриеновых рецепторов и др. В то же время при анализе группы больных, состоявших с диагнозом БА на учете по месту жительства, было выявлено, что базисная терапия проводилась только у 34 % больных, при этом чаще (у 69 %) применялись препараты группы кромонов вне зависимости от степени тяжести заболевания, а иГКС назначались только 38 % пациентов. Стоит отметить, что более чем в половине случаев назначения иГКС (у 65 %) использовались будесонид или флутиказона пропионат — наиболее эффективные современные глюкокортикостероиды с оптимальным соотношением эффективности и безопасности. Однако по полученным нами результатам отмечается несоответствие выбранной базисной терапии степени тяжести заболевания — неоправданно частое назначение препаратов группы кромонов пациентам с персистирующей БА средней тяжести и даже тяжелой. Кроме того, при сопоставлении назначенной дозы иГКС и степени тяжести БА выяснилось, что у  $2/3$  пациентов выбор препарата и доза были неадекватны. Следует отметить также, что в нашем исследовании только 49 % пациентов

регулярно принимали препараты базисной терапии, что согласуется с низким эффектом получаемой терапии (у 38 %). Остальные больные отмечали лишь частичный эффект или его отсутствие.

Особое место в лечении аллергических заболеваний занимает специфическая иммунотерапия (СИТ) [3]. Известно, что СИТ у пациентов с атопической БА профилактирует нарастание тяжести заболевания, расширение спектра сенсибилизации и позволяет сократить объем медикаментозной терапии. Важно отметить: чем ранее от дебюта заболевания начата СИТ, тем более выражен ее эффект. В нашем исследовании поздняя диагностика БА приводила к тому, что у обследованных юношей призывного возраста СИТ была осуществлена только у 11,6 % больных. При правильном учете показаний и противопоказаний эффект от СИТ, как правило, был хорошим.

## Заключение

1. В настоящее время преобладает недостаточная диагностика БА у подростков и юношей, особенно легких форм болезни.
2. Часто имеет место нерациональное назначение средств базисной терапии БА.
3. Специфическая иммунотерапия при лечении атопической БА в настоящее время используется недостаточно.
4. Предложенный алгоритм диагностики БА позволяет верифицировать БА у подавляющего большинства больных призывного возраста.

## Литература

1. Горячкина Л.А., Ненашева Н.М., Гусева А.Ю. Особенности функциональной диагностики бронхиальной астмы у лиц призывного возраста. *Аллергология* 2002; 2: 21–26.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2002 г.: Пер. с англ. М.: Атмосфера; 2002.
3. Астафьева Н.Г. Бронхиальная астма у подростков. *Аллергология* 2005; 2: 41–47.
4. Шальнова О.А., Кириллов М.М., Орлова М.М. и др. Изучение патологии легких у юношей призывного возраста как возможность исследования ранних форм бронхиальной астмы и хронического бронхита. *Пульмонология* 2005; 2: 57–61.
5. Юхтина Н.В., Тирси О.Р., Ляпунов А.В. и др. Бронхиальная астма у подростков. *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* 2003; 2: 19–20.
6. Калманова Е.Н. Ингаляционные провокационные тесты в пульмонологической практике. *Атмосфера. Пульмонология и аллергол.* 2004; 3: 34–37.
7. Стандартизация легочных функциональных тестов. Официальный бюллетень Европейского респираторного общества: Пер. с англ.: Пульмонология 1993; прил.
8. Новик Г.А. (ред.). Бронхиальная астма физического напряжения и методы ее лечения: Метод. рекомендации. СПб.: изд. ГПМА; 2005.

Н.И.Кубышева<sup>1</sup>, А.В.Максимова<sup>1</sup>, Л.Б.Постникова<sup>2</sup>, Е.В.Ермолаева<sup>1</sup>, Л.Г.Лазарева<sup>1</sup>,  
В.В.Новиков<sup>3</sup>, С.К.Соодаева<sup>4</sup>

## Участие растворимых антигенов адгезии и молекул гистосовместимости в развитии бронхиальной астмы у детей

1 — Детская клиническая больница № 27 "Айболит", г. Нижний Новгород;

2 — Военно-медицинский институт ФСБ РФ, г. Нижний Новгород;

3 — Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, г. Нижний Новгород;

4 — ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

*N.I.Kubisheva, A.V.Maksimova, L.B.Postnikova, E.V.Ermolaeva, L.G.Lazareva, V.V.Novikov, S.K.Soodaeva*

## Role of soluble adhesion antigens and histocompatibility molecules in development of childhood bronchial asthma

### Summary

We determined serum levels of soluble adhesion antigens CD50, CD54, soluble HLA class I molecules, HLA-DR, and relative number of antigen-positive blood mononuclears in asthmatic children. Increased concentrations of soluble CD54 and CD54 antigens and reduction in relative number of CD50+ and CD54+ mononuclear cells were revealed. In children with asthma, the level of serum soluble HLA-DR antigens and relative number of peripheral blood mononuclears were elevated. The worsening of asthma course was accompanied by the increase in CD50, CD54, HLA-DR serum levels. The inverse correlation between the serum levels of soluble CD54 and HLA-DR antigens and FEF<sub>50</sub> was revealed.

### Резюме

У детей с бронхиальной астмой (БА) определяли сывороточный уровень растворимых антигенов адгезии CD50, CD54, растворимых молекул HLA I класса и HLA-DR и относительное количество мононуклеарных клеток периферической крови, положительных по этим же антигенам. Отмечено увеличение сывороточного содержания растворимых CD50- и CD54-антигенов на фоне снижения относительного содержания CD50+ и CD54+ мононуклеарных клеток. У детей с БА обнаружено повышение сывороточного уровня растворимых антигенов HLA-DR и HLA-DR+ мононуклеарных клеток периферической крови. Утяжеление БА сопровождалось увеличением сывороточного уровня растворимых CD50-, CD54-антигенов и молекул HLA-DR. Выявлена отрицательная корреляционная связь между сывороточной концентрацией растворимых антигенов CD54 и HLA-DR и величиной коэффициента МОС<sub>50</sub>, отражающего проходимость средних бронхов, а также относительным содержанием HLA-DR+ мононуклеарных клеток крови и величиной коэффициента МОС<sub>75</sub>, отражающего степень проходимости крупных бронхов.

Ключевую роль в аллергическом воспалительном процессе при бронхиальной астме (БА) играют изменения функциональной деятельности иммунной системы, одним из проявлений которых является накопление активированных Т-лимфоцитов, эозинофилов и тучных клеток в слизистой оболочке бронхов. Результатом реализации начальных иммунных этапов атопического воспаления с участием молекул гистосовместимости является рекрутирование воспалительных клеток посредством взаимодействия антигенов адгезии. К ним относятся молекулы ICAM-1, ICAM-3, LFA-1, E-селектин, VCAM-1 и др. Повышение их мембранной экспрессии при воспалении инициирует миграцию клеток из кровеносного русла в шоковый орган для реализации эффекторных и регуляторных функций [1]. Исследования последних лет продемонстрировали, что антигены адгезии и молекулы главного комплекса гистосовместимости обнаруживаются как в мембрано-связанной форме на поверхности клеток, так и в растворимом виде в различных биологических жидкостях [2].

Растворимые формы (s-формы) дифференцировочных антигенов образуются за счет либо протео-

литического расщепления мембранных форм — шеддинга, кливеджа (от англ. *shed* — терять, *cleave* — срезать), либо альтернативного сплайсинга мРНК, приводящего к образованию транскрипта, соответствующего растворимой форме.

Растворимые формы мембранных белков клеток иммунной системы осуществляют чаще всего многофункциональное воздействие в организме человека. Это может быть блокада межклеточных мембранных взаимодействий и ограничение иммунного ответа либо трансигнализация, приводящая, в том числе, и к активации клетки.

В исследованиях различных лабораторий доказана несомненная прогностическая, мониторинговая и диагностическая значимость некоторых дифференцировочных антигенов, что может успешно использоваться при лечении и профилактике различного рода заболеваний [2, 3]. Однако сведения, касающиеся участия растворимых дифференцировочных антигенов в патогенезе БА, немногочисленны и противоречивы. Цель настоящей работы — определение сывороточного уровня растворимых форм антигенов адгезии CD50 (ICAM-3), CD54

(ICAM-1), молекул гистосовместимости I и II классов и относительного количества мононуклеарных клеток периферической крови, положительных по этим же антигенам у больных БА разной тяжести течения.

## Материалы и методы

Были обследованы 117 детей с БА в возрасте 7–14 лет, наблюдавшихся в аллергологическом центре детской городской клинической больницы № 27 "Айболит" г. Нижнего Новгорода. Иммунологические исследования проводились в периоде обострения заболевания. Контрольную группу составили 16 здоровых детей соответствующего возраста.

Диагноз БА был установлен согласно существующим стандартам, предусмотренным "Глобальной стратегией лечения и профилактики бронхиальной астмы" (пересмотр 2002 г.) [1] на основании данных анамнеза, клинической симптоматики, результатов аллергологического тестирования, иммунологического обследования и динамической оценки функции внешнего дыхания (ФВД).

По степени тяжести среди исследуемых детей выделено 3 группы. В 1-ю группу ( $n = 17$ ) вошли дети с БА легкого персистирующего течения, во 2-ю ( $n = 64$ ) — больные БА среднетяжелого течения, в 3-ю ( $n = 36$ ) — дети с БА тяжелой степени. Среди них у 12 пациентов имелось сочетание БА и атопического дерматита, у 72 — БА и аллергического ринита.

При оценке аллергологического статуса методом *prick*-теста у 52 пациентов была выявлена сенсibilизация бытовыми аллергенами, 12 — пыльцевая аллергия, у 53 — поливалентная сенсibilизация бытовыми, пищевыми или пыльцевыми аллергенами.

Комплексное обследование включало: клиническое динамическое наблюдение; изучение клинических анализов крови, мокроты, цитологии носового секрета; рентгенологическое исследование органов грудной клетки и придаточных пазух носа (по клиническим показаниям); оценку параметров ФВД посредством компьютерной спирометрии; аллергологическое тестирование (*prick*-тест). По его результатам всем детям назначалась терапия, направленная на купирование бронхообструкции с учетом ее степени тяжести: небулайзерные ингаляции растворов ипратропия бромид / фенотерола, амброксола гидрохлорида в возрастных дозах, небулайзерные ингаляции будесонида.

Оценку параметров ФВД проводили методом компьютерной спирометрии на приборе "Виталограф-альфа" (Англия). Сывороточное содержание растворимых антигенов ICAM-1 (sCD54), ICAM-3 (sCD50), растворимых молекул HLA I класса (sHLA-I) и HLA-DR (sHLA-DR) определяли иммуноферментным методом с использованием моноклональных антител серии ИКО и поликлональных антител, направленных против антигенов мононуклеарных клеток периферической крови человека. Иммунофе-

нотипирование мононуклеарных клеток периферической крови проводили методом непрямой иммунофлуоресценции посредством моноклональных антител. Относительное содержание антиген-положительных клеток учитывали с помощью люминесцентного микроскопа *Leitz*.

Статистическую обработку результатов выполняли с применением критериев Крускала–Уоллиса и Данна, коэффициента ранговой корреляции Спирмена, используя компьютерную программу *Biostat*.

## Результаты и обсуждение

По результатам исследования нами было установлено, что нарастание степени тяжести БА у детей ассоциировано с увеличением сывороточной концентрации sCD50- и sCD54-антигенов адгезии и со снижением относительного количества CD50- и CD54-положительных клеток периферической крови. Эти значения достоверно отличались от аналогичных параметров здоровых детей ( $p < 0,05$ ).

Известно, что молекулы адгезии обеспечивают контакт между клетками, поддерживают целостность тканей, миграцию лейкоцитов, взаимодействие клеток в процессе иммунных реакций. В инициации иммунного ответа и в формировании иммунологического синапса между лимфоцитами и антиген-презентирующими клетками важная роль отводится антигену CD50 (ICAM-3). В растворимой форме CD50 антиген, связываясь с такими лигандами, как LFA-1 и DC-SIGN, на поверхности антиген-презентирующих клеток, может тормозить процессы запуска иммунного ответа. При этом после первичного контакта LFA-1 с молекулой ICAM-3 вследствие более высокой аффинности начинает доминировать связывание LFA-1 с антигеном ICAM-1. В свою очередь, растворимые молекулы ICAM-1 способны модулировать адгезию лейкоцитов на эндотелии сосудов и межклеточные взаимодействия [4].

Уменьшение относительного содержания мононуклеарных клеток CD50+ и CD54+ в периферической крови у обследованных нами больных с БА, вероятно, связано с миграцией этих клеток в шоковый орган для участия в воспалительном процессе. В свою очередь, обнаруженные высокие сывороточные концентрации растворимых антигенов ICAM-1 и ICAM-3 могут быть результатом рестриктивного механизма, направленного на торможение избыточной миграции воспалительных клеток в шоковый орган и купирование таким образом воспалительного процесса. С другой стороны, увеличение сывороточного содержания растворимых молекул адгезии может являться неблагоприятным фактором с точки зрения разрешения воспаления, поскольку блокируется возможность клеток-эффекторов реализовать свои функции во флогогенном очаге. Следствием этого может быть нарушение реализации воспалительного процесса, которое приводит к хронизации и утяжелению течения заболевания.

Если предположить, что антигены sCD54 и sCD50 в условиях аллергического воспаления при астме являются свидетелями активации клеток и действуют провоспалительно, то возрастание их сывороточного уровня при утяжелении БА может отражать тяжесть течения воспалительного процесса. Кроме того, известно, что торможение взаимодействия ICAM-1 с антигеном LFA-1 приводит к преимущественной дифференцировке Т-лимфоцитов в направлении Т-хелперов 2-го типа, характерного для атопии [5]. Можно допустить, что повышенные концентрации сывороточных антигенов CD50 и CD54 также способны вызвать смещение равновесия субпопуляций Т-лимфоцитов в сторону Т-хелперов 2-го типа.

В настоящее время известно, что система HLA обеспечивает реализацию и регуляцию иммунного ответа за счет не только мембранных белков гистосовместимости, но и их растворимых форм, способных вызывать апоптоз или анергию Т-лимфоцитов и натуральных киллеров [6, 7]. Исследование характера изменения концентрации sHLA-I и относительного содержания HLA-I+-моноклеарных клеток крови не выявило их достоверных изменений при БА у детей. Вероятно, это связано с тем, что молекулы HLA I класса не играют значимой роли в реализации аллергического воспаления при БА. Вследствие этого содержание молекул HLA I класса в крови больных БА не отражает состояние реактивности иммунной системы при астме.

Как видно из таблицы, существенные различия в сывороточном уровне sHLA-DR антигенов и HLA-DR+ моноклеарных клеток крови были обнаружены нами между детьми, больными астмой, и здоровыми ( $p < 0,05$ ).

Мембранные молекулы HLA-DR принимают непосредственное участие в презентации антигенов, в том числе и аллергенов Т-хелперам. Увеличение относительного количества моноклеарных клеток HLA-DR+ при атопии ассоциируется с активацией моноцитов, В-лимфоцитов, а также Т-лимфоцитов (CD4+-, CD8+-клеток), экспрессирующих этот рецептор [8, 9].

Известно, что атопическое воспаление опосредуется гиперреактивным ответом иммунной системы на аллерген и сопровождается выраженной активацией ряда воспалительных клеток. Полученные нами результаты увеличения содержания моноклеарных клеток HLA-DR+ соответствуют данному положению. В то же время установленное нами повышение сывороточной концентрации молекул sHLA-DR, возможно, связано с ограничением избыточной активации клеток-участниц воспаления, что обеспечивает ингибирование аллергической реакции. Известно, что растворимые молекулы HLA II класса способны блокировать функциональную активность Т-хелперов, связываясь с CD4-рецептором на лимфоцитах. Следствием является торможение стимуляции моноцитов / макрофагов и В-лимфоцитов, осуществляемое при реализации иммунного ответа с участием Т-хелперов [3].

Для оценки связи между патофункциональными проявлениями БА и уровнем экспрессии молекул адгезии и главного комплекса гистосовместимости был проведен анализ корреляционных взаимоотношений между содержанием тестированных растворимых антигенов, антиген-положительных клеток и величиной коэффициента МОС (максимальная объемная скорость выдоха). Как известно, МОС является одним из показателей ФВД и регистрирует

**Таблица**  
**Сывороточное содержание растворимых молекул адгезии, гистосовместимости и относительного количества моноклеарных лейкоцитов ICAM+, HLA+ у детей с БА**

Показатели	Группа контроля (n = 16)	Группа с БА (I + II + III степени тяжести)	1-я группа (БА I степени тяжести)	2-я группа (БА II степени тяжести)	3-я группа (БА III степени тяжести)
CD50+, %	57,6 ± 4,3	39,9 ± 2,6; $p_1 \leq 0,05$	42,1 ± 7,6	36,2 ± 2,8; $p_1 \leq 0,05$	46,9 ± 4,7
sCD50, U/ml	236,0 ± 33,4	488,1 ± 97,4; $p_1 \leq 0,05$	242,7 ± 79,3	472,0 ± 65,7; $p_1 \leq 0,05$	725,9 ± 210,9
CD54+, %	46,2 ± 5,6	24,6 ± 2,0; $p_1 \leq 0,05$	40,5 ± 4,0	27,4 ± 2,3; $p_1 \leq 0,05; p_2 \leq 0,05$	18,0 ± 3,3; $p_1 \leq 0,05; p_2 \leq 0,05; p_3 \leq 0,05$
sCD54, U/ml	39,1 ± 5,6 $p_1 \leq 0,05$	77,2 ± 12,5;	32,4 ± 6,3	76,6 ± 11,9; $p_1 \leq 0,05$	117,1 ± 26,5; $p_1 \leq 0,05; p_2 \leq 0,05$
HLA I+, %	74,6 ± 8,9	57,5 ± 3,7	58,4 ± 7,3	55,0 ± 5,1	61,3 ± 4,4
sHLA I, U/ml	921,5 ± 221,0	763,8 ± 172,6	1 334,2 ± 712,3	671,6 ± 132,2	537,5 ± 62,1
HLA DR+, %	22,7 ± 2,9	36,4 ± 2,5; $p_1 \leq 0,05$	38,7 ± 6,9; $p_1 \leq 0,05$	32,4 ± 2,3; $p_1 \leq 0,05$	41,3 ± 4,1; $p_1 \leq 0,05; p_2 \leq 0,05$
sHLA DR, U/ml	99,5 ± 12,5	290,1 ± 47,6; $p_1 \leq 0,05$	116,2 ± 36,4	302,0 ± 45,2; $p_1 \leq 0,05$	425,9 ± 77,1; $p_1 \leq 0,05; p_2 \leq 0,05$

Примечание:  $p_1$  — различия достоверны по сравнению с группой контроля;  $p_2$  — различия достоверны по сравнению с 1-й группой;  $p_3$  — различия достоверны по сравнению со 2-й группой.

степень проходимости крупных (МОС<sub>25</sub>), средних (МОС<sub>50</sub>) и мелких (МОС<sub>75</sub>) бронхов [10]. В результате было выявлено, что увеличение сывороточной концентрации sICAM-1 антигена у детей, больных БА, связано со снижением проходимости средних бронхов ( $r = -0,71$ ;  $p < 0,05$ ). Увеличение уровня HLA-DR-положительных клеток и растворимых HLA-DR антигенов связано с усилением обструкции средних и мелких бронхов ( $r = -0,67$ ;  $p < 0,05$ ;  $r = -0,73$ ;  $p < 0,05$  соответственно).

В связи с этим сывороточное содержание растворимых антигенов sICAM-1, sHLA-DR и содержание HLA-DR-положительных клеток крови могут быть использованы в качестве комплекса дополнительных показателей тяжести БА и выраженности бронхообструкции у детей.

## Литература

1. Чучалин А.Г. (ред.). Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. М.: Изд-во "Атмосфера"; 2002.
2. Федосеев Г.Б. (ред.). Бронхиальная астма. СПб.: Мед. информ. агентство; 1996.
3. Poehlau D., Kiltz U., Rieks M. et al. Therapeutic immunoadsorption increases the level of circulating soluble HLA molecules. *Vox. Sang.* 2000; 78 (2): 119–121.
4. Carrasco Y.R., Fleire S.J., Cameron T. et al. LFA-1/ICAM-1 interaction lowers the threshold of B cell activation by facilitating B cell adhesion and synapse formation. *Immunity* 2004; 20 (5): 589–599.
5. Jenks S.A., Miller J. Inhibition of IL-4 responses after T cell priming in the context of LFA-1 co-stimulation is not reversed by re-stimulation in the presence of CD28 co-stimulation. *J. Immunol.* 2000; 164: 72–78.
6. Contini P., Ghio M., Poggi A. et al. Soluble HLA-A,-B,-C and -G molecules induce apoptosis in T and NK CD8+ cells and inhibit cytotoxic T cell activity through CD8 ligation. *Eur. J. Immunol.* 2003; 33 (1): 125–134.
7. Spaggiari G.M., Contini P., Dondero A. et al. Soluble HLA class I induces NK cell apoptosis upon the engagement of killer-activating HLA class I receptors through FasL-Fas interaction. *Blood* 2002; 100 (12): 4098–4107.
8. Новиков В.В. Растворимые формы дифференцированных антигенов гемопоэтических клеток. *Гематология и трансфузиология* 1996; 6: 40–43.
9. Mauri-Hellweg D., Bettens F., Mauri D. Activation of drug-specific CD4+ and CD8+ T cells in individuals allergic to sulfonamides, phenytoin, and carbamazepine // *The Journal of Immunology* 1995; 155 (1): 462–472.
10. Баранов В.Л., Куренкова И.Г., Казанцев В.А. Исследование функции внешнего дыхания. СПб.: Элби-СПб; 2002.

Поступила 16.12.05

© Коллектив авторов, 2007

УДК 616.248-053.2-07:616.24-092

Л.М.Огородова<sup>1</sup>, О.С.Федорова<sup>1</sup>, Е.Ю.Брагина<sup>1</sup>, М.Б.Фрейдin<sup>2</sup>, М.И.Петровская<sup>1</sup>

## Генетические маркеры бронхиальной астмы у детей, больных атопическим дерматитом

1 — ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава, г. Томск;

2 — ГУ НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН, г. Томск

*L.M.Ogorodova, O.S.Fedorova, E.Yu.Bragina, M.B.Freidin, M.I.Petrovskaya*

## Genetic markers of bronchial asthma in children with atopic dermatitis

### Summary

The aim of the study was to evaluate the usefulness of the -703C/T polymorphism in IL-5 gene, Q551R polymorphism in IL-4RA gene, and GSTM1 and GSTT1 gene polymorphism as biological markers of bronchial asthma (BA) in children with atopic dermatitis (AD). We genotyped children with AD ( $n = 72$ ; mean age,  $9.4 \pm 0.28$  years), children with AD in combination with BA ( $n = 68$ ; mean age,  $7.5 \pm 0.7$  years) and control subjects ( $n = 147$ ; mean age,  $9.9 \pm 0.42$  years). We found the associations between BA and the -703C allele of the interleukin-5 (IL-5) gene ( $OR = 1.73$ ,  $p = 0.013$ ) and -703CC / 551RR genotype combination ( $OR = 3.15$ ;  $p = 0.015$ ) in children with AD; between the 551RR genotype of the IL-4RA gene and atopy ( $p < 0.05$ ). -703CT / GSTT1 0/0 genotype combination was found rarer in children with BA than in controls ( $OR = 0.15$ ;  $p = 0.049$ ). Thus, -703C/T allele of the IL-5 gene and -703CC / 551RR genotype combination were associated with BA and could be used as valuable markers of the disease in children with AD, whereas the Q551R polymorphism in the IL-4RA gene was associated with predisposition to atopic disease and could be used for administration of preventive therapy of allergic disorder in early childhood. The -703CT / GSTT1 0/0 genotype combination can prevent BA occurrence in children with AD.

### Резюме

Цель работы — установить значение полиморфизмов -703C/T гена IL-5, 551Q/R гена IL4RA, генов биотрансформации ксенобиотиков (GSTM1, GSTT1), а также комбинации изучаемых генотипов в формировании подверженности к бронхиальной астме (БА) у детей, страдающих атопическим дерматитом (АД). В исследовании использовались генотипирование по полиморфизмам -703C/T гена интерлейкина-5 (IL-5), 551Q/R гена IL4RA, глутатион S-трансфераз M1 (GSTM1) и GSTT1 в группах пациентов с АД ( $n = 72$ ; средний возраст  $9,4 \pm 0,28$  года), больных БА в сочетании с АД ( $n = 68$ ; средний возраст  $7,5 \pm 0,7$  года) и в контрольной выборке ( $n = 147$ ; средний возраст  $9,9 \pm 0,42$  года). Установлена рискованная значимость аллеля -703C гена IL-5 и комбинации генотипов -703CC / 551RR в отношении БА у детей с АД ( $OR = 1,73$  при  $p = 0,013$  и  $OR = 3,15$  при  $p = 0,015$  соответственно). Генотип 551RR гена IL4RA связан с подверженностью развитию аллергических заболеваний у детей ( $p < 0,05$ ). Комбинация генотипов -703CT / GSTT1 0/0 реже встречалась у больных БА в сравнении с контролем ( $OR = 0,15$ ;  $p = 0,049$ ). Аллель -703C гена IL-5 и комбинации генотипов -703CC / 551RR генов IL-5 и IL4RA ассоциированы с развитием БА у больных АД, а генотип 551RR гена IL4RA — с подверженностью аллергической патологии в детском возрасте, что может иметь значение для обоснованного назначения мероприятий первичной профилактики. Сочетание генотипов -703CT / GSTT1 0/0 имеет протективное значение в развитии БА.

Проблема бронхиальной астмы (БА) существенно отражается на экономике государства и ресурсах здравоохранения, достигая мирового масштаба [1, 2]. В настоящее время в мире насчитывается до 155 млн пациентов, на лечение и социальное обеспечение которых ежегодно затрачивается до 15 миллиардов долларов [3]. Сложившаяся ситуация требует неотложных мероприятий по идентификации молекулярно-генетических механизмов БА и разработке высокоэффективных инновационных методов первичной профилактики заболевания в группах риска. Так, на сегодняшний день проведены сотни исследований, позволивших установить ассоциацию полиморфизма генов с различными фенотипами БА, при этом для 64 генов показана связь с клиническими проявлениями астмы как минимум в одном исследовании [4].

Важнейшими участниками воспаления при БА являются провоспалительные цитокины IL-4 и IL-5,

биологические эффекты которых связаны с регуляцией синтеза иммуноглобулина E (IgE) и поддержанием эозинофильного воспаления в респираторном тракте. В работах отечественных и зарубежных авторов имеются указания на наличие ассоциаций полиморфизма генов данных медиаторов с астмой и атопией [5–7]. В совместном исследовании НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН и Сибирского государственного медицинского университета было установлено, что аллель -703C гена IL-5 ассоциирован с формированием специфической сенсибилизации, а полиморфные варианты гена IL4RA — с гиперпродукцией IgE при БА [8, 9].

Особое значение в становлении подверженности БА отводится полиморфизму генов глутатион-S-трансфераз M1 (GSTM1) и GSTT1, ферментов второй фазы биотрансформации, облегчающих экскрецию молекул ксенобиотиков и эндогенных

медиаторов воспалительных реакций. Вариабельность данного семейства ферментов, обусловленная генным полиморфизмом, идентифицирует среди индивидов "быстрых" и "медленных" метаболизеров, что может играть определенную роль в формировании клинических фенотипов болезни [10, 11]. Показано, что "нулевые" генотипы генов GSTT1 и GSTM1 как в отдельности, так и в комбинации друг с другом являются факторами генетической предрасположенности к БА [12]. Кроме того, выявлена связь клинических особенностей течения заболевания с полиморфизмом генов GSTT1 и GSTM1, а также модифицирующая роль курения в развитии БА [13].

Цель настоящего исследования — установить значение полиморфизмов -703C/T гена IL-5, 551Q/R гена IL4RA, генов биотрансформации ксенобиотиков (GSTM1, GSTT1), а также комбинации изучаемых генотипов в формировании подверженности БА у детей, страдающих атопическим дерматитом (АД).

## Материалы и методы

Исследование имело дизайн "случай—контроль" и осуществлялось на базе областного Центра клинической иммунологии и аллергологии (Областная детская больница, г. Томск) и НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН. Протокол исследования утвержден на заседании локального этического комитета. Под наблюдением находились пациенты с АД ( $n = 72$ ; средний возраст  $9,4 \pm 0,28$  года) и больные БА в сочетании с АД ( $n = 68$ ; средний возраст  $7,5 \pm 0,7$  года). В группу больных АД вошли 39,1 % мальчиков и 60,9 % девочек, среди пациентов с сочетанной патологией это соотношение составило 56,3 и 43,7 % соответственно. В контрольную выборку были включены практически здоровые дети ( $n = 147$ ; средний возраст  $9,9 \pm 0,42$  года; 48,7 % мальчиков и 51,3 % девочек). Пациенты подвергались комплексному клиничко-функциональному обследованию.

Диагнозы АД и БА устанавливались на основании критериев, изложенных в национальных согласительных документах [2, 14].

Молекулярно-генетический анализ включал исследование полиморфизмов -703C/T гена IL-5, 551Q/R гена IL4RA, GSTM1 и GSTT1. Для генотипирования индивидов по указанным полиморфизмам использовали образцы тотальной ДНК, выделенной из цельной венозной крови по стандартной неэнзиматической методике [15]. Генотипирование осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции, используя структуру праймеров и параметры температурных циклов, описанных в литературе. Продукты рестрикции фракционировали 20–30 мин в 3%-ном агарозном геле при напряжении 120 В. Фрагменты ДНК окрашивали бромистым этидием и визуализировали в ультрафиолетовом свете с применением компьютерной видеосъемки на приборе *UV-VIS Imager-II* (США).

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи пакета программ *Statistica 6.0 for Windows*. Данные представлены в виде  $X \pm SE$ , где  $X$  — среднее арифметическое,  $SE$  — ошибка среднего. Сравнение изучаемых групп по распространенности генотипов и частоте аллелей проводили с помощью двустороннего точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Распределение генотипов по полиморфным вариантам -703C/T гена IL-5, 551Q/R гена IL4RA, GSTM1 и GSTT1 у здоровых лиц в исследованной популяции соответствовали ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга. Полученные частоты полиморфизма генов цитокинов и генов системы метаболизма, изучаемых в настоящей работе, близки к значениям таковых в других европеоидных популяциях. При

**Таблица 1**  
**Распределение генотипов и частоты аллелей в исследуемых группах по маркерам -703C/T гена IL5 и 551Q/R гена IL4RA**

Полиморфизмы	Генотипы	АД, % ( $n = 72$ )	БА + АД, % ( $n = 68$ )	Контроль, % ( $n = 147$ )
-703C/T IL5	С/С	18,1	27,9	14,3
	С/Т	38,8	36,8	38,1
	Т/Т	43,0	35,3	47,6
	$p^*$	0,716	0,046	
	-703C	0,375	0,463	0,333
	$p^{**}$	0,451	0,013	
Q551R IL4RA	Q/Q	68,1	62,7	67,6
	Q/R	15,3	23,9	28,9
	R/R	16,7	13,4	3,5
	$p^*$	0,001	0,033	
	551R	0,283	0,254	0,180
	$p^{**}$	0,155	0,104	

Примечание: \* — достигнутый уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля (двусторонний точный тест Фишера); \*\* — достигнутый уровень значимости при сравнении частоты аллелей с показателями группы контроля (двусторонний точный тест Фишера).

исследовании распространенности генотипов по маркеру -703С/Т гена IL-5 обнаружено преобладание гомозигот -703СС среди больных АД и БА в сравнении с группой контроля (табл. 1). Различия в распространенности генотипов между контрольной группой и выборкой пациентов с АД не получены. Анализ частот встречаемости аллелей в изучаемых группах позволил выявить преобладание носителей аллеля -703С среди пациентов, страдающих БА и АД, в сравнении со здоровыми лицами ( $OR = 1,73$ ;  $p = 0,013$ ). При сравнении частот аллелей у пациентов с АД и с сочетанной патологией различие не являлось статистически значимым. Частоты аллелей в выборке больных АД практически не отличались от таковых у здоровых лиц. Таким образом, носительство аллеля -703С гена IL-5 является фактором риска формирования БА, но не АД. Этот генетический фактор можно рассматривать как дополнительный биологический маркер развития БА у пациентов с аллергическим поражением кожи.

В процессе исследования установлено сцепление полиморфизма 551Q/R гена IL4RA с аллергическими заболеваниями, поскольку распределение генотипов в группах больных АД и пациентов с сочетанной патологией было схожим и достоверно отличалось от такового у детей группы контроля ( $OR = 1,61$ ;  $p < 0,05$ ), как показано в табл. 1. Среди больных аллергическими заболеваниями было относительно больше обладателей генотипа 551RR ( $p < 0,05$ ).

У представителей контрольной выборки (жителей г. Томска) частота "нулевого" генотипа для генов GSTT1 и GSTM1 составила 21,8 и 36,1 % соответственно. Распределение генотипов в группах детей с аллергическими заболеваниями и здоровых лиц не имело статистических различий (табл. 2). Однако исследование распределения частоты генотипов по полу в группе больных БА позволило выявить преобладание носителей делеции гена GSTM1 среди девочек ( $p = 0,05$ ), что позволяет рассматривать данный генный маркер как фактор подверженности БА у лиц женского пола. Для носителей делеции гена GSTM1, повлекшей за собой утрату активности соответствующего фермента, существует вероятность дисбаланса процессов детоксикации экзогенных и эндогенных веществ, что повышает риск развития заболевания.

Эта ассоциация может быть следствием множественности биологических функций GST и участия в метаболизме эндогенных медиаторов воспаления (простагландинов, лейкотриена C4), нейромедиаторов. В настоящее время ведется дискуссия по поводу взаимосвязи ферментов метаболизма с регуляторным цитокиновым звеном. Предполагается, что образование реактивных метаболитов в ходе реакций 1-й фазы биотрансформации ксенобиотиков и их дальнейшее ковалентное связывание с макромолекулами клетки могут привести к возникновению аутоантигенов, вызывающих клеточный или гуморальный иммунный ответ [13].

Следующим этапом явилась оценка ассоциации различных комбинаций изучаемых генотипов с риском развития БА у детей, страдающих АД. Было обнаружено значительное различие в частотах -703СС/551RR в группе больных с БА и АД и в контрольной выборке, что указывает на рисковую значимость данного сочетания генотипов в развитии БА у детей с АД (19,4 и 7,1 % соответственно;  $OR = 3,15$ ;  $p = 0,015$ ). Статистические различия в частоте остальных возможных комбинаций генотипов по маркерам -703С/Т гена IL-5, 551Q/R гена IL4RA в исследуемых выборках не обнаружены.

Принимая во внимание, что в ходе настоящего исследования выявлена связь аллеля -703С гена IL-5 с подверженностью БА, проводили изучение возможного взаимовлияния генов в различных комбинациях генотипов данного маркера, а также GSTT1 и GSTM1. Так, комбинация генотипов -703СТ / GSTT1 0/0 встречалась статистически значимо реже у больных БА в сравнении со здоровыми детьми ( $OR = 0,15$ ;  $p = 0,049$ ). Следует отметить, что ранее в наших исследованиях была установлена ассоциация "нулевого генотипа" GSTT1 с легким течением БА, а данный маркер позиционировался как фактор, определяющий фенотип легкой степени тяжести заболевания [16]. Вероятно, данная комбинация генотипов оказывает протективное значение в отношении развития БА.

## Заключение

Установлена ассоциация аллеля -703С полиморфизма -703С/Т гена IL-5 и сочетания генотипов -703СС /551RR с высоким риском развития БА у

Таблица 2  
Распределение генотипов генов GSTM1 и GSTT1 в исследуемых группах

Полиморфизмы	Генотипы	АД, % (n = 72)	БА + АД, % (n = 68)	Контроль, % (n = 147)
GSTM1	GSTM1 0/0	22 (30,6 %)	25 (36,8 %)	53 (36,1 %)
	GSTM1 +	50 (69,4 %)	43 (63,2 %)	94 (63,9 %)
	$p^*$	0,450	1,000	
GSTT1	GSTT1 0/0	23 (31,9 %)	15 (22,1 %)	32 (21,8 %)
	GSTT1 +	49 (68,1 %)	53 (77,9 %)	115 (78,2 %)
	$p^*$	0,135	1,000	

Примечание: \* — достигнутый уровень значимости при сравнении с показателями группы контроля (двусторонний точный тест Фишера).

больных АД. Показано, что генотип 551RR гена IL4RA связан с атопией, что указывает на его предиктивную роль в ранней диагностике аллергических заболеваний у детей, в то время как для комбинации -703СТ / GSTT1 0/0 выявлено протективное значение в отношении развития БА. В целом в рамках данной работы получена приоритетная информация о биологических (молекулярно-генетических) предикторах БА. Подобные исследования, относящиеся к предиктивной медицине, могут дополнять клиническую информацию и быть полезными для более обоснованного включения пациентов в группы риска по развитию астмы, что особенно важно при долговременных стратегиях первичной профилактики, связанных с использованием лекарственных средств [17].

Концепция своевременной и эффективной первичной профилактики астмы и аллергии в настоящее время окончательно не сформулирована. Приоритетную позицию сегодня занимает превентивная фармакотерапия. Перспективность и социально-экономическая значимость этого направления не вызывают сомнения. Однако этот метод профилактики подразумевает использование лекарственных препаратов и, следовательно, предъявляет повышенные требования к показаниям и противопоказаниям к его применению. Полученные в данном исследовании результаты демонстрируют, что более широкое внедрение молекулярно-генетических предикторов астмы и расширение службы медико-генетического консультирования детей открывают перспективы для обоснованного отбора пациентов в группы риска, вследствие чего повышается безопасность и эффективность первичной профилактики БА у детей.

## Литература

1. Чучалин А.Г. (ред.). Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. М.: Атмосфера; 2002.
2. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Диагностика, лечение и профилактика". М.; 2004.
3. Prevention of allergy and asthma. Interim report. Allergy Clin. Immunol. Int. J. 2000; 12 (6): 288–301.
4. Cookson W.O.C., Moffatt M.F. Genetics of asthma and allergic disease. Hum. Mol. Genet. 2000; 9 (16): 2359–2364.
5. Oiso N., Fukai K., Ishii M. IL-4 receptor alpha chain polymorphism Gln551Arg is associated with adult atopic dermatitis in Japan. Br. J. Dermatol. 2000; 142: 1003–1006.
6. Izuhara K., Yanagihara Y., Hamasaki N. et al. Atopy and the human IL-4 receptor alpha chain. J. Allergy Clin. Immunol. 2000; 106: 65–71.
7. Mordvinov V.A., Sanderson C.J. Regulation of IL-5 expression. Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.) 2001; 49 (5): 345–351.
8. Freidin M.B., Kobyakova O.S., Ogorodova L.M., Puzyrev V.P. Association of polymorphisms in the human IL4 and IL5 genes with atopic bronchial asthma and severity of the disease. Comp. Funct. Genom. 2003; 4: 346–350.
9. Огородова Л.М., Федорова О.С., Брагина Е.Ю., Фрейддин М.Б. Значение генетических предикторов для первичной профилактики бронхиальной астмы у детей с атопическим дерматитом. Педиатрия 2005; 6: 4–6.
10. Fryer A.A., Bianco A., Hepple M. et al. Polymorphism at the glutathione S-transferase GSTP1 locus. A new marker for bronchial hyperresponsiveness and asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161: 1437–1442.
11. Tamer L., Calikoglu M., Ates N.A. et al. Glutathione S-transferase gene polymorphisms (GSTT1, GSTM1, GSTP1) as increased risk factors for asthma. Respirology 2004; 9 (4): 493–498.
12. Иващенко Т.Э., Сиделева О.Г., Петрова М.А. и др. Генетические факторы предрасположенности к бронхиальной астме. Генетика 2001; 37 (1): 107–111.
13. Вавилин В.А., Макарова С.И., Ляхович В.В. и др. Ассоциация полиморфных ферментов биотрансформации ксенобиотиков с предрасположенностью к бронхиальной астме у детей с наследственной отягощенностью и без таковой. Генетика 2002; 38 (4): 539–545.
14. Атопический дерматит у детей: диагностика, лечение и профилактика: науч.-практ. программа. М.: Союз педиатров России, международный фонд охраны здоровья матери и ребенка; 2000.
15. Lahiri D.K., Bye S., Nunberg J.I. et al. A non-enzymatic extraction method gives higher yields of genomic DNA from whole-blood samples than do nine other methods used. J. Biochem. Biophys. Methods 1992; 25 (4): 193–205.
16. Брагина Е.Ю., Фрейддин М.Б., Тен И.А., Огородова Л.М. Полиморфизм генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков GSTT1, GSTM1, CYP2E1 и CYP2C19 у больных бронхиальной астмой. Бюл. СО РАМН 2005; 3 (117): 128–132.
17. ETAC. Early Treatment of the Atopic Child. The complete results. Brussel: The UCB Institute of Allergy; 2001.

Поступила 05.04.07

© Коллектив авторов, 2007

УДК 616.248-053.2-06:616.5-002-056.3

*В.В.Мещеряков, Е.Ю.Маренко, А.Г.Маренко*

## Уровень знаний педиатров и качество диагностики бронхиальной астмы у детей в условиях поликлиники

Кафедра педиатрии медицинского факультета Сургутского государственного университета, г. Сургут

*V.V.Meshcheryakov, E.Yu.Marenko, A.G.Marenko*

## Quality of pediatricians' knowledge and outpatient diagnosis of childhood asthma

### Summary

This article has analyzed a relationship between quality of theoretical knowledge of pediatricians at outpatient clinics and asthma diagnosis. Questionnaires revealed insufficient theoretical knowledge on current therapeutic and diagnostic approaches for asthma which depended on length of time after last postgraduate education course. The late diagnosis of asthma in childhood outpatient clinics was made in 95.7 %. A mean delay in diagnosis was 4 years and the more the knowledge was worse. The late diagnosis of asthma was proven to be related to more severe course of the disease and wider sensitization spectrum. The more informative and available in primary care predictors of asthma onset were defined. A diagnostic table has been created which contains the most informative criteria of asthma and allows a quantitative prognosis of the disease in children with recurrent respiratory syndrome.

### Резюме

В работе исследована связь уровня теоретических знаний педиатров поликлиник в области современных лечебно-диагностических подходов при бронхиальной астме (БА) с качеством диагностики этого заболевания и его клиническими особенностями. Методом анкетирования установлен недостаточный уровень теоретических знаний участковых педиатров по современным подходам к диагностике и лечению данного заболевания. Доказано, что он зависит от срока после последней учебы на факультете последипломного образования. Поздняя диагностика БА в условиях детской поликлиники отмечена в 95,7 % случаев. "Запаздывание" установления диагноза в среднем составило 4 года и оказалось тем больше, чем ниже был уровень теоретических знаний. Доказано, что поздняя диагностика БА сопряжена с утяжелением заболевания и увеличением спектра сенсibilизации. Среди известных предикторов БА из числа простых и доступных для первичного звена здравоохранения выделены наиболее информативные в дебюте заболевания. Разработана диагностическая таблица, позволяющая на основе совокупности наиболее информативных критериев БА количественно прогнозировать заболевание в группе детей с рецидивирующим респираторным синдромом.

Существенным недостатком в оказании медицинской помощи больным бронхиальной астмой (БА) является поздняя диагностика этого заболевания как у взрослых, так и у детей в условиях первичного звена здравоохранения [1, 2]. По данным многоцентрового российского ретроспективного исследования, диагноз БА у детей впервые чаще всего устанавливается врачами стационаров или узкими специалистами (пульмонологом или аллергологом) и лишь в 16 % случаев — участковыми педиатрами [2]. Своевременность постановки диагноза БА в первую очередь связана с уровнем теоретической подготовки врача в области современных лечебно-диагностических подходов при этом заболевании. Знание ведущих клинических симптомов и анамнестических признаков позволяет выделить в группе детей с рецидивирующими респираторными симптомами пациентов с БА и направить их для уточнения диагноза к врачам-специалистам (пульмонологу и аллергологу). Поэтому исследование качества оказания медицинской помощи детям с БА в первичном звене здравоохранения должно проводиться в тесной взаимосвязи с оценкой уровня теоретической подготовки участковых педиатров.

Цель работы — исследовать уровень теоретической подготовки педиатров поликлиник в сфере современных лечебно-диагностических подходов к БА и его связь с качеством диагностики заболевания в условиях первичного звена здравоохранения.

### Материалы и методы

Уровень теоретических знаний оценивался методом анкетного опроса, в котором приняли участие 95 участковых педиатров городов Сургута, Югорска, Белоярского и Советского Ханты-Мансийского автономного округа Югра в 2004–2005 гг. Была разработана анкета, включавшая вопросы по современным лечебно-диагностическим подходам к БА у детей [3] с учетом классических требований для составления анкет [4]. Она состояла из блоков следующих вопросов: семиотика заболеваний органов дыхания, знание ведущих синдромов в пульмонологии, знание признаков бронхообструктивного синдрома (БОС), диагностические критерии БА с акцентом на ранний возраст, знания по существующим подходам к лечению БА. Использовалась балльная оценка теоретических знаний в каждом конкретном случае.

Их уровень определялся как выраженное в процентах отношение числа указанных респондентом правильных ответов к общему числу правильных ответов (как по каждому блоку вопросов, так и по анкете в целом). Анкетирование участковых педиатров предполагало решение следующих задач:

- установить общий уровень теоретической подготовки по данной проблеме и выявить в структуре общих знаний по вопросам БА разделы с наиболее низким качеством знаний;
- определить наиболее значимые объективные факторы, влияющие на уровень теоретических знаний участковых педиатров: стаж работы, врачебная категория, срок после последнего усовершенствования (учебы);
- исследовать влияние уровня знаний на качество диагностики и особенности клинического течения БА.

В целях анализа выполнена экспертиза первичной документации всех случаев этого заболевания у детей г. Югорска, анкетирование родителей и сбор у них анамнеза (92 случая). Это позволило установить возраст ребенка в дебюте БА, срок "запаздывания" диагноза (разница во времени между возрастом ребенка в дебюте БА и сроком фактического установления диагноза) и выявить типичные дефекты диагностики заболевания в условиях педиатрического участка с балльной оценкой качества диагностики в каждом конкретном случае. Верификация диагноза осуществлена с учетом современных подходов к диагностике данного заболевания [3, 5]. При этом проведено аллергологическое обследование всех пациентов (общий и специфические IgE, кожное тестирование) и дополнительное изучение функции внешнего дыхания (ФВД) детей старше 5 лет.

Статистическая обработка результатов проведена посредством методов Вилкоксона–Манна–Уитни, корреляционно-регрессионного анализа, углового преобразования по Фишеру. Для исследования диагностической значимости симптомов БА в ее дебюте в целях ранней диагностики заболевания определялись показатели чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов и проводилась последовательная диагностическая процедура [6, 7].

## Результаты и обсуждение

Уровень теоретических знаний участковых педиатров по изучаемому вопросу составил 44,5 %. Наши данные совпадают с результатами аналогичных исследований в других регионах, доказывающими недостаточную теоретическую подготовку педиатров поликлиник по современным лечебно-диагностическим подходам к БА [8]. Худшие знания педиатры показали в вопросах профилактики заболеваний органов дыхания, современных методов лечения БА и ее диагностики в раннем возрасте. При этом установлены статистически значимые различия в каче-

стве знаний специалистов с отсутствием и наличием врачебной категории (22,4 и 54,1 % соответственно;  $p < 0,05$ ). Связь между уровнем знаний и врачебным стажем была недостоверной ( $r = 0,34$ ;  $p > 0,05$ ). Кроме того, установлена сильная обратная связь уровня теоретических знаний с временем после последней плановой учебы на факультете последипломного образования ( $r = -0,81$ ;  $p < 0,05$ ). Снижение уровня знаний с течением времени после последнего усовершенствования происходило так, что уже на 2-м году после последней плановой учебы уровень знаний был достоверно более низким, чем на 1-м году (61,2 и 52,6 % соответственно;  $p < 0,05$ ). Это свидетельствовало о необходимости активизации текущей учебы педиатров по вопросам диагностики и лечения БА между плановыми (1 раз в 5 лет) циклами на факультетах последипломного образования. При этом зависимость уровня знаний педиатров в ранней диагностике БА от срока после последней плановой учебы не установлена ( $r = 0,07$ ;  $p > 0,05$ ). Не исключается, что в сочетании с низким уровнем знаний по данному блоку вопросов даже на 1-м году после учебы этот факт свидетельствовал о недостаточном освещении соответствующего раздела на курсах повышения квалификации. Действительно, именно в раннем возрасте сложности в постановке диагноза БА наибольшие, когда рецидивы бронхообструкции ассоциированы прежде всего с вирусной инфекцией и возникает необходимость проведения дифференциации диагноза от столь часто встречающихся в раннем возрасте острых вирусных заболеваний нижних дыхательных путей, а также врожденных и наследственных заболеваний легких [9]. В GINA пересмотра 2002 г. раздел о БА детского возраста справедливо помещен в рубрику "Случаи, особенно сложные для диагностики". Отсутствие четко обозначенных предикторов БА у детей в ее дебюте усложняет своевременную диагностику заболевания и ухудшает прогноз в связи с несвоевременно начатой базисной терапией.

Ретроспективный анализ первичной документации больных БА, результаты анкетирования их родителей и повторного сбора анамнеза позволили выявить возраст ребенка в дебюте заболевания и сравнить его с возрастом пациента в момент его фактического установления. Своевременной считали диагностику БА в течение 6 мес. с появления достоверных ее критериев. При таком подходе поздняя диагностика заболевания отмечена у 89 из 92 больных (95,7 %). Срок "запаздывания" диагноза варьировал от 6 мес. до 11 лет и составил в среднем (по величине медианы) 4 года. В большинстве случаев БА дебютировала в возрасте до 4 лет, а фактическая постановка диагноза у основной массы пациентов приходилась на более старший возраст. При этом, чем выше, по данным анкетирования, уровень теоретических знаний участкового педиатра в целом и по блоку вопросов о ранней диагностике заболевания в частности, тем меньше средний срок "запаздывания"

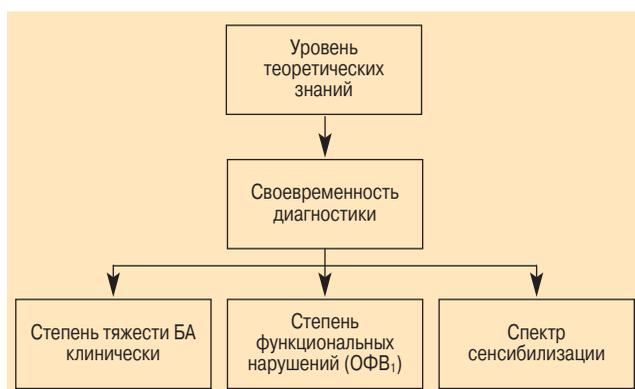


Рисунок. Влияние уровня теоретических знаний на своевременность диагностики БА и клиничко-параклинические ее особенности

диагноза у детей с БА на его участке ( $r = -0,71$ ;  $p < 0,05$ ). Нами установлено, что срок "запаздывания" диагноза коррелирует с тяжестью болезни на момент официального установления диагноза ( $r = 0,27$ ;  $p < 0,05$ ), со спектром сенсibilизации по числу ее видов — бытовой, пылевой, пищевой, грибковой ( $r = 0,25$ ;  $p < 0,05$ ), с показателем объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) при установлении диагноза ( $r = -0,76$ ;  $p < 0,001$ ). Все это демонстрирует неблагоприятные последствия поздней диагностики БА. Очевидна роль недостаточной теоретической подготовки педиатров как "пускового звена" в прогрессирующем течении заболевания (недостаточная теоретическая подготовка — отсутствие настороженности в отношении БА у детей с рецидивирующим респираторным синдромом — поздняя диагностика БА и нерациональная терапия — утяжеление заболевания и расширение спектра сенсibilизации), как показано на рисунке.

Поздняя диагностика БА напрямую связана с нерациональной терапией заболевания. Структура диагнозов у детей, имевших достоверные критерии БА до ее официального установления, была представлена в основном острыми и рецидивирующими заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей инфекционной этиологии (острый и рецидивирующий обструктивный бронхит, трахеобронхит, ларинготрахеит, ОРВИ с БОС, спастический бронхит). Это не могло не сказаться негативно на течении основного заболевания, поскольку неправильно установленный диагноз означал неадекватно проводимую терапию. До официального диагноза БА дети получали от 2 до 30 курсов антибактериальной терапии (в среднем 14 курсов на одного ребенка). При этом в 78 % из общего числа случаев назначения антибиотиков последние применялись необоснованно, фактически — при обострении БА. Почти всем детям назначались отвары или настои трав внутрь, в 76 случаях — ингаляции с травами. Для купирования БОС по-прежнему широко использовался эуфиллин (86 детям), несколько реже — сальбутамол через спейсер или небулайзер (в 72 случаях). Неоправданный прием антибиотиков, отхаркивающих трав и других препаратов способствует дальнейшей сенсibilизации и утяжеляет течение БА.

Сопоставление данных из амбулаторных карт детей, больных БА, с результатами анкетирования их родителей и ретроспективного анамнеза позволило выявить наиболее характерные дефекты диагностики, служившие причиной позднего установления диагноза. Из табл. 1 следует, что в большей степени недоучитываются такие данные анамнеза, как неблагоприятная наследственность по атопии и

Таблица 1  
Сравнительный анализ учета патогномоничных для БА симптомов в дебюте заболевания по данным экспертизы амбулаторных карт, ретроспективного анамнеза и анкетирования родителей больных детей

Признак	Наличие признака установлено экспертизой (удельный вес детей с наличием признака от общего числа детей с БА, %)	Признак указан в амбулаторной карте	
		Удельный вес от числа всех детей с БА, %	Удельный вес от числа детей с БА с наличием этого признака, %
<b>Аллергологический анамнез</b>			
Неблагоприятная наследственность по атопии и / или БА	80,4	15,2	18,9
Атопический дерматит	77,2	70,6	91,2
Крапивница или отек Квинке в анамнезе	27,1	21,7	80,0
Риноконъюнктивальный синдром	60,9	32,6	53,6
Пищевая зависимость кожной аллергии	70,7	60,9	86,1
Неблагоприятное аллергоокружение	97,9	2,10	2,20
<b>Клинические особенности респираторных симптомов (приступы кашля или "свистящее" дыхание) в дебюте БА</b>			
Без лихорадки:	81,5	75,0	92,0
в ночное время;	66,3	57,6	86,9
при контакте с животными;	41,3	25,0	60,5
пыльцевая зависимость	39,1	29,3	75,0
Связь с физической нагрузкой	60,9	37,0	60,7
Метеозависимость	25,0	0,00	0,00
При смене температуры воздуха	37,0	1,10	2,90
Связь со срыгиванием	7,60	0,00	0,00

**Таблица 2**  
**Операционная характеристика предикторов дебюта БА**

Признак	Se	Sp	Pvp	Pvn
Неблагоприятная наследственность по атопии и / или БА	80,43	72,22	74,74	78,31
Связь респираторных симптомов с действием неспецифических факторов (физическая нагрузка, смена температуры, метеозависимость)	97,82	71,11	77,58	96,9
Связь респираторных симптомов с действием аллергенов	68,47	98,88	98,43	75,42
Атопический диатез, дерматит или ЭКД на 1-м году жизни	76,08	57,77	64,81	70,27
Сохранение кожных проявлений дерматита после 1-го года жизни	66,3	81,11	78,2	70,19
Эозинофилия крови	65,21	77,77	75	68,62
Хороший эффект от бронхолитиков	85,86	100	100	87,61

Примечание: Se — чувствительность, Sp — специфичность, Pvp — прогностичность положительного результата, Pvn — прогностичность отрицательного результата.

БА, особенности аллергоокружения и признаки гиперреактивности бронхиального дерева. Что касается явных внелегочных клинических проявлений атопии, то при более высокой степени выявления ее участковыми врачами зачастую не прослеживается попытка педиатра связать рецидивирующий респираторный синдром с указанными симптомами. По данным экспертизы первичной документации установлена прямая достоверная связь между уровнем знаний педиатров и качеством диагностики БА (балльная оценка) ( $r = 0,64$ ;  $p < 0,05$ ).

Сложность диагностики БА в ее дебюте ввиду отсутствия четких предикторов в этом периоде и схожести клинических симптомов с другими рецидивирующими и хроническими бронхолегочными заболеваниями побудили использовать математические методы прогнозирования БА в группе детей с рецидивирующим респираторным синдромом (БОС и / или приступообразный хронический кашель) с выделением наиболее информативных предикторов БА. Для этого проведено сравнительное исследование диагностической значимости 91 симптома и различных их сочетаний из числа наиболее простых и доступных

для первичного звена здравоохранения известных клинических признаков БА по показателям чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результата.

Наиболее информативными для ранней диагностики БА в этой группе детей оказались симптомы, характеризующие наличие атопии (наследственность или ее явные проявления), и признаки вторичной гиперреактивности трахеобронхиального дерева (табл. 2). Это отражает существующее мнение о формировании БА под влиянием повторных инфекционных заболеваний дыхательных путей вирусной этиологии с развитием бронхиальной гиперреактивности у детей с аллергической предрасположенностью организма [10]. Именно данные симптомы в большей степени игнорируются участковыми педиатрами (табл. 1). В то же время широко используемый в дифференциальной диагностике БА с другими заболеваниями респираторной системы показатель общего IgE не имел, по нашим данным, достаточно высокой чувствительности и специфичности, поскольку повышение его уровня часто встречалось у детей контрольной группы. Эозинофилия в общем

**Таблица 3**  
**Балльная оценка вероятности БА у ребенка с рецидивами БОС**

Признак	Баллы
<b>Наследственность по атопии и \ или БА:</b>	
отягощена;	+5
не отягощена	-6
<b>Причинная зависимость кашля и \ или БОС:</b>	
в связи с ОРВИ (лихорадка, интоксикация и катаральные явления);	0
не только в связи с ОРВИ (при нормальной температуре);	+5
четкая связь при контакте с потенциальным аллергеном (животные, пыльца, пища);	+13
связь с переменной температуры и / или физической нагрузкой и / или метеозависимость	+5
<b>Сочетание БОС с проявлениями дерматита:</b>	
кожных проявлений никогда не было;	-6
спорадические кожные аллергические реакции или атопический диатез (ЭКД) на 1-м году;	+1
стойкие проявления дерматита после 1-го года	+5
<b>Эозинофилия в анализе крови после или на фоне БОС:</b>	
нет;	-4
есть	+5

Примечание: менее -10 баллов — БА менее всего вероятна; от -10 до +10 баллов — прогноз неопределенный, необходимы дальнейшее наблюдений и повторная оценка с учетом динамики симптомов; +10 и более баллов — БА наиболее вероятна.

анализе крови на фоне или после стихания БОС при этом оказалась более информативным симптомом. Этот тест доступен для любого лечебно-профилактического учреждения первичного звена здравоохранения. Методом последовательной диагностической процедуры разработана таблица учета выявленных наиболее информативных признаков в их совокупности для прогнозирования БА (табл. 3).

В практике при рецидивирующем респираторном синдроме наиболее важно при сборе анамнеза обратить особое внимание на наследственность по атопии, возможность ее реализации (кожные реакции в прошлом, стойкие проявления дерматита) и признаки гиперреактивности бронхов (респираторные симптомы при физической нагрузке, смене погоды, смене температуры). Очень информативным будет указание на прямую связь БОС с контактом с конкретным неинфекционным фактором (пыльца, пищевые продукты, животные). Это имеет практически 100%-ную специфичность для БА. Однако при экспертизе амбулаторных карт детей с БА большинство участковых педиатров не обращают внимания на такие простые и информативные анамнестические симптомы. Важно также проследить эффект применения бронхолитика — эта информация также высоко достоверна. Применение разработанного подхода с использованием прогностической таблицы в детской поликлинике г. Югорска позволило среди 185 детей с рецидивирующим респираторным синдромом (приступообразный кашель и / или рецидивы БОС) выделить 62 ребенка с вероятным диагнозом БА, который после углубленного обследования был подтвержден у 49 детей.

## Выводы

1. Уровень теоретической подготовки участковых педиатров по современным лечебно-диагностическим подходам к БА напрямую влияет на качество диагностики заболевания и в итоге — на своевременность постановки диагноза.
2. Поздняя диагностика БА у детей сопряжена с нарастающим тяжестью заболевания и расширением спектра сенсibilизации.
3. Для оптимизации своевременной диагностики БА в первичном звене здравоохранения следует в первую очередь повышать теоретический уровень знаний участковых педиатров как за счет совершенствования программ последипломного обра-

зования по вопросам ранней и дифференциальной диагностики заболевания, так и за счет создания системы текущей регулярной учебы между плановыми циклами усовершенствования.

4. Для своевременной диагностики БА у детей в условиях участковой педиатрической службы необходимо учитывать выделенные из числа общеизвестных наиболее информативные и простые симптомы — предикторы дебюта БА. Использование разработанной таблицы позволяет прогнозировать его среди детей с рецидивирующим респираторным синдромом и своевременно направить ребенка на углубленное обследование для уточнения диагноза.

## Литература

1. Голевцова З.Ш., Багишева Н.В., Овсянников Н.В. Диагностическая ценность и информативность клинических и фенотипических признаков в ранней диагностике бронхиальной астмы. Пульмонология 2005; 1: 48–52.
2. Чучалин А.Г., Смоленов И.В., Огородова Л.М. и др. Фармакоэпидемиология детской астмы: результаты многоцентрового Российского ретроспективного исследования. Пульмонология 2001; прил.: 1–34.
3. Научно-практическая программа "Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение и профилактика". М.: Союз педиатров России и Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка; 2004.
4. Соколов Д.К., Гедымин М.Ю. Сравнительная характеристика современных методов анкетирования. Гиг. и сан. 1990; 11: 60–63.
5. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика". 2-е изд. М.: Российское респираторное общество и Союз педиатров России; 2006.
6. Власов В.В. Эффективность диагностических исследований. М.: Медицина; 1988.
7. Гублер Е.В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии. Л.: Медицина; 1990.
8. Блинова А.С., Почивалов А.В. Диагностика бронхиальной астмы в условиях поликлиники. В кн.: Сборник трудов 13-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 2003. 16
9. Богданова А.В. Дифференциальная диагностика бронхиальной астмы у детей. Педиатрия 1998; 1: 66–70.
10. Хаитов М.Р., Алексеев Л.П., Трофимов Д.Ю. и др. Изучение роли респираторных вирусов в этиологии и патогенезе бронхиальной астмы. Иммунология 2003; 2: 96–99.

Поступила 07.02.07  
© Коллектив авторов, 2007  
УДК 616.248-053.2-07-039.57

## Иммунологические и метаболические особенности детей с частыми заболеваниями органов дыхания и оценка эффективности дифференцированного комплексного оздоровления с включением селексена с аскорбиновой кислотой

ФГУ "Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава";  
ГОУ ВПО "Ярославская государственная медицинская академия"

*Yu.L.Mizernitsky, I.M.Melnikova, N.L.Dorovskaya, V.I.Marushkov*

## Immune and metabolic characteristics of children with recurrent respiratory diseases and efficacy of complex differentiated improving using seleksen and ascorbic acid

### Summary

This comparative clinical and immunological trial investigated clinical efficacy of Seleksen combined with ascorbic acid as a part of complex rehabilitation of children with recurrent respiratory diseases in sanatorium pre-school child care settings. We assessed serum levels of IgA, IgG, IgM, IgE, and interleukin-8, leucocyte luminol-induced chemiluminescence, secretory IgA level in saliva, erythrocyte glutathione peroxidase activity, serum superoxide dismutase activity, serum concentrations of malone dialdehyde and diene conjugates. The follow-up period was 12 months. The complex rehabilitation with Seleksen and ascorbic acid led to clear improvement in clinical, immunological, and metabolic parameters. It allows significant reduction in rate of upper and particularly lower respiratory infections in children attending pre-school child care facilities. This therapy was the most effective in children with allergic respiratory diseases and recurrent tracheobronchitis.

### Резюме

В сравнительном клинико-иммунологическом исследовании изучена клиническая эффективность селексена с аскорбиновой кислотой в комплексном восстановительном лечении детей с частыми заболеваниями органов дыхания в условиях санаторных групп детского сада. Одновременно исследовались уровни сывороточных иммуноглобулинов А, G, М, E, IL-8, показатели люминолзависимой хемилюминесценции лейкоцитов, уровень секреторного иммуноглобулина А в слюне, активность глутатионпероксидазы в эритроцитах крови, супероксиддисмутазы в сыворотке крови, уровни малонового диальдегида, диеновых конъюгатов в сыворотке крови. Дети наблюдались в катамнезе в течение 12 мес. Показано, что комплексное лечение селексеном с аскорбиновой кислотой сопровождается отчетливой положительной динамикой клинических, иммунологических и метаболических показателей. Включение в комплекс восстановительного лечения селексена с аскорбиновой кислотой высоко эффективно и позволяет существенно снизить частоту последующих респираторных заболеваний верхних и особенно нижних дыхательных путей у организованных детей дошкольного возраста. Наиболее значительная эффективность селексена с аскорбиновой кислотой отмечена у детей с аллергическими заболеваниями респираторного тракта и повторными трахеобронхитами.

Проблема частых заболеваний органов дыхания у детей имеет важное медико-социальное значение. Это обусловлено высокой распространенностью данной патологии в дошкольном возрасте, существенным риском формирования хронической респираторной патологии, необходимостью выбора одновременно эффективных и доступных методов оздоровления [1, 2]. Под маской "часто болеющего ребенка" могут скрываться различные нозологии (аллергические заболевания респираторного тракта, хронические заболевания ЛОР-органов, иммунодефициты, пороки развития, наследственные заболевания органов дыхания, гастроэзофагальная рефлюксная болезнь и др.), что требует дифференцированных подходов к реабилитации.

В патогенезе частых заболеваний респираторного тракта ведущее значение принадлежит задержке созревания иммунной системы, различным дефектам ее функционального состояния [3–11]. Исследования последних лет показали, что патогенетическим звеном многих заболеваний, в том числе органов дыхания, является "оксидантный стресс", сопровождающийся избыточной продукцией активных форм кислорода [12–15]. В процессе воспаления иммунокомпетентные клетки активно генерируют свободные радикалы, оказывающие выраженное бактерицидное действие. Наряду с этим при метаболических нарушениях происходят необратимые повреждения клеточных структур, а основной мишенью являются фосфолипиды мембран [14]. Активация фагоцитов

представляет собой "автокаталитический" процесс, способный привести к образованию "порочного круга" в очагах воспаления.

В нормальных условиях система перекисного окисления липидов — антиоксидантной защиты (ПОЛ—АОЗ) находится в равновесии, нарушающемся при воспалительном процессе. Однако состояние и динамика этих систем у детей с частыми респираторными заболеваниями практически не изучены. Вероятно, что наиболее ранней реакцией на внедрение инфекционных агентов у данной группы является активация ПОЛ, регистрируемая в виде повышения уровня диеновых конъюгат, малонового диальдегида, активности щелочной фосфатазы, сукцинатдегидрогеназы, глюкозофосфатдегидрогеназы и лактатдегидрогеназы [16, 17]. По данным литературы, у часто болеющих детей вне зависимости от локализации воспаления в респираторном тракте отмечается нарушение резервных возможностей АОЗ, выражающееся в снижении уровня супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы в результате усиленного их потребления [18, 19].

При окислительном стрессе происходит усиление выработки иммунокомпетентными клетками цитокинов, в том числе IL-8, что способствует развитию воспалительного процесса в респираторном тракте при хронических и аллергических болезнях легких. Отмечена прямая корреляция между уровнем IL-8, миелопероксидазы и степенью воспаления дыхательных путей при хроническом бронхите, бронхиальной астме (БА), бронхоэктазах [20]. Имеются сведения об отрицательной корреляции между уровнем ПОЛ и функцией легких у больных БА [21]. В связи с этим представляется перспективным включение в комплекс реабилитации детей с частыми заболеваниями органов дыхания средств, направленных на коррекцию иммунных и метаболических нарушений. В этом отношении весьма привлекателен селен (Se) как один из 19 эссенциальных для человека элементов, являющийся составной частью глутатионпероксидазы. В первую очередь, роль Se определяется постепенным и длительным антиоксидантным и иммуномодулирующим действием [22–24]. Доказано, что Se в малых дозах способен проявлять противоаллергический эффект, снижая действие гистамина. Кроме того, по данным современных исследований для значительного числа регионов России (Иркутская, Ленинградская, Новгородская, Псковская, Читинская, Ярославская области, Карелия, Бурятия, Красноярский и Хабаровский край) обеспеченность Se ниже оптимальной, что способствует снижению резистентности к неблагоприятным воздействиям различного генеза, прогрессированию респираторной патологии, в том числе БА [24, 25].

В настоящее время имеется ряд препаратов, содержащих органические формы Se, однако они либо включают селенит натрия, либо получены с использованием дрожжей, обладающих потенциальной сенсibiliзирующей активностью и неоптимальными

органолептическими свойствами. Особого внимания в оздоровлении детей с частыми респираторными заболеваниями заслуживает селексен с аскорбиновой кислотой, обладающий выраженной антиоксидантной активностью. В состав препарата входит селенсодержащее органическое вещество селексен (50 мкг по Se) и аскорбиновая кислота (50 мг).

Цель исследования — сравнительная оценка клинико-иммунологической и метаболической эффективности базисной и комплексной (с включением селексена с аскорбиновой кислотой) реабилитации детей в условиях санаторных групп детского сада.

## Материалы и методы

Обследовано 117 детей в возрасте от 2 до 7 лет с частыми (более 4 раз в год) заболеваниями органов дыхания в условиях детских садов. Все пациенты были распределены на 3 группы: группа А — с частыми инфекциями верхних дыхательных путей (ВДП); группа В — с частыми инфекциями нижних дыхательных путей (НДП); группа С — с аллергическими заболеваниями респираторного тракта (АЗРТ), такими как аллергический ринит, (ларинго)трахеит, бронхит, БА легкой степени тяжести (интермиттирующее и персистирующее течение). Все дети наблюдались в катмнезе в течение 12 мес. Исследование проводилось по единому плану, включающему общеклинические методы (анализ данных анамнеза: дебют клинических проявлений, частота, длительность, характер заболеваний и т. д.; осмотр; консультации специалистов: оториноларинголога, пульмонолога, аллерголога, фтизиатра и др.); иммунологическое обследование (определение уровня сывороточных иммуноглобулинов (Ig) А, G, M, E, IL-8, секреторного IgA (sIgA) слюны, показателей спонтанной и стимулированной *Staphylococcus epidermidis* люминолзависимой хемилюминесценции лейкоцитов — сп.ХЛ и ст.ХЛ). Для суждения об интенсивности процессов перекисного окисления липидов проводилось определение в сыворотке крови уровня малонового диальдегида (по *В.Б.Гаврилову и соавт.*), диеновых конъюгат. Для оценки антиоксидантной защиты выявлялись активность глутатионпероксидазы в эритроцитах крови и активность супероксиддисмутазы в сыворотке крови в тесте торможения спонтанного восстановления нитросинего тетразолия по методу *M.Nishikimi et al.* (1972) в модификации *Г.И.Клебанова и соавт.*

Изначально все обследованные пациенты были распределены по трем клинически сходным подгруппам (табл. 1):

- 1-я (контрольная) подгруппа: 35 детей получали общепринятое (базисное) оздоровительное лечение, включающее диетотерапию, режим, лечебную физкультуру, поливитамины и т. д.
- 2-я (контрольная) подгруппа: 42 ребенка получали базисное комплексное лечение, включавшее также арбидол по 1 таблетке (50 мг) 2 раза в нед. в течение 1 мес.

Таблица 1

Распределение часто болеющих детей по подгруппам в зависимости от метода восстановительного лечения

	Дети с частыми инфекциями ВДП	Дети с частыми инфекциями НДП	Дети с АЗРТ
1-я (контрольная) подгруппа детей, получавших базисный курс оздоровительного лечения	11	14	10
2-я (контрольная) подгруппа детей, получавших в комплексе реабилитации арбидол	13	14	15
3-я (основная) подгруппа детей, получавших в комплексе реабилитации арбидол + селексен с аскорбиновой кислотой	15	13	12
Итого	39	41	37

- 3-я (основная) подгруппа: 40 детей наряду с базисной реабилитацией, включавшей арбидол, получали дополнительно курс селексена с аскорбиновой кислотой по 1/2 таблетки (25 мкг по Se) ежедневно в течение 4 нед. Побочных явлений на фоне лечения не отмечено.

Было дважды проведено исследование иммунологического и метаболического статуса детей 2-й и 3-й подгрупп — перед началом оздоровительных мероприятий и в динамике через 1,5 мес. с начала лечения. Катмнез выполнен через 6 и 12 мес. Оценивалась клиническая динамика за период 6 и 12 мес. до и после лечения. При оценке эффективности учитывали количество перенесенных респираторных заболеваний, их длительность, степень тяжести, динамику патологических симптомов. Проведение данного исследования было одобрено этическим комитетом Ярославской государственной медицинской академии.

Полученные результаты обработаны с помощью пакета статистических программ *Statistica 6.0 for Windows*. Нормальность распределения проверялась с использованием критерия Шапиро–Уилка. Выявлялись средняя арифметическая ( $M$ ), средняя ошибка ( $m$ ), достоверность различий по t-критерию Стьюдента и непараметрическим критериям Вилкоксона и  $\chi^2$ .

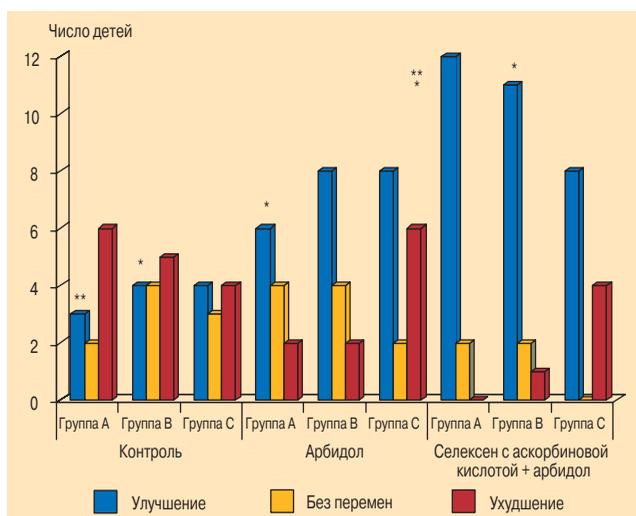


Рис. 1. Оценка эффективности комплексной реабилитации детей с частыми инфекциями респираторного тракта (в катмнезе 6 мес.) Достоверность различия по критерию  $\chi^2$  показателей эффективности по сравнению с основной группой: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ .

## Результаты и обсуждение

Анализ эффективности комплексного восстановительного лечения с включением селексена с аскорбиновой кислотой в сочетании с арбидолом показал, что данный метод позволил существенно снизить частоту последующих респираторных заболеваний верхних и особенно нижних дыхательных путей (рис. 1). Наиболее значительная эффективность селексена с аскорбиновой кислотой отмечена у детей с трахеобронхитами и аллергическими заболеваниями респираторного тракта. В катмнезе в течение 6 мес. в 3-й подгруппе В после курса реабилитации в 1,9 раза снизилось среднее количество перенесенных респираторных заболеваний, а также в 3,4 раза сократилась частота бронхитов ( $p < 0,05$ ), как показано на рис. 2. У детей 3-й подгруппы С в результате включения селексена с аскорбиновой кислотой получена положительная динамика в течение 6 и 12 мес., проявившаяся в снижении количества бронхитов, обострений аллергических заболеваний (соответственно в 6 и 10 раз) ( $p < 0,01$ ). В течение 6 мес. катмнестического наблюдения в 3-й подгруппе С существенно снизилась средняя продолжительность респираторных заболеваний ( $p < 0,05$ ).

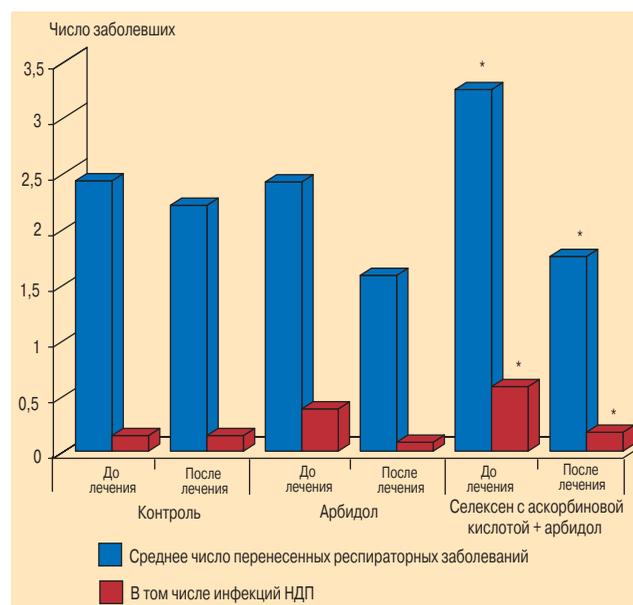


Рис. 2. Клиническая эффективность арбидола и селексена с аскорбиновой кислотой в комплексе восстановительного лечения детей с частыми инфекциями нижних дыхательных путей (в катмнезе 6 мес.) Достоверность различия показателей по критерию Стьюдента до и после лечения: \* —  $p < 0,05$ .

При оценке иммунологических и метаболических показателей в динамике комплексной реабилитации с включением арбидола и селексена с аскорбиновой кислотой в сочетании с арбидолом показано, что в подгруппах 2-й А и 3-й А увеличился уровень сывороточного IgM (соответственно с  $0,91 \pm 0,1$  до  $1,3 \pm 0,15$  г/л при  $p < 0,05$  и с  $1,02 \pm 0,1$  до  $1,28 \pm 0,15$  г/л при  $p < 0,05$ ). У пациентов 3-й подгруппы А в динамике отмечена наиболее выраженная тенденция к активизации функциональной активности нейтрофилов (по тесту сп.ХЛ) (соответственно с  $0,80 \pm 0,29$  до  $1,2 \pm 0,24$  имп/мин при  $p > 0,05$  и с  $0,69 \pm 0,21$  до  $1,29 \pm 0,35$  имп/мин при  $p > 0,05$ ).

Кроме того, в подгруппе А, получавшей селексен с аскорбиновой кислотой, произошло более существенное восстановление антиоксидантной активности, заключающееся в менее интенсивном снижении повышенной активности глутатионпероксидазы (с  $303,8 \pm 56,6$  до  $114,2 \pm 20,3$  мкмоль/1гНв/мин при  $p > 0,05$ ) и тенденции к повышению супероксиддисмутазы (с  $2,95 \pm 0,33$  до  $3,18 \pm 0,42$  SED при  $p > 0,05$ ). По окончании оздоровления в этих подгруппах достигнута нормализация процессов перекисного окисления в виде снижения уровней малонового диальдегида (соответственно с  $126,2 \pm 11,6$  до  $59,9 \pm 11,0$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ) и с  $123,14 \pm 18,6$  до  $93,8 \pm 24,1$  мкмоль/л ( $p > 0,05$ )) и диеновых конъюгат (соответственно с  $1,6 \pm 0,42$  до  $1,05 \pm 0,17$  усл. ед/мл плазмы ( $p > 0,05$ ) и с  $1,99 \pm 0,15$  до  $1,23 \pm 0,18$  усл. ед/мл плазмы ( $p > 0,05$ )).

При изучении иммунного и метаболического статуса детей группы В, получавших реабилитацию с

включением селексена с аскорбиновой кислотой, отмечена более существенная активизация кислородзависимого метаболизма нейтрофилов и гуморального звена иммунитета, заключающаяся в значительном повышении уровней сп.ХЛ (с  $0,66 \pm 0,21$  до  $1,20 \pm 0,19$  имп/мин;  $p < 0,05$ ), а также в тенденции к повышению ст. ХЛ, уровней IgA, IgG, IgM и sIgA ( $p > 0,05$ ).

В динамике оздоровления в подгруппах 2-й В и 3-й В была достигнута нормализация процессов перекисного окисления в виде снижения уровней малонового диальдегида и диеновых конъюгат на фоне восстановления антиоксидантной активности, что подтверждалось снижением активности глутатионпероксидазы ( $p < 0,05$ ) и тенденцией к повышению активности супероксиддисмутазы (соответственно с  $2,72 \pm 0,32$  до  $2,92 \pm 0,35$  SED при  $p > 0,05$  и с  $3,03 \pm 0,36$  до  $3,27 \pm 0,36$  SED при  $p > 0,05$ ).

В результате комплексного лечения с включением селексена с аскорбиновой кислотой в подгруппе 3-й С функциональная активность нейтрофилов (в тесте сп.ХЛ) увеличилась с  $0,41 \pm 0,05$  до  $1,22 \pm 0,5$  имп/мин ( $p < 0,05$ ). В подгруппах 2-й С и 3-й С в динамике снизились повышенные резервные возможности нейтрофилов в тесте ст.ХЛ (соответственно с  $1,98 \pm 0,46$  до  $1,68 \pm 0,61$  имп/мин при  $p > 0,05$  и с  $2,18 \pm 0,3$  до  $1,92 \pm 0,6$  имп/мин при  $p > 0,05$ ), что свидетельствовало о нормализации кислородзависимого метаболизма нейтрофилов. Показатели гуморального звена в данных подгруппах не изменились.

В процессе оздоровления в подгруппах 2-й С и 3-й С нормализовались процессы перекисного

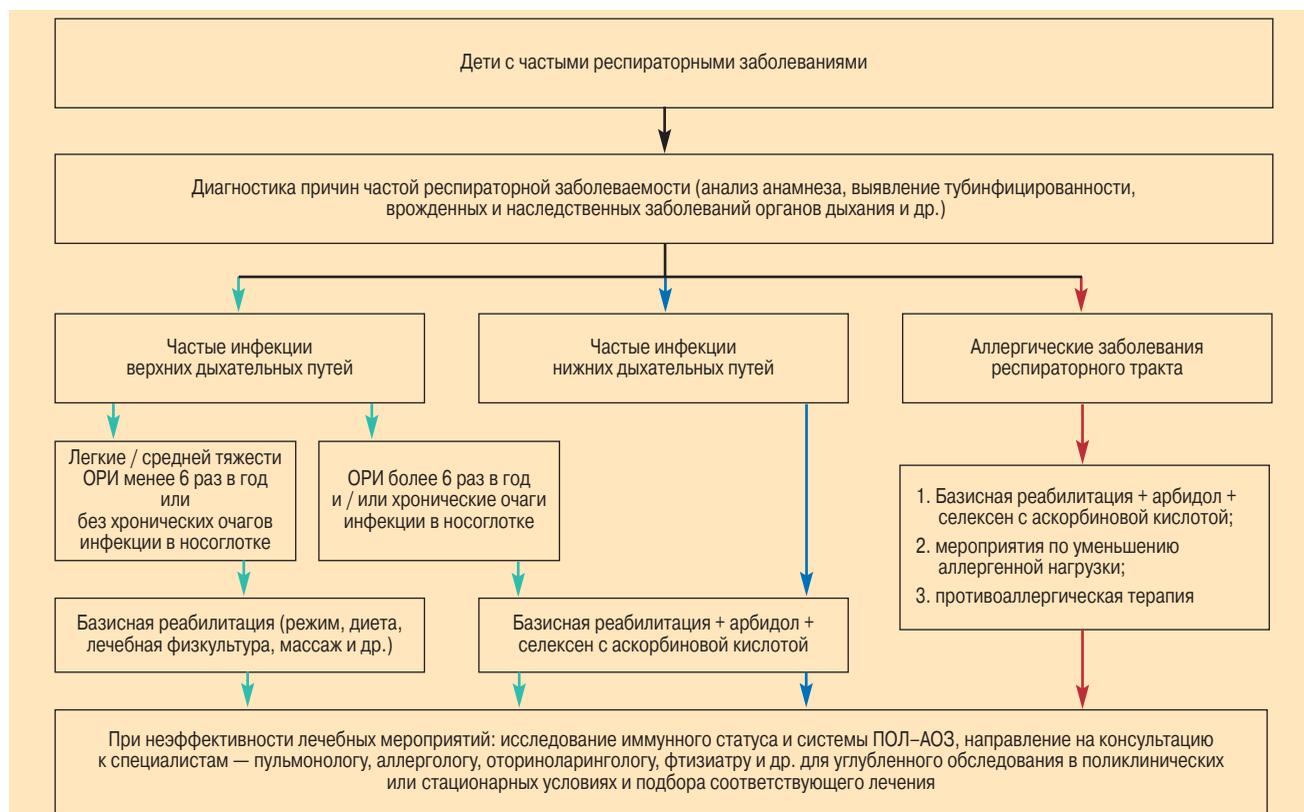


Рис. 3. Алгоритм дифференцированной комплексной реабилитации часто болеющих детей

окисления, о чем свидетельствовало снижение уровня малонового диальдегида и диеновых конъюгатов, на фоне восстановления антиоксидантной активности, заключающейся в снижении повышенной активности глутатионпероксидазы (соответственно с  $304,16 \pm 41,14$  до  $85,54 \pm 12,0$  мкмоль/1гНв/мин при  $p < 0,01$  и с  $379,57 \pm 58,6$  до  $109,7 \pm 9,39$  мкмоль/1гНв/мин при  $p < 0,01$ ). У детей, получавших селексен с аскорбиновой кислотой, после реабилитации уровень активности глутатионпероксидазы имел тенденцию к более высоким показателям, чем в подгруппе 2-й С ( $p > 0,05$ ).

Комплексное оздоровительное лечение с включением арбидола или селексена с аскорбиновой кислотой в сочетании с арбидолом снижало уровень IL-8 во всех группах и было более значимым у детей подгруппы 2-й С ( $p < 0,05$ ), что свидетельствовало о снижении активности воспалительного процесса.

В результате сравнительного анализа эффективности различных методов восстановительного лечения на основе клинико-иммунологических и метаболических данных для повышения эффективности оказания лечебно-профилактической помощи разработан алгоритм дифференцированной комплексной реабилитации часто болеющих детей (рис. 3).

## Заключение

Таким образом, наши данные определенно свидетельствуют о клинико-иммунологической и метаболической эффективности селексена с аскорбиновой кислотой в комплексе оздоровления детей с частыми заболеваниями органов дыхания. Дополнительное включение его в комплекс восстановительного лечения позволяет существенно снизить частоту последующих респираторных заболеваний верхних и особенно нижних дыхательных путей у организованных детей дошкольного возраста. Наиболее значительная эффективность селексена с аскорбиновой кислотой отмечена у детей с аллергическими заболеваниями респираторного тракта и повторными трахеобронхитами.

## Литература

- Hendley J.O. Epidemiology, pathogenesis and treatment of the common cold. *Semin. Pediatr. Infect. Dis.* 1998; 9: 50–55.
- Коровина Н.А., Заплатников А.Л. Часто и длительно болеющие дети: современные возможности иммунореабилитации: Руководство для врачей. М.; 2001.
- Стефани Д.В., Виноградова Т.В., Ружицкая Е.А. и др. Функциональная клиническая иммунология — перспективное направление современной науки. *Иммунология* 2002; 23 (3): 164–166.
- Мизерницкий Ю.Л. Иммунологические аспекты бронхолегочной патологии у детей (взгляд клинициста). В кн.: Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. М., 2003; вып. 3: 100–104.
- Forman H.J., Torres M. Reactive oxygen species and cell signaling. Respiratory burst in macrophage signaling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 4–8.

- Маркова Т.П., Чувиров Д.Г. Длительно и часто болеющие дети. *Рус. мед. журн.* 2002; 10 (3): 125–127.
- Иммуноткорректирующая терапия часто болеющих детей мегаполисов / Намазова Л.С., Ботвиньева В.В., Торшхоева Р.М. и др. М.; 2005.
- Пикуза О.И., Королева О.И., Шошина И.Г. Состояние бактерицидной системы оральных нейтрофилов и колонизационной резистентности полости рта при острых бронхитах у детей. *Рос. педиатр. журн.* 2004; 5: 17–19.
- Pilette Ch., Durham S.R., Vaerman J.P., Sibille Y. Mucosal immunity in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. A role for immunoglobulin A? *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2004; 1: 125–135.
- Akikusa J.D., Kemps A.S. Clinical correlates of response to pneumococcal immunization. *J. Paediatr. Child Hlth* 2001; 37 (4): 382.
- Большот Ю.К., Алифанова С.А., Бордий Т.А. и др. Иммунологические особенности детей с хронической и рецидивирующей патологией органов дыхания. *Вопр. совр. педиатр.* 2006; 5 (1): 68–69.
- Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободно-радикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. *Кардиология* 2000; 7: 48–61.
- Young I.S., Woodside J.V. Antioxidants in health and disease. *J. Clin. Pathol.* 2001; 54 (3): 176–186.
- Comhair S.A., Erzurum S.C. Antioxidant responses to oxidant-mediated lung diseases. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2002; 283: 246–255.
- Маянский А.Н., Пикуза О.И. Клинические аспекты фагоцитоза. Казань: Магариф; 1993.
- Лучинова В.Н., Транковская Л.В. Комплексная оценка состояния здоровья детей на фоне техногенной нагрузки. *Рос. педиатр. журн.* 2004; 1: 29–34.
- Ахметвалеева Ю.Н., Петрова Г.К., Галимова Р.М. Окислительный стресс и антиоксидантная система сыворотки крови при различных формах острого бронхита у детей. *Вопр. совр. педиатр.* 2006; 5 (1): 36.
- Kinnula V.L., Crapo J.D. Superoxide dismutases in the lung and human lung diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 1600–1619.
- Marzal L.E., Rehder J., Newburger P.E., Condino-Neto A. Superoxide release and cellular glutathione peroxidase activity in leukocytes from children with persistent asthma. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2004; 37 (11): 1607–1613.
- Barnes P.J., Chowdhury B., Kharitonov S.A. et al. Pulmonary Biomarkers in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174: 6–14.
- Boots A.W., Haenen G.R.M.M., Bast A. Oxidant metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 14–27.
- Bhaskaram P. Micronutrient malnutrition, infection, and immunity: an overview. *Nutr. Rev.* 2002; 60 (5, pt 2): 40–45.
- Arthur J.R., McKenzie R.C., Beckett G.J. Selenium in the immune system. *J. Nutr.* 2003; 133 (5, suppl. 1): 1457–1459.
- Beck M.A., Levander O.A., Handy J. Supplement: 11th International symposium on trace elements in man and animals. Selenium deficiency and viral infection. *J. Nutr.* 2003; 133: 1463–1467.
- Решетник Л.А., Парфенова Е.О. Биогеохимическое и клиническое значение селена для здоровья человека. *Микроэлементы в мед.* 2001; 2 (2): 2–8.

Поступила 29.03.07

© Коллектив авторов, 2007

УДК 616.2-053.2-07:616-008.93-085



Дата выхода рекламного материала: март 2007

## Серетид: изменяя приоритеты терапии ХОБЛ

### Инструкция по применению

В №011600/01 16.03.2006 (Москва)

В №01890/01 26.12.2004 (США)

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ФОРМА.** Длительного действия ингаляционный порошок для ингаляции 25/50 мг/доза, 25/125 мг/доза, 25/250 мг/доза, 50/100 доз. Мультидозовый ингаляционный порошок для ингаляции 25/100 мг/доза, 50/250 мг/доза, 50/500 мг/доза, 50 доз.

**СПОСОБ ПРЕПАРАТА.** Действующее вещество: салметерола эволюмер, флутиказона пропанолат.

**Фармакологическое действие:** 1,1,1-трифторэтан (ДАО), ингаляционный аэрозоль (Мультидозовый).

**МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ.** Серетид содержит салметерол и флутиказона пропанолат, которые обладают разными лекарственными действиями. Салметерол представляет собой мощное бронходилататорное средство, которое оказывает быстрый эффект.

**ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Лечение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) (включая эмфизему легких и хронический бронхит), когда у пациентов наблюдается выраженная терапия: бронходилататор и препарат из группы ингаляционных кортикостероидов (ИКС). Серетид является эффективным, удобным в применении препаратом для лечения ХОБЛ, который улучшает качество жизни и снижает частоту госпитализации в ИКС. Предпочтительное средство при одновременном применении с ингаляционными бронходилататорами (СДБА).

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗИРОВАНИЯ.** Применяйте Серетид, придерживаясь указаний для ингаляции. Для получения оптимального эффекта пройдите обучение правильной ингаляции, даже при использовании комбинированных средств. Всегда делайте вдох через рот и выдыхайте через нос. Конкретную технику следует научиться у вашего лечащего врача. Каждый вдох должен быть флутиказона пропанолат, салметерола эволюмер вдыхается только из баллона.

**РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ДОЗИРОВАНИЯ.** Длительного действия ингаляционный порошок: Барселона и далее 12 лет и старше два ингаляции 25 мг салметерола и 50 мг флутиказона пропанола 2 раза в сутки, или два ингаляции 25 мг салметерола и 125 мг флутиказона пропанола 2 раза в сутки, или два ингаляции 25 мг салметерола и 250 флутиказона пропанола 2 раза в сутки. Дети 4-11 лет и старше два ингаляции 25 мг салметерола и 50 мг флутиказона пропанола 2 раза в сутки. Длительного действия Баллон-газов (ДОБЛ) для взрослых пациентов ингаляционный порошок: Барселона и далее 12 лет и старше два ингаляции 25 мг салметерола и 50 мг флутиказона пропанола 2 раза в сутки.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Тяжелая сердечная недостаточность, возраст до 4 лет.

**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Серетид содержит салметерол и флутиказона пропанолат, поэтому следует ожидать, что он может вызвать побочные эффекты, характерные для каждого вещества. Нет данных о том, что из описанных побочных эффектов являются дополнительными побочными эффектами. Редко возникают тахикард, нервозность, головная боль, дрожь, головная боль и раздражение полости рта и глотки, периферический бронхитоз. Из-за того, что комбинация порошков ингаляционных кортикостероидов и бета-2-агонистов вызывает:

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ.** Серетид, применяемый для длительного лечения обструктивной и для купирования симптомов. Следует избегать применения Серетид в том, чтобы не вызвать кашель при приеме препарата для купирования симптомов. Не все возможные побочные эффекты при применении Серетид в форме порошка. Следует избегать приема Серетид, если вы испытываете симптомы инфекции или воспаления дыхательных путей, включая фарингит, ларингит, бронхит, пневмонию.

**ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИИ.** Беременность и кормление грудью. Как и любое лекарство, Серетид может нанести вред в том случае, если использовать только для лечения беременных женщин и кормящих матерей.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Тяжелая сердечная недостаточность, возраст до 4 лет.

**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Серетид содержит салметерол и флутиказона пропанолат, поэтому следует ожидать, что он может вызвать побочные эффекты, характерные для каждого вещества. Нет данных о том, что из описанных побочных эффектов являются дополнительными побочными эффектами. Редко возникают тахикард, нервозность, головная боль, дрожь, головная боль и раздражение полости рта и глотки, периферический бронхитоз. Из-за того, что комбинация порошков ингаляционных кортикостероидов и бета-2-агонистов вызывает:

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ.** Серетид, применяемый для длительного лечения обструктивной и для купирования симптомов. Следует избегать применения Серетид в форме порошка. Следует избегать приема Серетид, если вы испытываете симптомы инфекции или воспаления дыхательных путей, включая фарингит, ларингит, бронхит, пневмонию.

\* GSK 46th Int'l C/OT/175, February 2007

Для получения дополнительной информации обращайтесь в ЗАО "ГлассоСмитКляйн"  
по адресу: Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, дом 17, корпус 3, этаж 5,  
Бизнес-Парк "Крылатское Холмы",  
тел. (495) 777 89 00, факс: (495) 777 89 01

На правах рекламы



## **Ассоциация полиморфизма промоторной области генов NO-синтаз с развитием бронхиальной астмы**

ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава, г. Томск

*I.V.Petrova, D.V.Kozyritskaya, E.M.Kamaltynova, L.M.Ogorodova*

## **Association between polymorphism at the promotor region of NO-synthase gene and bronchial asthma development**

### **Summary**

The purpose of this work was to study NO-synthase gene polymorphic variants in term of asthma occurrence. Clinical and functional characteristics of asthma with regards to different NO-synthase gene polymorphic variants were analyzed in 250 asthmatic children aged 7 to 14 years under the 12-wk standard basic therapy for asthma. We used the typical spectrum of tests for children with asthma and molecular genetic methods. Polymorphism at the promotor region of the NO-synthase gene was found to be associated with phenotype of pathogenic features of asthma and was an important part of inherited predisposition to asthma.

### **Резюме**

Цель работы — исследование роли полиморфных вариантов генов NO-синтаз в развитии бронхиальной астмы (БА). У 250 детей 7–14 лет с БА различной степени тяжести, проводилось исследование ассоциации клинко-функциональных характеристик заболевания с различными полиморфными вариантами генов NO-синтаз на фоне 12-недельного курса стандартной базисной терапии. В работе использован общепринятый комплекс обследования детей, страдающих БА, молекулярные методы исследования, а также методы статистической обработки. Установлено, что полиморфизм промоторной области генов NO-синтаз ассоциирован с фенотипическим проявлением значимых для БА патогенетических признаков и является важной компонентой наследственной подверженности атопической БА.

В настоящее время наиболее распространенным методом изучения генетических основ бронхиальной астмы (БА) является поиск ассоциаций заболевания с полиморфизмом кандидатных генов [1, 2]. При изучении патогенеза БА представляет интерес исследование возможного участия полиморфизма тех генов-кандидатов, продукты которых принимают участие в формировании как бронхиальной гиперреактивности, так и атопического воспаления [3, 4]. В результате многочисленных исследований была продемонстрирована важная роль оксида азота (NO) в патогенезе БА. Обнаружена корреляция между уровнем выдыхаемого NO и бронхиальной гиперреактивностью [5, 6]. В ряде работ было показано, что повышение содержания NO в выдыхаемом воздухе связано с выраженностью клинических симптомов астмы [7, 8]. Описаны многие специфические иммуномодулирующие эффекты NO [4, 5, 8]. Изучение причин гиперпродукции NO при БА, исследование показателей активности синтеза NO и его роли в механизмах болезни, а также определение патогенетического значения полиморфных вариантов генов NO-синтаз и возможное их использование в диагностике астмы имеет большое значение для понимания патогенеза заболевания и для решения важных клинических проблем.

Цель исследования — изучить роль полиморфизма промоторной области генов NO-синтаз в развитии БА различной степени тяжести, а также ассоциацию полиморфных вариантов генов с кли-

ническими и функциональными характеристиками болезни.

### **Материалы и методы**

Работа выполнена на базе Областного детского центра клинической иммунологии и аллергологии Областной детской больницы (главный врач — В.А.Сальников) и центральной научно-исследовательской лаборатории ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава. Обследованы 250 детей 7–14 лет с БА различной степени тяжести. Контрольную группу составили 50 здоровых детей того же возраста. Диагноз БА устанавливался на основании характерного анамнеза, типичных клинических симптомов заболевания, обратимости бронхиальной обструкции в тесте с бронхолитиком > 15 %. Степень тяжести заболевания оценивали по критериям проекта GINA 2002 [4].

Для лечения пациентов применялись следующие фармакотерапевтические режимы: при легкой персистирующей БА — флутиказона пропионат 100 мкг/сут, сальбутамол 100 мкг по требованию; при среднетяжелой персистирующей БА — сальметерол / флутиказона пропионат 50/100 2 раза/сут, сальбутамол 100 мкг по требованию; при тяжелой персистирующей БА — сальметерол / флутиказона пропионат 50/250 2 раза/сут, сальбутамол 100 мкг по требованию.

Больных обследовали в период обострения (до лечения) и через 12 нед. с начала лечения (на стадии

ремиссии). Функцию внешнего дыхания (ФВД) — кривую "поток—объем" и показатели спирометрии — оценивали по стандартной методике на спирографе *Master Scope (Erich Jaeger GMBH, Германия)*.

Для изучения проходимости средних и мелких бронхов у всех больных проводилось измерение пиковой скорости выдоха (ПСВ) при помощи пикфлоуметра "Минирайт" стандартной модификации 2 раза в день. Уровень неспецифической бронхиальной гиперреактивности (БГР) оценивали при помощи провокационного теста с метахолином. Тест проводили дозовым методом при помощи системы APS с небулайзером, результаты выражались как концентрация метахолина, вызывающая 20%-ное падение объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) — ПК<sub>20</sub>. Оценку NO в выдыхаемом воздухе проводили по регистрации стабильных продуктов (нитритов) в конденсате выдыхаемого воздуха спектрофотометрическим методом с использованием реактива Грисса.

Выделение геномной ДНК из венозной крови выполняли методом фенол-хлороформной экстракции, выделение тотальной РНК — с использованием набора для выделения ДНК и РНК на колонках *QIAGEN RNA/DNA (QIAGEN, Германия)*. Реакцию амплификации проводили на автоматическом амплификаторе "Терцик" ("ДНК-технология", г. Москва), обратную транскрипцию полимеразной цепной реакции (РТ-ПЦР) — с использованием набора *Titan One Tube RT-PCR System (Roche Diagnostics GmbH, Германия)* согласно приложенной инструкции. Для каждой пары праймеров подбиралась соответствующая концентрация ионов Mg и программа амплификации. Все праймеры были синтезированы на автоматическом ДНК-синтезаторе ("Биосет", Новосибирск). Экспрессию мРНК оценивали количественно в сравнении с экспрессией мРНК глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназы (ГАФД). Ген этого фермента относится к постоянно экспрессирующим (*house keeping*), его экспрессия является стабильной и постоянной во всех клетках организма. Степень экспрессии мРНК выражали в процентах по отношению к экспрессии мРНК ГАФД. Электрофорез ПЦР-продуктов проводили в 2%-ном агарозном геле.

Для выявления полиморфных вариантов в изучаемых последовательностях генов NO-синтаз в промоторной области применяли анализ конформационного полиморфизма одноцепочечных фрагментов ДНК (SSCP, *single-strand conformational polymorphism*). Определение нуклеотидной последовательности фрагментов ДНК (по Сенгеру) проводили на автоматическом секвенаторе ДНК модели *ABI PRISM 3100-Avant Genetic Analyzer, Applied Biosystems*.

Нормальность распределения полученных результатов по каждой величине оценивали с помощью критерия Колмагорова—Смирнова. Для статистической обработки результатов использовали t-критерий Стьюдента, U-тест Манна—Уитни, точный критерий Фишера и Колмагорова—Смирнова. Статистически достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

В ходе клинического обследования пациентов у 78 детей установлена легкая БА (средний возраст — 10,3 года), у 82 — среднетяжелая БА (средний возраст — 9,5 года) и у 100 детей — тяжелая форма заболевания (средний возраст — 10,5 года).

Результаты данной работы свидетельствуют о безусловной связи уровня мРНК генов NO-синтаз с БА, что установлено при изучении продукции мРНК генов нейрональной (nNOS), индуцибельной (iNOS) и эндотелиальной (eNOS) NO-синтазы у больных БА и в группе здоровых доноров. У всех больных в период обострения уровень мРНК генов NO-синтаз был значительно выше ( $16,2 \pm 1,1$  %;  $112,8 \pm 2,5$  %;  $4,41 \pm 0,33$  % соответственно для nNOS, iNOS, eNOS) по сравнению с данным показателем в группе контроля ( $6,6 \pm 1,3$  %;  $19,1 \pm 2,6$  %;  $1,42 \pm 0,5$  % соответственно для nNOS, iNOS, eNOS) при  $p < 0,001$ . Более того, даже в период ремиссии значения мРНК генов NO-синтаз достоверно превышали аналогичный показатель у здоровых детей ( $9,4 \pm 2,7$  %;  $45,6 \pm 5,7$  %;  $2,63 \pm 0,11$  % соответственно для nNOS, iNOS, eNOS) против  $6,9 \pm 1,2$  %;  $17,7 \pm 2,2$  %;  $1,39 \pm 0,13$  % у здоровых;  $p < 0,05$ ), что подчеркивает значимость этого признака в качестве маркера БА.

Экспрессия генов NO-синтаз возрастала пропорционально тяжести заболевания. Так, уровень мРНК iNOS при тяжелой БА был значительно выше, чем при легкой и среднетяжелой астме ( $p < 0,001$ ), а также почти в 10 раз превышал значение исследуемого показателя в контрольной группе. Аналогично при тяжелой и среднетяжелой БА был отмечен более высокий уровень мРНК генов eNOS и nNOS ( $p < 0,001$ ), как показано на рис. 1.

После терапии ингаляционными кортикостероидами (иГКС) у многих больных обнаружена лишь тенденция к снижению экспрессии генов NO-синтаз (рис. 2). Так, у детей с тяжелой и среднетяжелой астмой уровень матричной активности iNOS значительно снизился и составил  $50,4 \pm 7,1$  % и  $46,9 \pm 4,7$  % соответственно, но не достиг значений,

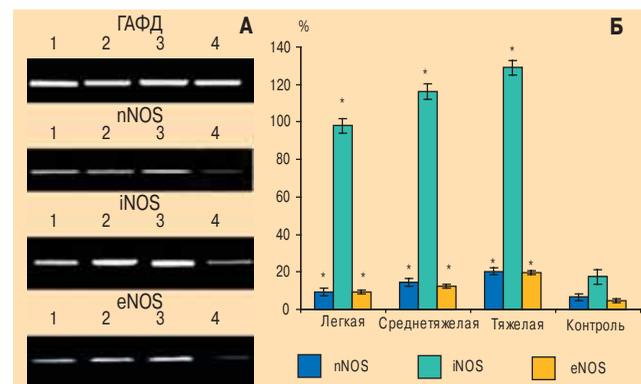


Рис. 1. Уровень мРНК генов NO-синтаз. А — результаты РТ-ПЦР: 1 — легкая БА; 2 — среднетяжелая БА; 3 — тяжелая БА; 4 — контроль. Б — уровень мРНК генов NO-синтаз у больных БА различной степени тяжести в период обострения; \* —  $p < 0,05$  по сравнению с группой контроля

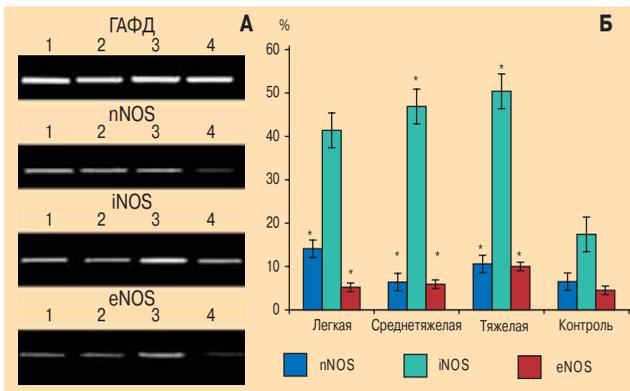


Рис. 2. Уровень мРНК генов NO-синтаз. А — результаты РТ-ПЦР: 1 — легкая БА; 2 — среднетяжелая БА; 3 — тяжелая БА; 4 — контроль. Б — уровень мРНК генов NO-синтаз у больных БА различной степени тяжести в период ремиссии; \* —  $p < 0,05$  по сравнению с группой контроля

полученных у здоровых детей ( $17,4 \pm 2,6 \%$ ;  $p < 0,001$ ). При тяжелой БА отмечалось достоверное уменьшение уровня экспрессии генов nNOS до  $10,6 \pm 1,4 \%$  ( $p < 0,001$ ) и eNOS до  $10,0 \pm 2,6 \%$  ( $p < 0,001$ ), который также не достиг контрольных значений ( $6,5 \pm 0,2$  и  $4,5 \pm 0,3 \%$  соответственно). Таким образом, результаты свидетельствуют о безусловной связи уровня мРНК генов NO-синтаз с подверженностью к БА.

Как и следовало ожидать, уровень нитритов в конденсате выдыхаемого воздуха в период обострения был также достоверно выше у всех больных по сравнению с группой контроля. При этом наиболее высокое содержание нитритов было отмечено у детей с тяжелой БА (таблица). На фоне терапии иГКС у всех больных БА уровень нитритов в выдыхаемом воздухе значительно снизился, однако достиг контрольных значений только при легкой астме (табл. 1).

Следующим этапом работы было проведение анализа конформационного полиморфизма одноцепочечной ДНК (SSCP, *single-strand conformational polymorphism*) для определения полиморфизма генов NO-синтаз и секвенирование последовательностей с целью установления точной нуклеотидной локали-

Таблица

Содержание нитритов в дыхательном конденсате больных БА различной степени тяжести до лечения,  $M \pm m$

Группы пациентов, чел.	Содержание нитритов до лечения, мкМ	Содержание нитритов после лечения, мкМ
Легкая БА, $n = 78$	$0,50 \pm 0,10$ рс = 0,001 рт < 0,001 рк = 0,001	$0,35 \pm 0,01$ рс = 0,08 рт < 0,001 рк = 0,06
Среднетяжелая БА, $n = 82$	$0,69 \pm 0,20$ рс < 0,001 рт < 0,001 рк < 0,001	$0,38 \pm 0,02$ рс < 0,001 рт < 0,001 рк = 0,049
Тяжелая БА, $n = 100$	$0,96 \pm 0,02$ рс < 0,001 рт < 0,001 рк < 0,001	$0,55 \pm 0,02$ рс < 0,001 рт < 0,001 рк < 0,001
Контроль, $n = 50$	$0,30 \pm 0,01$	$0,30 \pm 0,01$

Примечание: рк — уровень значимости различий по сравнению с группой контроля; рс — уровень значимости различий по сравнению с показателями у пациентов со среднетяжелой БА; рт — уровень значимости различий по сравнению с показателями у пациентов с тяжелой БА.

зации замен. В результате в промоторной области гена nNOS было обнаружено три полиморфных варианта: NOS-11, NOS-12 и NOS-13. В промоторной области гена iNOS — четыре полиморфизма: NOS-21, NOS-22, NOS-23 и NOS-24. В промоторной области гена eNOS было идентифицировано четыре аллельных варианта: NOS-31, NOS-32, NOS-33 и NOS-34. Результаты SSCP-анализа полиморфизма генов NO-синтаз представлены на рис. 3.

При секвенировании нуклеотидных последовательностей и выравнивании их по соответствующим консенсусным последовательностям было установлено, что аллель NOS-11 гена нейрональной NO-синтазы (nNOS) идентичен консенсусной последовательности (GenBank № U15666.1), аллели NOS-12 и NOS-13 имеют трансверсии -274 (Т/Г) и -186 (А/С) соответственно (относительно точки инициации транскрипции +1). В аллельном варианте NOS-21 гена индуцибельной NO-синтазы (iNOS) была обнаружена замена (G/T) в положении -326 п. о., аллель NOS-22 имеет делецию -343 (C/-), а аллель NOS-24 — инсерцию -189 (-/GTGTGT). Аллельный вариант NOS-23 соответствует консенсусной последовательности (GenBank № L36031.1).

Аллель NOS-33 гена эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) имеет делецию (GCCC/-) в положении -260 п. о., аллель NOS-31 соответствует консенсусной последовательности (GenBank № D26607.1), в свою очередь в аллелях NOS-32, NOS-34 обнаружены замены -237 (G/A) и -258 (C/A) соответственно.

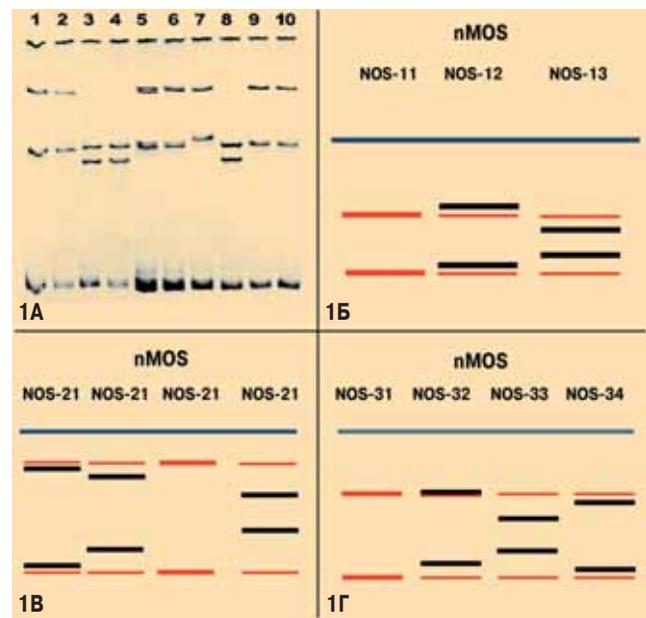


Рис. 3. Результаты SSCP-анализа полиморфизма генов NO-синтаз. А — результаты анализа конформационного полиморфизма одноцепочечных фрагментов ДНК (SSCP) у больных БА с различным полиморфизмом генов NO-синтаз. Гомозигота NOS-31 — линии 1, 2, 9, 10; гетерозигота NOS-31 / NOS-34 — линии 5, 6; гомозигота NOS-32 — линия 7; гомозигота NOS-11 — линии 3, 4, 8. Б–Г — расположение бэндов одноцепочечных фрагментов ДНК промоторной области гена nNOS (Б), iNOS (В), eNOS (Г) на электрофореграмме (SSCP-анализ) Примечание: две полосы — гомозиготы, четыре полосы — гетерозиготы.

Основное внимание в данном исследовании уделялось функциональной значимости полиморфизма генов NO-синтаз в патогенезе атопической БА. В анализ ассоциаций полиморфизма генов NO-синтаз были включены показатели ФВД (ОФВ<sub>1</sub> и ПСВ), бронхиальной гиперреактивности (ПК<sub>20</sub>), уровня мРНК генов и содержания нитритов в конденсате выдыхаемого воздуха.

Исследование роли полиморфизма генов NO-синтаз в детерминации изменчивости количественных, патогенетически важных для БА признаков проводили, анализируя различия средних значений показателей у носителей разных генетических вариантов. В результате была установлена взаимосвязь аллелей -189 (-/GTGTGTT) и -326 (G/T) гена iNOS, аллелей -274 (T/G) и -186 (A/C) гена nNOS, а также аллелей -258 (C/A) и -237 (G/A) гена eNOS с высоким уровнем мРНК и эндогенного NO. Средний уровень мРНК и содержание нитритов в дыхательном конденсате у пациентов с этими аллелями были значительно выше ( $p < 0,001$ ), чем у больных с другими аллельными вариантами генов NO-синтаз. В период ремиссии наблюдалась лишь тенденция к уменьшению этих показателей. Уровень мРНК и содержание нитритов в конденсате выдыхаемого воздуха оставались на достаточно высоком уровне и достоверно отличались от контрольных значений ( $p < 0,001$ ).

Наиболее выраженное нарушение вентиляции легких по обструктивному типу отмечалось у больных с аллелем -186 (A/C) гена nNOS, аллелями -189 (-/GTGTGTT) и -326 (G/T) гена iNOS и у пациентов с аллелем -258 C/A гена NOS3 ( $p < 0,05$ ). На фоне терапии иГКС у этих больных была отмечена положительная динамика, однако параметры ФВД достоверно отличались от контрольных значений ( $p < 0,05$ ).

В период обострения у пациентов с аллелем -189 (-/GTGTGTT) гена iNOS были обнаружены наиболее низкие значения дозы метахолина, приводящей к бронхоспазму, ситуация не изменилась и на фоне терапии иГКС. В период ремиссии уровень ПК<sub>20</sub> у детей с аллелем -189 (-/GTGTGTT) составил  $3,5 \pm 0,7$  и  $4,8 \pm 0,3$  мг/мл при тяжелой и среднетяжелой БА соответственно против  $10,4 \pm 0,8$  мг/мл в группе контроля ( $p < 0,001$ ). Полученные данные могут свидетельствовать о том, что аллель -189 (-/GTGTGTT) ассоциирован как с обструкцией дыхательных путей, так и с высокой степенью БГР.

Используя точный критерий Фишера, удалось установить, что у больных среднетяжелой БА частота встречаемости аллеля -274 (T/G) гена nNOS была значительно выше, чем в группе контроля ( $p = 0,02$ ) и в группах с легкой ( $p = 0,03$ ) и тяжелой ( $p = 0,007$ ) астмой. Таким образом, можно говорить о том, что аллельный вариант -274 (T/G) гена nNOS ассоциирован с развитием среднетяжелой БА.

Нами установлен факт эффективности глюкокортикостероидной терапии у больных с аллельным вариантом -343 (C/-) гена iNOS в отношении лабораторных (уровень мРНК, содержание нитритов в

выдыхаемом воздухе) и клинических показателей (ОФВ<sub>1</sub>, ПСВ), что дает возможность рассматривать этот полиморфизм как благоприятный в плане прогноза лечения больных.

## Заключение

В результате проведенного исследования установлено, что БА сопровождается значительным повышением уровня мРНК генов NO-синтаз, которое является стабильным и сохраняется после противовоспалительной терапии с применением иГКС.

Полиморфизм промоторной области генов NO-синтаз ассоциирован с фенотипическим проявлением значимых для БА патогенетических признаков и является важной компонентой наследственной подверженности атопической БА. Полученные сведения о полиморфизме генов NO-синтаз важны для формирования групп риска и планирования терапии БА с учетом генотипа индивидов по генам NO-синтаз.

В научном плане целесообразным представляется изучение путей инициации транскрипции и регуляции экспрессии генов NO-синтаз, а также роли различных транскрипционных факторов в этих процессах. Представляет интерес изучение молекулярных основ взаимодействия транскрипционного фактора и сайта связывания, транскрипционных факторов друг с другом, а также с прочими молекулами, от чего зависит конечное влияние на активность генов.

## Литература

1. Пузырев В.П., Степанов В.А., Фрейдлин М.Б. Молекулярные основы распространенных мультифакториальных заболеваний. В кн.: Иванов В.И., Киселев Л.Л. (ред.). Геномика — медицине. М.: ИКЦ "Академкнига"; 2005.
2. Пузырев В.П., Назаренко С.А., Одинокова О.Н., Степанов В.А. Геномная медицина: подходы и достижения. Бюл. СО РАМН 2000; 2: 107–112.
3. Пузырев В.П., Степанов В.А., Назаренко С.А. Геномные исследования наследственной патологии и генетического разнообразия сибирских популяций. Мол. биол. 2004; 38 (1): 129–138.
4. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention [Электронный ресурс]. — Электрон. дан. — 2002. — Режим доступа: www.ginasthma.com.
5. De Sanctis G.T., MacLean J.A., Hamada K. et al. Contribution of nitric oxide synthases 1, 2, and 3 to airway hyperresponsiveness and inflammation in a murine model of asthma. J. Exp. Med. 1999; 189 (10):1621–1630.
6. Scollo M., Zanconato S., Ongaro R. et al. Exhaled nitric oxide and exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161 (3): 1047–1050.
7. Ashutosh K. Nitric oxide and asthma: a review. Curr. Opin. Pulm. Med. 2000; 6 (1): 21–25.
8. Payne D.N. Nitric oxide in allergic airway inflammation. Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2003; 2: 133–137.

## Особенности гемодинамики малого круга кровообращения и функционального состояния эндотелия у детей с бронхиальной астмой

1 – ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава, г. Томск;

2 – ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, г. Томск

*E.A. Starovoytova, S.N. Ivanov, L.M. Ogorodova*

## Features of pulmonary haemodynamics and endothelium function in children with asthma

### Summary

Asthma patients ( $n = 79$ , 7 to 17 years of age) were divided into 3 groups according to asthma severity: mild ( $n = 23$ ), moderate ( $n = 24$ ), and severe asthma ( $n = 32$ ). Asthma was diagnosed according to GINA (2002). Echocardiography, ultrasound evaluation of endothelium vasomotor function and measurement of nitrite anion concentration in exhaled breathe condensate (EBC) were performed in the all patients. Right ventricle dilatation and increase in the total pulmonary vascular resistance were revealed only in patients with severe asthma compared to the control group. Increase in pulmonary artery systolic pressure was significantly higher in the severe asthma patients compared both to the control group and mild asthma patients. Increased right ventricle pressure was accompanied by endothelium dysfunction in 48.1 % (38 patients). High EBC nitrite anion concentration ( $12.11 \pm 1.72 \mu\text{mol/L}$ ) was revealed in asthmatic children compared to control group ( $3.34 \pm 1.58 \mu\text{mol/L}$ ). The results suggest that childhood asthma is associated with morphological and functional abnormalities of pulmonary hemodynamics and endothelium function depending on severity of the disease.

### Резюме

Обследованы 79 детей с бронхиальной астмой (БА) (23 пациента с БА легкой степени тяжести, 24 ребенка с БА средней степени, 32 пациента с тяжелой БА) в возрасте 7–17 лет. Диагноз БА устанавливали согласно критериям GINA (2002). Всем детям проводили ультразвуковое исследование сердца, оценивали сосудодвигательную функцию эндотелия, определяли содержание нитрит-аниона в конденсате выдыхаемого воздуха. В результате обследования у больных с тяжелым течением БА отмечается достоверное расширение полости правого желудочка и общего легочного сопротивления по сравнению с группой контроля. По полученным данным систолическое давление в правом желудочке (СДПЖ) у детей с БА превышало аналогичный параметр у детей контрольной группы. Выявлено достоверное различие СДПЖ у детей со среднетяжелым и тяжелым течением БА. У 38 (48,1 %) пациентов повышение давления в правом желудочке сопровождалось эндотелиальной дисфункцией. Нарушение эндотелийзависимой вазодилатации также связано с тяжестью заболевания. Было обнаружено более высокое содержание нитрит-аниона в дыхательном конденсате у детей, больных БА, по сравнению с группой контроля ( $12,11 \pm 1,71$  мкмоль/л и  $3,34 \pm 1,58$  мкмоль/л соответственно). Проведенное исследование показало, что у детей с БА наблюдается изменение морфофункциональных показателей гемодинамики малого круга кровообращения и функционального состояния сосудистого эндотелия, ассоциированное с тяжестью и длительностью БА.

Бронхиальная астма (БА) представляет значительную медицинскую и социальную проблему [1, 2]. Тяжелые формы болезни в первую очередь составляют группу риска по неблагоприятным исходам, инвалидизации, нестабильному течению заболевания, что делает проблему комплексного обследования и эффективного лечения больных с БА одной из главнейших в аллергологии [1]. Следует отметить, что при этом изменениям функции других органов, особенно сердца, имеющего тесные функциональные взаимоотношения с легкими, уделяется мало внимания. Артериальная гипоксемия, повышенное легочное сосудистое сопротивление, нередко возникающий метаболический ацидоз способствуют в тяжелых случаях развитию правожелудочковой недостаточности [3]. Так, одной из частых причин летальных исходов у взрослых больных с БА является декомпенсация сердечной деятельности при хроническом

легочном сердце [4]. Однако, по данным Московского НИИ педиатрии и детской хирургии, клинические проявления легочного сердца у детей даже при значительном стаже заболевания (свыше 10–15 лет), как правило, отсутствуют. Вместе с тем предварительные данные свидетельствуют, что его формирование начинается в детском возрасте [2]. Одним из ранних признаков хронического легочного сердца является легочная гипертензия. Результаты ее комплексного изучения свидетельствуют о сложном патогенезе, одной из неотъемлемых сторон которого является развитие эндотелиальной дисфункции [5]. Эндотелиальная дисфункция может быть определена как дисбаланс между релаксирующими и констрикторными факторами. Считается, что различные вазоспастические стимулы могут вызывать повреждение легочных сосудов и дисбаланс вазоактивных медиаторов, ответственных за поддержание

нормального сосудистого тонуса. Недостаточный синтез и выделение оксида азота (NO), одного из релаксирующих факторов, является преимущественным механизмом развития гипертонии малого круга и потери легочными сосудами способности отвечать вазодилатацией на эндотелийзависимые субстанции при хронической гипоксии. Кроме того, в исследовании *H.L.Lipton et al.* продемонстрирована взаимосвязь нарушения продукции NO с морфологическими проявлениями легочной гипертензии [6]. В настоящее время основными патогенетическими факторами, приводящими к развитию дисфункции эндотелия и легочной гипертензии, принято считать гипоксию и артериальную гипоксемию. Однако до сих пор механизмы формирования нарушений гемодинамики у детей, страдающих БА, окончательно не установлены. В этой связи ранняя диагностика начальных изменений гемодинамики малого круга кровообращения имеет большое практическое значение.

## Материалы и методы

Нами было спланировано проспективное открытое исследование в параллельных группах, в которое были включены 79 детей с БА (46 мальчиков и 33 девочки) в возрасте от 7 до 17 лет (средний возраст  $12,2 \pm 0,4$  лет). Длительность заболевания пациентов составила от 4 до 15 лет (в среднем  $8,5 \pm 3,3$  года). В контрольную группу вошли 20 практически здоровых детей (средний возраст  $13,1 \pm 0,7$  года), проживающих в г. Томске.

Диагноз БА верифицировали на основании анамнеза заболевания, клинической картины, проведения кожных аллергопроб с бытовыми, эпидермальными и пыльцевыми аллергенами, определения уровня общего IgE, результатов функциональных методов исследования органов дыхания (исследование функции внешнего дыхания (ФВД), пикфлоуметрия). Степень тяжести заболевания устанавливалась согласно критериям GINA (2002). Все больные были разделены на три группы: 1-ю группу составили 23 пациента с БА легкой степени тяжести, 2-ю — 24 ребенка с БА средней степени, 3-ю — 32 пациента с тяжелой БА.

Наряду с общеклиническим обследованием всем детям проводили ультразвуковое исследование сердца на аппарате *Acuson-Aspen* (США) по общепринятой методике. Измеряли размер правого желудочка (ПЖ, мм), диаметр легочной артерии (ЛА, мм), ударный ( $УО_{пж}$ , мл) и минутный объем крови ( $МОК_{пж}$ , л/мин). Систolicеское давление в правом желудочке ( $СДПЖ$ , мм рт. ст.) оценивали по скорости струи трикуспидальной регургитации. Определяли диastolicеское давление в легочной артерии (ДДЛА, мм рт. ст.), рассчитывали среднее давление в легочной артерии ( $СрДЛА$ , мм рт. ст.) и общее легочное сопротивление ( $ОЛС$ ,  $дин/см^{-5}$ ).

Сосудодвигательную функцию эндотелия исследовали линейным датчиком с частотой сканирова-

ния 7,5 МГц по методике, описанной *D.S.Celermajer et al.* [7]. Для оценки эндотелийзависимой вазодилатации проводили пробу с реактивной гиперемией, а для оценки эндотелийнезависимой — вводили нитроглицерин. Нормальной реакцией плечевой артерии считали при ее расширении на фоне реактивной гиперемии более 10 %, а после пробы с нитроглицерином — на 19 % от исходного диаметра. Меньшая степень вазодилатации или вазоконстрикция расценивались как патологическая реакция.

Для сравнения результатов исследования функции эндотелия в различных группах и учитывая, что у одних больных увеличение скорости кровотока не сопровождается изменением диаметра артерии, а у других он изменяется достоверно меньше при сравнимых скоростях кровотока, необходимо определять чувствительность плечевой артерии к изменению механического стимула — напряжения сдвига на эндотелии ( $t$ ). Для более точной оценки эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии рассчитывали коэффициент чувствительности эндотелия к напряжению сдвига ( $K$ ).

У всех пациентов определяли содержание нитрит-аниона в конденсате выдыхаемого воздуха. Дыхательный конденсат собирали, используя метод, при котором пациент последовательно выдыхал через рот при отсутствии носового дыхания (назальные клипсы) в  $\gamma$ -образную полипропиленовую трубку с внутренним диаметром 5 мм, помещенную в полиэтиленовую пробирку, опущенную в стакан со льдом ( $\gamma$ -образная петля была необходима, чтобы предотвратить контаминацию экспирата слюной, которая, как известно содержит большие количества нитритов). Спектрофотометрический метод определения нитритов в водных растворах основан на цветной реакции с реактивом Грисса.

Для статистической обработки данных использовали пакет программ *Statistica 6.0 for Windows*. Данные представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — среднее арифметическое значение,  $m$  — ошибка среднего. Для сравнения двух несвязанных групп пациентов использовался непараметрический критерий *Mann-Whitney*. Степень взаимосвязи между признаками оценивали посредством ранговой корреляции Спирмена. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

В результате комплексного обследования детей с БА не выявлены изменения, позволяющие поставить диагноз хронического легочного сердца, что согласуется с данными литературы [4, 8]. При анализе результатов эхокардиографии морфофункциональные показатели большого круга кровообращения у детей с БА были сопоставимы с аналогичными показателями в группе здоровых детей.

Оценивая данные показателей гемодинамики малого круга кровообращения, мы получили следующие результаты (табл. 1): размер легочной артерии у

**Таблица 1**  
**Показатели гемодинамики малого круга кровообращения у больных БА**  
**различной степени тяжести и здоровых детей ( $M \pm m$ )**

Показатели	Группа контроля (n = 20)	Больные БА		
		легкой степени (n = 23)	средней степени (n = 24)	тяжелой степени (n = 32)
ПЖ, мм	12,2 ± 0,2	14,4 ± 0,6	14,7 ± 0,5	16,6 ± 0,5*
ЛА, мм	21,6 ± 1,1	23,1 ± 1,1	23,9 ± 0,5	23,7 ± 0,5
УО <sub>пж</sub> , мм	43,2 ± 4,1	48,0 ± 3,7	54,5 ± 4,5	57,3 ± 3,4
УИ <sub>пж</sub> , мм/м <sup>2</sup>	30,9 ± 1,5	40,4 ± 3,7	44,1 ± 3,4	39,3 ± 2,1
МОК <sub>пж</sub> , л/мин	3,2 ± 0,2	3,7 ± 0,3	4,3 ± 0,3	3,84 ± 0,2
СИ <sub>пж</sub> , л/мин/м <sup>2</sup>	1,7 ± 0,1	3,2 ± 0,3	3,6 ± 0,3	2,7 ± 0,2
СДПЖ, мм рт. ст.	23,1 ± 0,3	26,7 ± 0,8*,**	26,6 ± 1,0*,**	30,5 ± 0,9*
ДДПЖ, мм рт. ст.	8,3 ± 2,7	8,3 ± 0,3	7,7 ± 0,2	7,6 ± 0,2
СрдЛА, мм рт. ст.	14,6 ± 4,1	14,5 ± 0,3	15,1 ± 0,6	16,1 ± 0,5*
ОЛС, дин/см <sup>-5</sup>	166,7 ± 98,8	317,7 ± 43,1	306,1 ± 37,3	415,7 ± 53,9*

Примечание: \* —  $p < 0,05$  по сравнению с группой здоровых детей; \*\* —  $p < 0,05$  по сравнению с детьми, страдающими тяжелой БА.

всех детей был в пределах нормы и в среднем составил  $23,2 \pm 3,1$  мм. Однако при индивидуальном анализе отмечено расширение ЛА у 12 пациентов. Отмечается достоверное расширение полости ПЖ у больных с тяжелым течением БА по сравнению с группой контроля и с детьми с легким и среднетяжелым течением заболевания ( $p = 0,01$ ), что согласуется с данными литературы [4]. Так, А.П.Ребров и соавт. выявили расширение полости ПЖ по мере увеличения тяжести заболевания у взрослых больных БА [4]. По нашим данным, расширение полости ПЖ также связано с длительностью течения заболевания ( $r = 0,66$ ;  $p < 0,05$ ). Некоторые авторы считают, что изменения ПЖ являются достаточно поздним признаком легочно-сердечных нарушений при БА, что, скорее всего, связано с адаптацией организма больного [3, 8].

У детей, имеющих расширение полости ПЖ, также наблюдалось повышение в нем систолического давления более 25 мм рт. ст. По полученным данным у детей с БА оно превышало аналогичный параметр среди контрольной группы ( $29,60 \pm 1,11$  и  $23,01 \pm 0,31$  мм рт. ст. соответственно;  $p = 0,04$ ). Выявлено достоверное различие СДПЖ у детей со среднетяжелым и тяжелым течением БА ( $26,67 \pm 1,02$  и  $30,51 \pm$

$0,91$  мм рт. ст. соответственно;  $p = 0,04$ ). Эти данные свидетельствуют о том, что легочная гипертензия также вероятно связана с тяжестью течения заболевания ( $r = 0,63$ ;  $p < 0,05$ ). В то же время ни у одного ребенка уровень СДПЖ не достигал высоких значений. СрдЛА в группе детей с тяжелым течением БА было достоверно более высоким, чем в остальных группах и составило  $16,13 \pm 0,53$  мм рт. ст. ( $p = 0,03$ ). Общее легочное сопротивление также было достоверно выше в данной группе ( $p = 0,02$ ).

В генезе повышения давления в малом круге кровообращения большое значение длительное время придавалось ответу вазоспазма на острую гипоксическую реакцию как ключевому механизму в формировании данного состояния. В последние годы взгляды исследователей несколько изменились: сегодня важная роль в патогенезе легочной гипертензии отводится эндотелиальной дисфункции [3, 5]. В связи с этим мы попытались оценить функцию эндотелия у больных с БА, используя пробы с реактивной гиперемией и нитроглицерином (табл. 2). Эндотелийзависимая дилатация плечевой артерии характеризует способность эндотелия синтезировать сосудорасширяющую молекулу NO в ответ на реактивную гиперемия. Расширение сосудов под

**Таблица 2**  
**Показатели функционального состояния эндотелия у больных БА и здоровых детей ( $M \pm m$ )**

Показатели	Группа контроля (n = 20)	Больные БА		
		легкой степени (n = 23)	средней степени (n = 24)	тяжелой степени (n = 32)
$\Delta D$ , мм	0,04 ± 0,01	0,03 ± 0,01	0,01 ± 0,002*	0,01 ± 0,001*
$\Delta D$ , %	11,02 ± 0,92	11,57 ± 1,08	5,04 ± 0,7*	3,78 ± 0,63*
$\tau_0$	0,65 ± 0,09	0,64 ± 0,07	0,64 ± 0,03	0,7 ± 0,06
$\tau_1$	0,95 ± 0,08	0,97 ± 0,07	0,94 ± 0,04	0,96 ± 0,07
$\Delta \tau$	0,30 ± 0,04	0,32 ± 0,05	0,29 ± 0,02	0,26 ± 0,02
K	0,31 ± 0,01	0,31 ± 0,06	0,27 ± 0,15	0,13 ± 0,04
$\Delta DNtg$ , %	24,90 ± 1,41	24,90 ± 1,41	22,52 ± 1,21	20,80 ± 1,21

Примечание: \* —  $p < 0,05$  по сравнению с группой здоровых детей.

действием эндотелийнезависимых вазодилататоров (проба с нитроглицерином) связано с их непосредственным влиянием на гладкомышечные клетки. При проведении пробы с реактивной гиперемией скорость кровотока у пациентов с БА увеличивалась с  $1,07 \pm 0,05$  до  $1,60 \pm 0,06$  м/с, а относительный прирост диаметра плечевой артерии (DNtg) составил  $5,79 \pm 0,57$  %, что достоверно ниже, чем в группе здоровых детей ( $10,9 \pm 1,6$  %;  $p = 0,04$ ). Кроме того, эндотелийзависимая вазодилатация связана с тяжестью заболевания. У детей с тяжелой БА прирост DNtg составил  $3,78 \pm 0,63$  % и достоверно отличался от такового у детей с легким течением заболевания —  $11,57 \pm 1,08$  % ( $p = 0,01$ ). При проведении индивидуального анализа установлено, что у 62 % больных прирост DNtg был менее 10 %, из них у 26 детей — менее 5 %, что свидетельствует о выраженной дисфункции эндотелия. Отмечено также, что у 38 пациентов повышение давления в ПЖ сопровождалось эндотелиальной дисфункцией. При приеме нитроглицерина DNtg увеличивался у детей с тяжелой БА на  $20,80 \pm 1,21$  %, а при среднетяжелой — на  $22,52 \pm 1,21$  %. Эти данные подтверждают, что гладкомышечные клетки сохраняют ответ на нитроазодилататоры и не принимают участия в формировании дисфункции эндотелия.

Показатели напряжения сдвига на эндотелии в первые секунды реактивной гиперемии у больных были ниже, чем в группе здоровых детей. У 10 пациентов с тяжелым течением БА чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига была равна 0, что свидетельствует о выраженной дисфункции эндотелия.

У всех пациентов оценивали содержание нитрит-аниона в конденсате выдыхаемого воздуха. Более высокое содержание было обнаружено у детей с БА по сравнению с группой контроля ( $12,11 \pm 1,715$  мкмоль/л и  $3,34 \pm 1,58$  мкмоль/л соответственно). Из ряда исследований известно, что у пациентов, страдающих БА, в конденсате выдыхаемого воздуха возрастает уровень NO [9], что является одним из маркеров атопического воспаления дыхательных путей. Однако ожидаемого расслабляющего эффекта на гладкие мышцы бронхов больных не наблюдается. Возможно, причиной утраты эффекта NO является повышение интенсивности воспаления в респираторном тракте, сопровождающегося активацией свободно-радикального окисления и понижением рН при тяжелой БА. Имеются противоречивые данные об участии NO в регуляции тонуса сосудов малого круга кровообращения в условиях нормоксии [10]. В настоящее время получены доказательства нарушения эндотелийзависимой релаксации, опосредуемой NO, при хронической гипоксической легочной гипертензии. У больных хроническими обструктивными заболеваниями легких нарушение эндотелийзависимой релаксации находится в прямой зависимости от уровня парциального давления кислорода в

крови и в обратной — от уровня парциального давления углекислого газа [11]. Следовательно, при обструктивных заболеваниях легких хроническая гипоксемия, вероятно, является значимым фактором, приводящим к снижению способности эндотелиальных клеток синтезировать и освобождать NO в легочной циркуляции. Существует гипотеза о том, что повышенный уровень NO в выдыхаемом воздухе ингибирует эндотелиальную NO-синтазу и, следовательно, нарушает продукцию NO эндотелиальными клетками, что в свою очередь приводит к эндотелиальной дисфункции.

## Заключение

Таким образом, проведенное исследование показало, что у детей с БА наблюдается изменение морфофункциональных показателей гемодинамики малого круга кровообращения и функционального состояния сосудистого эндотелия, которые ассоциированы с тяжестью и длительностью БА.

## Литература

1. Чучалин А.Г., Огородова Л.М., Петровский Ф.И. и др. Базисная терапия тяжелой бронхиальной астмы у взрослых. Данные национального исследования НАБАТ. Пульмонология 2004; 6: 25–30.
2. Каганов С.Ю. (ред.). Бронхиальная астма у детей. М.: Медицина, 1999.
3. Асриянц И.Э., Копытов Г.А., Харчев А.В. Оценка структурно-функциональных показателей миокарда у детей с бронхиальной астмой. Аллергология 1999; 1: 31–35.
4. Ребров А.П., Кароли Н.А. Эхокардиографические показатели формирования хронического легочного сердца у больных бронхиальной астмой. Клиническая медицина 2002; 12: 26–31.
5. Юлдашева И.А. Состояние эндотелия сосудов легких у больных с бронхиальной астмой. Клиническая медицина 2004; 5: 36–39.
6. Lippton H.L., Hautb T.A., Kmrnner W.I. Endothelin produces pulmonary vasoconstriction and systemic vasodilation. J. Appl. Physiol. 1989; 66: 1008–1012.
7. Celemajer D.S. et al. Non-invasive detection in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340 (12): 1111–1115.
8. Палеев Н.Р., Царькова Л.Н., Черейская Н.К. Легочная гипертензия и поражение сердца при хронических неспецифических заболеваниях легких. Кардиология 1988; 12: 58–63.
9. Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. Исследование конденсата выдыхаемого воздуха в пульмонологии (обзор зарубежной литературы). Пульмонология 2002; 1: 57–64.
10. Сабиров И.С. Вазодилататоры и гипоксическая легочная гипертензия. Вестник КРСУ 2003; 7: 21–26.
11. Gunen H., Hacievliyagil S.S., Kosar F. et al. The role of arterial blood gases, exercise testing, and cardiac examination in asthma. Allergy Asthma Proc. 2006; 27 (1): 45–52.

Поступила 05.04.07

© Коллектив авторов, 2007

УДК 616.248-053.2-07:616.131-092

# ФЛОРАЦИД® (Отечественные лекарства, Холдинг) Левифлоксацин

**Форма выпуска:** Таблетки, покрытые оболочкой, 250 мг и 500 мг

## **Антибактериальный спектр:**

Большинство клинически значимых грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в том числе атипичных (подробный список чувствительных микроорганизмов смотрите в полном тексте инструкции по применению).

## **Показания**

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными микроорганизмами:

- Острый синусит
- Осложненные инфекции мочевыводящих путей (включая пиелонефрит)
- Инфекции кожных покровов и мягких тканей
- Обострение хронического бронхита
- Неосложненные инфекции мочевыводящих путей
- Внебольничная пневмония
- Простатит
- Септицемия / бактериемия, связанные с указанными выше показаниями
- Интраабдоминальная инфекция

## **Противопоказания**

- гиперчувствительность к левифлоксацину или к другим хинолонам;
- детский и подростковый возраст (до 18 лет);
- поражение сухожилий при ранее проводившемся лечении хинолонами;
- эпилепсия;
- беременность и период лактации.

## **Способ применения и дозы:** Дозы Флорацида® определяются характером и тяжестью

инфекции, а также чувствительностью предполагаемого возбудителя. Флорацид® в таблетках принимают внутрь один или два раза в день.

Таблетки следует принимать до еды или в перерыве между приемами пищи, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости (от 0,5 до 1 стакана).

**Синусит:** по 500 мг 1 раз в день 10–14 дней;

**Обострение хронического бронхита:** по 250 мг или 500 мг 1 раз в день 7–10 дней;

**Внебольничная пневмония:** по 500 мг 1–2 раза в день 7–14 дней;

**Неосложненные инфекции мочевыводящих путей:** по 250 мг 1 раз в день 3 дня;

**Простатит:** по 500 мг 1 раз в день 28 дней;

**Осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит:** по 250 мг 1 раз в день 7–10 дней;

**Инфекции кожи и мягких тканей:** по 250 мг 1 раз в день или 500 мг 1–2 раза в день 7–14 дней;

**Септицемия / бактериемия:** по 250 мг или по 500 мг 1–2 раза в день 10–14 дней;

**Интраабдоминальная инфекция:** по 250 мг или 500 мг 1 раз в день 7–14 дней (в комбинации с антимикробными препаратами действующими на анаэробную флору)

## **Побочные действия:**

Левифлоксацин в целом переносится хорошо. Возможны зуд, покраснение кожи, тошнота, диарея, потеря аппетита, рвота, боли в животе, головная боль, головокружение, повышение активности ферментов печени, увеличение числа эозинофилов, уменьшение числа лейкоцитов.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:**

Действие левифлоксацина ослабляется при одновременном приеме с сульфатом, магний- или алюминийсодержащих антацидных средств, солей железа.

Принимать не менее, чем за 2 часа до или через 2 часа после приема этих средств.

При одновременном приеме антагонистов витамина К необходим контроль за свертывающей системой крови.

Прием глюкокортикостероидов повышает риск разрыва сухожилий. При одновременном применении циметидина, пробеницида проводить лечение с осторожностью.

**Разделы:** Фармакологические свойства, Фармакокинетика, Особые указания, Меры предосторожности и полный список побочных действий – см. в инструкции по применению препарата.

# Флорацид®

левофлоксацин

Препарат  
Стратегического  
Назначения



Большая «Восьмерка»

- ✓ **Возможность монотерапии смешанных инфекций**
- ✓ **Решение проблемы полирезистентности отдельных возбудителей**
- ✓ **Лучшая фармакокинетика среди фторхинолонов**
- ✓ **Высокая безопасность лечения**



ООО «Объединенные Лексервисы»  
г. Москва, ул. Генерала Дорослова, д. 14, стр. 2  
Тел.: (495) 933 6080, 933 1258. Факс: (495) 933 6082

ИМПОРТЕР: РЕЗОНАНС

000-00/00000-00-00

## Диагностика ранних нарушений функции внешнего дыхания у детей с бронхиальной астмой по данным импульсной осциллометрии

ГОУ ВПО "Ярославская государственная медицинская академия", г. Ярославль

*N.L.Chernaya, O.V.Fomina, I.V.Ivanova*

## Impulse oscillometry as a method of diagnosis of early respiratory dysfunction in asthmatic children

### Summary

We have assessed diagnostic value of impulse oscillometry for recognition of early respiratory dysfunction in asthmatic adolescents. There were 242 adolescents aged 10 to 17 under the supervision. Of them, 223 had mild stable asthma and 19 were as controls without respiratory dysfunction. According to clinical features, asthma control level and treatment all the asthmatic adolescents were subdivided into 5 groups. Lung ventilation was examined with MasterScreenBody (Erich Jaeger, GmbH) MasterIOS including impulse oscillometry and spirometry. The impulse oscillometry can be very helpful in assessment of severity and location of respiratory obstruction in asthmatic adolescent with normal spirometric parameters.

### Резюме

В статье оцениваются возможности метода импульсной осциллометрии для диагностики ранних нарушений функции внешнего дыхания у подростков с бронхиальной астмой (БА). Обследовано 242 подростка в возрасте 10–17 лет: 223 с легкой БА в стадии ремиссии и 19 без хронической патологии дыхательных путей. Дети с БА были разделены на 5 подгрупп в зависимости от клинических особенностей заболевания, степени контроля и получаемой базисной терапии. Вентиляционная функция респираторного тракта исследовалась на приборе MasterScreenBody (Erich Jaeger GmbH) с приставкой MasterIOS методами импульсной осциллометрии и спирометрии. Было установлено, что импульсная осциллометрия позволяет определить степень выраженности и уровень обструкции дыхательных путей у подростков с БА при нормальных функциональных показателях по результатам классической спирометрии.

На протяжении последних лет продолжается неуклонный рост бронхиальной астмы (БА) у детей, при этом "омоложение" и "утяжеление" заболевания вызывает особое беспокойство педиатров [1, 2]. В частности, заболеваемость БА в Ярославской области выросла с 2000 г. на 60 % и в 2006 г. составила 23,1 на 1 000 детского населения. Несмотря на достигнутый прогресс в ее лечении, актуальными остаются вопросы своевременной постановки диагноза, контроля эффективности лечения, профилактики БА и ее обострений. У значительной части пациентов с легким течением заболевания диагноз не устанавливается, а у многих детей со среднетяжелым течением БА диагностируется через несколько лет после начала болезни [1, 3]. Проблемы диагностики приводят к отсутствию или позднему началу профилактических и лечебных мероприятий. Отсутствие контроля за течением заболевания и четкого плана лечения является фактором повышенного риска осложнений и смерти от БА. Наиболее критическими в этом отношении являются препубертатный и пубертатный периоды, так как около 80 % смертей от БА приходится на возраст 11–16 лет [1]. Основные клинические проявления БА обусловлены нарушениями функции внешнего дыхания (ФВД), поэтому наряду с оценкой анамнеза, клинических симптомов и данных аллергологического обследования обязательным для

диагностики БА у детей старше 5 лет является исследование ФВД. Известно, что спирометрия позволяет оценить состояние преимущественно верхних и центральных отделов респираторного тракта. Основной ее параметр — объем форсированного выдоха за 1-ю с ( $ОФВ_1$ ) в период ремиссии БА остается в пределах нормы долгое время и снижается либо при более выраженной степени тяжести заболевания, либо в период его обострения [4]. В то же время морфологические изменения на начальных стадиях патологического процесса возникают в мелких бронхах и бронхиолах, носят скрытый характер и могут быть выявлены только с помощью бронходилатационной пробы. Оценка результатов теста у детей до настоящего времени вызывает затруднения [5–7]. Все это создает определенные трудности в своевременной диагностике БА, трактовке степени тяжести заболевания, контроле эффективности лечения и требует совершенствования методов функциональной диагностики у детей.

В последние годы для исследования ФВД стала использоваться техника форсированных осцилляций и одна из ее модификаций — импульсная осциллометрия (ИО). Работы, посвященные опыту применения ИО у детей, немногочисленны и противоречивы: с одной стороны, они свидетельствуют о ее высокой информативности и чувствительности [8, 9],

а с другой — о низкой диагностической ценности [10]. Преимуществом ИО является возможность оценить проходимость дыхательных путей у детей при спонтанном дыхании без выполнения форсированных дыхательных маневров [11–13]. Являясь неинвазивным, простым и быстрым методом, ИО характеризует проходимость как проксимальных, так и дистальных отделов респираторного тракта, не только уточняет, но и дополняет данные спирометрии. По последним рекомендациям Европейского респираторного общества особого внимания заслуживает новый интегральный показатель АХ (площадь реактанса), который обобщает результаты основных параметров, характеризующих состояние бронхиол и респираторной части бронхиального дерева, где происходят начальные функциональные и морфологические изменения воздухоносных путей и легочной ткани [12]. В отечественной педиатрической практике метод ИО еще не нашел достаточно широкого применения.

Цель исследования — оценить возможности использования метода ИО для диагностики ранних нарушений механических свойств аппарата вентиляции у детей подросткового возраста, страдающих БА.

В задачи исследования входило:

- выявление изменений осцилляционной механики дыхания у подростков, больных легкой БА в периоде ремиссии, при нормальных показателях спирометрии;
- изучение характера и выраженности изменений параметров ИО в зависимости от контроля заболевания и наличия базисной терапии.

## Материалы и методы

Обследовано 242 ребенка в возрасте 10–17 лет, из них 223 (167 мальчиков и 56 девочек) с легкой БА в стадии ремиссии составили основную группу (БА) и 19 детей (10 мальчиков и 9 девочек) без хронической патологии дыхательных путей вошли в группу контроля.

У пациентов с БА диагноз был верифицирован в соответствии с Национальной программой "Бронхиальная астма у детей" [1]. Контроль течения заболевания проводился по результатам "Астма-контролирующего теста" (АСТ™) для детей старше 6 и 12 лет. Полный контроль заболевания фиксировался при 25 баллах, хороший — при 20–24 баллах. В зависимости от степени контроля заболевания и наличия базисной терапии (БТ) было выделено 5 подгрупп: 1-я — 45 детей с интермиттирующей БА с полным контролем заболевания, не получающих базисную терапию (ИБА БТ-" ПК); 2-я — 55 детей с персистирующей БА с полным контролем заболевания, получающих базисную терапию (ПБА БТ"+" ПК); 3-я — 40 детей с персистирующей БА с полным контролем заболевания, не получающих базисную терапию (ПБА БТ-" ПК); 4-я — 42 ребенка с персистирующей БА с хорошим контролем заболевания, получающие базисную тера-

пию (ПБА БТ"+" ХК); 5-я — 41 ребенок с персистирующей БА, не получающий базисную терапию, с хорошим контролем заболевания (ПБА БТ-" ХК).

Вентиляционная функция респираторного тракта исследовалась на приборе *MasterScreenBody, Erich Jaeger GmbH*, с приставкой *MasterIOS* методами импульсной осциллометрии (668 исследований) и спирометрии (334 исследования). Спирометрия проводилась по классической методике, результаты оценивались по таблице "Градации нормальных значений и снижения основных показателей спирометрии для лиц моложе 18 лет" [13].

Импульсная осциллометрия — метод оценки проходимости дыхательных путей (ДП) на основе измерения параметров импульсного сопротивления. Специальное приспособление (громкоговоритель) генерирует поток форсированных (навязанных) осцилляций с частотой колебаний от 5 до 35 Гц, которые накладываются на спонтанное дыхание пациента и через измерительную часть устройства попадают в дыхательный тракт. В отображенном выдыхаемом потоке измеряются давление (P) и объемная скорость (V') осцилляций воздушного потока, отношение которых представляет собой общий дыхательный импеданс ( $Z_{rs} = P/V'$ ), отражающий общее дыхательное сопротивление. Составляющие общего дыхательного импеданса  $Z_{rs}$ : резистивное сопротивление, резистанс (Rrs), характеризует неэластическое фрикционное сопротивление дыхательных путей; реактивное сопротивление, реактанс (Xrs), представляет сумму эластического сопротивления и инерционного сопротивлений. В изучаемом диапазоне частот Rrs находится в обратной зависимости от частоты осцилляции, уменьшаясь от 5 до 35 Гц. В Xrs эластическая часть представлена отрицательными значениями, а инерционная — положительными величинами. Точка перехода Xrs из отрицательных величин в положительные называется резонансной частотой (FR) (см. рисунок). В настоящее время выделены наиболее информативные параметры импульсного сопротивления:

1. общий дыхательный импеданс на частоте 5 Гц (Z5), ( $Z_{52} = R_{52} + X_{52}$ );
2. параметры резистивного компонента импеданса (Rrs) на частотах 5 и 20 Гц (R5, R20);
3. параметр эластической части реактивного компонента импеданса (Xrs) на частоте 5 Гц (X5);
4. величина частотной зависимости резистивного компонента в диапазоне частот от 5 до 20 Гц ( $\Delta R_{5-20}$ ), отражающая равномерность процессов вентиляции, вычисляемая по формуле:  $\Delta R_{5-20} = R_5 - R_{20}$ ;
5. FR, отражающая вклад эластического и инерционного сопротивления в формирование общего дыхательного сопротивления [14].

По последним данным зарубежной литературы, основное значение в оценке состояния периферических дыхательных путей имеет новый интегральный показатель "площадь реактанса" (AX), рекомендуемый

Анатомическая структура	Генерация бронхов	Соотношение с физиологией легкого		Анатомические отделы и их вклад в осцилляционное сопротивление	
		Движение воздушного потока по дыхательной трубке	Основные параметры импульсной осциллометрии		
Гортань				Центральные отделы (> 80 %)	
Трахея					
Бронхи: крупные; средние;	8–10				
мелкие	11–16				Периферические отделы  Респираторная зона (< 20 %)
Бронхиолы	17				
Альвеолярные ходы	8–23				
Альвеолы	24				

Рис. Строение легкого: модель дыхательной трубки (по Weibel E.R. *Morphometry of the human lung*. Berlin: Springer; 1963)  
 Примечания: V — объемная скорость осцилляций воздушного потока; P — давление осцилляций воздушного потока; Z5 — респираторная проводимость; R5 — общее сопротивление; R20 — сопротивление центральных дыхательных путей; X5 — емкостная реактивность легкого.

в последней версии программного обеспечения [12]. AX является интегральным показателем, включающим изменения X5, FR, а также формы кривой X, и тесно коррелирует с FR.

Процедура ИО проводилась двумя методами: во время спокойного дыхания и во время маневра спокойной жизненной емкости легких (ЖЕЛ). Для математической обработки результатов исследования необходимо выполнение 3–4 дыхательных циклов. Чтобы исключить влияние артефактов, пациенты предпринимали 5 последовательных попыток спонтанного дыхания длительностью по 30–40 с для получения 3 воспроизводимых попыток. Продолжительность процедуры составляла 15–20 мин. Аналогично выполнялось исследование посредством маневра спокойной ЖЕЛ. Степень отклонений оценивалась по таблице "Границы нормы и градации отклонений от нормы основных показателей импульсной осциллометрии у детей 6–17 лет" [15].

Анализ результатов осуществляли с помощью пакета прикладных программ *Statistica 6.0*, используя непараметрические методы статистики с оценкой достоверности различий по критерию Вальда–Вольфовица. Для исключения эффекта множественных сравнений был установлен пороговый уровень статистической значимости различий  $p = 0,01$ .

## Результаты и обсуждение

При выборе наиболее информативных параметров ИО, позволяющих оценить проходимость ДП у детей, был проведен корреляционный анализ с показателями спирометрии. При использовании методики

спокойной ЖЕЛ была установлена умеренная обратная зависимость FR, AX, общего дыхательного импеданса (Z5), параметров его резистивного (R5, R20) и реактивного (X5) компонентов от скоростных показателей спирометрии. Когда же ИО применялась на спонтанном дыхании, была выявлена умеренная обратная зависимость FR, AX, Z5, R5 и R20 от показателя ОФВ<sub>1</sub> и умеренная обратная зависимость FR и AX от объема форсированного выдоха за 0,5 с (ОФВ<sub>0,5</sub>) и средней объемной скорости на 25–75 % ЖЕЛ (СОС<sub>25–75</sub>), как показано в табл. 1.

У всех больных БА детей вне зависимости от степени контроля (тест АСТ<sup>TM</sup>) и наличия базисной терапии выявлены статистически значимые различия спирометрических показателей ОФВ<sub>1</sub>, индекса Тиффно (ИТ, вычисляемый как отношение ОФВ<sub>1</sub> к форсированной ЖЕЛ), ОФВ<sub>0,5</sub>, СОС<sub>25–75</sub> по сравнению с группой контроля (табл. 2). В то же время их значения находились в пределах нормы (ЖЕЛ, форсированная ЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ИТ, пиковая скорость выдоха (ПСВ), ОФВ<sub>0,5</sub>, СОС<sub>25–75</sub> у детей с полным контролем БА) или условной нормы (СОС<sub>25–75</sub> у детей с хорошим контролем БА).

Таким образом, показатели спирометрии у детей с БА в периоде ремиссии не позволяют оценить степень нарушения проходимости ДП, а для выявления латентного бронхоспазма требуется более глубокое обследование больных.

Показатели спокойной ИО позволили установить достоверные различия между группами наблюдения по двум показателям. Статистически значимые различия выявлены по показателю FR у детей с персистирующей БА с хорошим контролем заболевания, не

**Таблица 1**  
**Коэффициенты корреляции Спирмена показателей импульсной осциллометрии и спирометрии у обследованных подростков**

Параметры импульсной осциллометрии		Параметры спирометрии			
Методика	Показатели	ФЖЕЛ	ОФВ <sub>1</sub>	ОФВ <sub>0,5</sub>	СОС <sub>25-75</sub>
Спокойное дыхание	Z5	-0,15	-0,27	-0,20	-0,19
	R5	-0,15	-0,27	-0,21	-0,20
	R20	-0,13	-0,26	-0,27	-0,23
	X5	-0,10	-0,14	-0,08	-0,05
	FR	-0,18	-0,41	-0,33	-0,45
	AX	-0,18	-0,41	-0,31	-0,43
Спокойная ЖЕЛ	Z5	-0,17	-0,39	-0,39	-0,37
	R5	-0,16	-0,39	-0,39	-0,37
	R20	-0,11	-0,32	-0,40	-0,33
	X5	-0,16	-0,33	-0,27	-0,29
	FR	-0,14	-0,46	-0,41	-0,56
	AX	-0,15	-0,44	-0,38	-0,53

Примечания: здесь и далее ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за 1-ю с; ОФВ<sub>0,5</sub> — объем форсированного выдоха за 0,5 с; СОС<sub>25-75</sub> — средняя объемная скорость при 25–75 % ЖЕЛ; Z5 — общий дыхательный импеданс; R5 — резистанс на частоте 5 Гц; R20 — резистанс на частоте 20 Гц; X5 — реактанс на частоте 5 Гц; FR — резонансная частота; AX — площадь реактанса.

получающих базисную терапию ( $p < 0,001$ ), и у детей с хорошим контролем БА, получающих БТ ( $p = 0,009$ ), а также по показателю AX у детей с хорошо контролируемой персистирующей БА, не получающих БТ ( $p = 0,01$ ), в сравнении с группой контроля. По показателям Z5, R5, R20, X5 значимые различия выявлены не были. Однако у всех больных персистирующей БА отмечалось умеренное повышение Z5, R5, R20, в группах с полным контролем БА — легкое (ближе к норме), в группах с хорошим контролем БА — умеренно выраженное и на границе с нормой — в группе с интермиттирующей БА. Показатель X5, характеризующий проходимость периферических

дыхательных путей, был умеренно повышен у подростков с хорошим контролем БА независимо от получения базисной терапии (табл. 3).

Показатели ИО на маневре спокойной ЖЕЛ оказались самыми результативными. У больных персистирующей БА, не получающих БТ, с полным контролем заболевания в сопоставлении с показателями здоровых детей статистически значимые различия выявлены по показателям AX ( $p < 0,001$ ), X5 ( $p = 0,009$ ) и FR ( $p = 0,003$ ), которые отражают нарушения проходимости периферических ДП на уровне бронхиол и не сопровождаются клиническими проявлениями. Причем в этой группе более высокая

**Таблица 2**  
**Показатели спирометрии у детей группы контроля и у детей с легкой бронхиальной астмой в периоде ремиссии, в зависимости от степени контроля и получаемой базисной терапии**

Показатели спирометрии	Медианы и интерквартильные размахи значений показателей в группах					
	ГК	ИБА БТ "–" ПК	ПБА БТ "+" ПК	ПБА БТ "–" ПК	ПБА БТ "+" ХК	ПБА БТ "–" ХК
ЖЕЛ, %	95,3	102,3	103,4	99,6	99,7	100,0
	90,8–103,0	95,4–108,3	95,0–109,1	92,7–105,3	94,5–107,3	92,6–107,3
ФЖЕЛ, %	93,3	100,3	102,3	98,0	95,9	97,4
	88,8–103,9	95,1–104,7	92,2–109,4	91,9–104,9	90,4–106,1	91,2–104,2
ОФВ <sub>1</sub> , %	104,1	106,2	103,1	99,9*	95,2	91,8*
	102,0–115,3	98,6–113,9	95,7–109,2	95,0–106,0	83,6–102,6	85,0–98,5
ИТ	95,6	89,9	84,9	86,1	79,5*	80,4**
	90,6–97,6	83,4–93,9	80,4–90,9	81,6–90,1	74,8–84,4	76,1–84,2
СОС <sub>25-75</sub> , %	110,3	94,9	84,5	79,1	67,8*	65,4**
	102,0–125,6	86,1–108,9	65,0–94,6	72,2–95,9	56,2–82,3	53,9–70,7
ПСВ, %	106,7	111,7	105,8	102,0	99,5	100,1
	102,0–114,4	102,4–124,0	94,6–115,3	94,3–116,8	86,5–112,8	90,8–107,6
ОФВ <sub>0,5</sub> , %	104,3	104,9	97,8	101,3	87,2	84,4*
	99,9–110,6	97,7–112,1	94,0–103,7	89,6–104,3	84,6–87,8	77,4–91,5

Примечания: \* —  $p < 0,01$ ; \*\* —  $p < 0,001$  в сопоставлении с группой контроля (ГК). ИБА БТ "–" ПК — группа с интермиттирующей БА с полным контролем заболевания без базисной терапии; ПБА БТ "+" ПК — группа с персистирующей БА с полным контролем заболевания при базисной терапии; ПБА БТ "–" ПК — группа с персистирующей БА с полным контролем заболевания без базисной терапии; ПБА БТ "+" ХК — группа с персистирующей БА с хорошим контролем заболевания при базисной терапии; ПБА БТ "–" ХК — группа с персистирующей БА с хорошим контролем заболевания без базисной терапии; ИТ — индекс Тиффно (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ).

Таблица 3

Показатели спокойной импульсной осциллометрии у детей группы контроля и у детей с легкой БА в периоде ремиссии в зависимости от степени контроля и получаемой базисной терапии

Показатели	Медианы и интерквартильные размахи значений показателей в группах					
	ГК	ИБА БТ "-" ПК	ПБА БТ "+" ПК	ПБА БТ "-" ПК	ПБА БТ "+" ХК	ПБА БТ "-" ХК
Z5, %	102,0	103,1	97,9	105,0	126,9	117,6
	78,3–114,2	85,6–116,6	84,5–119,2	86,6–122,8	103,7–170,6	101,5–158,2
R5, %	102,0	104,1	99,2	104,7	128,2	117,4
	79,9–110,3	88,2–115,9	84,4–122,8	88,9–125,7	104,9–172,0	104,3–162,5
R20, %	103,0	108,2	108,2	114,0	129,4	132,4
	96,8–126,2	95,6–125,0	91,3–128,7	101,7–139,1	114,5–148,2	111,3–154,2
X5, %	88,9	92,3	81,4	87,5	126,1	102,3
	69,1–109,8	72,6–116,9	70,7–126,7	65,0–111,4	86,0–168,1	92,8–152,1
FR	9,0	9,3	12,5	12,8	16,6**	17,8***
	8,6–14,7	8,8–10,8	9,8–16,2	10,4–16,0	11,4–21,6	13,6–19,9
AX	2,2	1,9	4,6	4,5	6,7	7,7*
	1,2–5,9	1,3–2,6	2,1–6,9	2,4–8,0	3,3–11,1	4,5–12,8

Примечания: \* –  $p < 0,01$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  в сопоставлении с группой контроля (ГК); ИО – импульсная осциллометрия.

достоверность различий была по показателю AX, что легко объяснимо, т. к. AX интегрирует значения X5, FR и формы кривой X5.

В группе детей с БА без БТ с хорошим контролем более высокий уровень статистической значимости различий получен по показателям FR ( $p < 0,001$ ) и AX ( $p < 0,001$ ), менее выраженные различия выявлены по показателям X5 ( $p = 0,008$ ) и R5 ( $p = 0,003$ ). Значительно повышенными оказались Z5, его резистивный компонент R5 и R20, X5 – без выраженной частотной зависимости, а также умеренно повышен показатель AX, что характерно для обструкции центральных и периферических отделов ДП. Данные результаты были расценены как свидетельство обструктивных изменений на уровне крупных, средних, мелких бронхов и бронхиол у детей, не получающих БТ, с хорошим контролем БА.

В группе детей, получающих БТ, с полным контролем БА статистически значимые различия в срав-

нении с группой контроля не были установлены. Отмечалось умеренное повышение реактанса X5 и площади реактанса AX как проявление клинически бессимптомной обструкции мелких бронхов и бронхиол.

В группе детей, получающих БТ, с хорошим контролем БА в сопоставлении с показателями детей из контрольной группы статистически значимые различия выявлены по 5 показателям. Наиболее чувствительными из них оказались FR ( $p < 0,001$ ) X5 ( $p < 0,001$ ) и AX ( $p = 0,002$ ). Значительное повышение Z5, R5, R20, X5, AX и выраженная частотная зависимость реактанса характерны для обструкции мелких бронхов. Наиболее высокие процентные значения всех показателей по сравнению с другими группами, вероятно, можно связать с недостаточным контролем БА, требующим назначения БТ.

В группе подростков с интермиттирующей БА статистически значимые различия в сравнении с

Таблица 4

Показатели импульсной осциллометрии во время маневра спокойной ЖЕЛ у детей группы контроля и у детей с легкой БА в периоде ремиссии в зависимости от степени контроля и получаемой базисной терапии

Показатели	Медианы и интерквартильные размахи значений показателей в группах					
	ГК	ИБА БТ "-" ПК	ПБА БТ "+" ПК	ПБА БТ "-" ПК	ПБА БТ "+" ХК	ПБА БТ "-" ХК
Z5, %	104,2	122,8	129,6	132,6	182,7**	158,2
	94,5–115,2	111,2–150,3	114,2–161,5	113,1–161,8	147,2–247,5	127,7–194,5
R5, %	104,4	124,8	128,2	132,4	180,5*	151,7*
	93,8–109,1	110,7–150,4	113,1–161,9	114,7–162,0	145,3–248,3	127,9–194,3
R20, %	105,6	125,8	129,3	132,5	162,2	151,8
	99,0–122,5	115,5–148,6	110,1–152,1	108,3–155,5	129,5–182,8	122,5–175,5
X5, %	102,5	127,4	134,7	138,1*	215,8**	173,8*
	95,4–129,2	103,4–153,9	111,8–180,0	118,2–168,7	141,3–288,0	144,4–232,2
FR	10,5	12,3	18,3	18,4*	22,4**	22,3**
	9,3–14,5	10,8–14,0	13,2–21,1	14,7–21,9	19,4–24,7	19,7–24,5
AX	3,6	4,0	10,8	13,2**	19,3*	18,5**
	2,0–6,0	2,3–6,1	4,6–17,5	7,7–19,8	11,4–25,0	12,1–26,4

Примечания: \* –  $p < 0,01$ ; \*\* –  $p < 0,001$  в сопоставлении с группой контроля.

группой контроля не выявлены. В отличие от 4 групп детей с персистирующей БА данная группа была единственной, в которой значение показателя АХ оставалось в пределах нормы, что свидетельствует об отсутствии патологических изменений на уровне бронхиол и альвеолярных ходов (табл. 4). У детей с персистирующей БА вне зависимости от контроля заболевания и получения базисной терапии отмечалось повышение показателей АХ, Х5 и FR, характеризующих нарушение проходимости периферических ДП (мелких бронхов и бронхиол).

На следующем этапе исследования группа детей с БА была разделена на подгруппы с полным (140 детей) и хорошим контролем заболевания (83 ребенка) вне зависимости от формы БА и получаемой БТ. При сравнении групп с полным и хорошим контролем БА по показателям спирометрии ОФВ<sub>1</sub>, ИТ, СОС<sub>25-75</sub> и ОФВ<sub>0,5</sub> были выявлены статистически значимые различия, но, т. к. их значения находились в пределах нормы или условной нормы, клиническая интерпретация была затруднена.

Показатели спокойной ИО оказались несколько более чувствительными: статистически значимые различия были выявлены по показателям АХ ( $p < 0,001$ ) и FR ( $p = 0,048$ ), но и они также были в пределах нормы или условной нормы. Остальные показатели были умеренно повышены, и группы

различались лишь по более высокому уровню Х5 при хорошем контроле БА.

В то же время при анализе показателей ИО на маневре спокойной ЖЕЛ были выявлены статистически значимые различия по основным параметрам, характеризующим проходимость периферических ДП (Z5, R5, FR, АХ). Кроме того, группы с полным и хорошим контролем различались по уровню повышения всех показателей (умеренные / значительные), что позволило сделать вывод о степени и уровне нарушения проходимости ДП (табл. 5).

Отметим, что при использовании двух методик ИО (при спокойном дыхании и при маневре спокойной ЖЕЛ), статистически значимые различия были получены по показателю АХ. Это подчеркивает целесообразность использования обеих методик, данные которых дополняют и уточняют друг друга.

## Заключение

1. ИО позволяет определить степень выраженности и уровень обструкции дыхательных путей у детей с БА при нормальных функциональных показателях классической спирометрии.
2. В сравнении со спирометрией импульсная осциллометрия позволяет выявить легкую степень нарушения проходимости периферических ДП и

**Таблица 5**  
*Показатели спирометрии и ИО у детей с легкой БА в периоде ремиссии в зависимости от степени контроля и получаемой базисной терапии*

Показатели ФВД	Значения и оценка показателей в группах				p
	Полный контроль		Хороший контроль		
	Медиана и интерквартильный размах	Оценка показателя	Медиана и интерквартильный размах	Оценка показателя	
<b>Спирометрия</b>					
ЖЕЛ, %	101,7 (94,7–107,5)	норма	100,0 (92,9–107,3)	норма	> 0,05
ФЖЕЛ, %	100,4 (93,1–106,8)	норма	96,1 (90,8–105,1)	норма	> 0,05
ОФВ <sub>1</sub> , %	103,7 (96,4–109,2)	норма	93,7 (83,6–101,1)	норма	< 0,001
ИТ	86,4 (81,7–91,6)	норма	79,8 (75,3–84,3)	норма	0,001
СОС <sub>25-75</sub> , %	85,7 (72,3–100,1)	норма	65,8 (53,9–78,4)	усл. норма	< 0,001
ПСВ, %	107,3 (96,1–118,9)	норма	100,0 (88,4–109,4)	норма	> 0,05
ОФВ <sub>0,5</sub> , %	101,8 (94,3–108,8)	норма	87,0 (83,7–88,8)	усл. норма	< 0,001
<b>Импульсная осциллометрия – методика спокойного дыхания</b>					
Z5, %	100,9 (85,5–119,6)	↑	124,7 (102,2–169,0)	↑	> 0,05
R5, %	102,6 (87,0–120,8)	↑	122,7 (104,3–164,5)	↑	> 0,05
R20, %	110,6 (96,8–127,8)	↑	129,9 (11,7–151,3)	↑	> 0,05
X5, %	89,2 (68,9–118,7)	↑	110,0 (92,3–168,1)	↑↑	> 0,05
FR	11,4 (9,3–15,3)	усл. норма	16,9 (13,0–20,2)	усл. норма	0,05
АХ	3,2 (1,8–6,4)	норма	7,3 (4,3–12,0)	усл. норма	< 0,001
<b>Импульсная осциллометрия – методика спокойной ЖЕЛ</b>					
Z5, %	128,8 (112,3–158,0)	↑	170,0 (135,7–220,5)	↑↑	0,05
R5, %	128,9 (112,5–160,3)	↑	170,2 (136,1–217,0)	↑↑	< 0,001
R20, %	129,2 (110,5–150,8)	↑	154,7 (125,6–177,4)	↑↑	0,01
X5, %	132,3 (111,8–167,8)	↑↑	181,7 (141,3–277,9)	↑↑↑	> 0,05
FR	15,5 (12,0–20,2)	усл. норма	22,4 (19,5–24,6)	усл. норма	< 0,001
АХ	8,2 (3,7–14,9)	↑	18,8 (11,8–26,4)	↑↑	0,001

Примечания: ↑ — значение повышено; ↑↑ — значение умеренно повышено; ↑↑↑ — значение существенно повышено.

обеспечить более надежный контроль за течением БА.

3. Данные методик спокойной ИО и ИО при маневре ЖЕЛ дополняют и уточняют друг друга, их рекомендуется использовать в комплексе с традиционной спирометрией.

## Литература

1. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика". 2-е изд. М.: Изд. дом "Русский врач"; 2006.
2. Мизерницкий Ю.Л., Царегородцев А.Д. (ред.). Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. М.; 2005; вып. 5.
3. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма и астмаподобные состояния. Рус. мед. журн. 2002; 10: 5–7.
4. Клинико-функциональные критерии оценки степени тяжести бронхиальной астмы у детей. Лукина О.Ф., Балаболкин И.И., Куличенко Т.В. и др. М.; 2002.
5. Геппе Н.А., Малышев В.С., Лисицын М.Н. и др. Бронхофонография в комплексной диагностике бронхиальной астмы у детей. Пульмонология 2002; 5: 33–39.
6. Калманова Е.Н., Айсанов З.Р. Исследование респираторной функции и функциональный диагноз в пульмонологии. Рус. мед. журн. 2000; 12: 510–514.
7. Лукина О.Ф. Функциональные методы диагностики бронхиальной обструкции у детей. В кн.: Тезисы докладов Межрегиональной пульмонологической конф. "Пульмонология детского возраста: проблемы и лечение". М.; Иваново; 2002: 22–25.
8. Антонова Е.А., Желенина Л.А. Импульсная осциллометрия — новый метод функциональной диагностики у детей младшего возраста. Пульмонология 2003; 6: 30–34.
9. Cuijpers C.E., Wesseling G., Swaen G.M.H. et al. Frequency dependence of oscillatory resistance in healthy primary school children. Respiration 1993; 60 (2): 149–154.
10. Klug B., Bisgaard H. Measurement of lung function in awake 2–4 year-old asthmatic children during methacholin challenge and acute asthma: a comparison of the impulse oscillation technique, the interrupter technique, and transcutaneous measurement of oxygen versus whole-body plethysmography. Pediatr. Pulmonol. 1996; 21: 290–300.
11. Vogel J., Smidt U. Impulse oscillometry — analysis of lung mechanics in general practice and the clinic, epidemiological and experimental research. Frankfurt: Pmi Verlagsgruppe GmbH; 1994.
12. Smith H.J., Reinhold P., Goldman M.D. Forced oscillation technique and impulse oscillometry. Eur. Respir. Monogr. 2005; 31: 72–105.
13. Клемент Р.Ф., Зильбер Н.А. Функционально-диагностические исследования в пульмонологии: Метод. рекомендации. СПб.; 1994.
14. Smith H.J., Vogel J., Arnold J. et al. Impulse oscillometry for early diagnosis of obstructive airway diseases. Recommendations. English Ed. London; 1997.
15. Использование импульсной осциллометрии для оценки функции дыхания при респираторной патологии у детей и взрослых: Метод. рекомендации. СПб.; 2003.

Поступила 28.04.07  
© Коллектив авторов, 2007  
УДК 616.248-053.2-092

С.Э.Цыпленкова, Ю.Л.Мизерницкий

## Уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе как биологический маркер аллергических воспалений дыхательных путей у детей

ФГУ "Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава", г. Москва

S.E.Tsyplenkova, Yu.L.Mizernitsky

## Nitric oxide as a biomarker of allergic inflammation in children

### Summary

The aim of this study was to analyze clinical importance of exhaled nitric oxide (NOex) measurement for early detection, differential diagnosis and control of treatment of chronic respiratory pathology in children. The study involved 412 children of 5 to 18 years old with different chronic bronchopulmonary diseases. Apart from a typical clinical, laboratory, and instrumental diagnostic methods, NOex was measured in all the children using the chemiluminescent gas analyzer 280i (Sievers, USA). The control group included 30 healthy children aged 5 to 18 with mean NOex  $14.8 \pm 1.4$  ppb ( $9.2 \div 21.4$  ppb). The majority of asthmatic children had high NOex ( $> 20$  ppb in 284 (90 %) asthmatic children),  $p < 0.01$ , both in stable asthma and exacerbation. The NOex level was directly correlated to the severity and period of the disease (frequency of asthma attacks, time from the last asthma attack, lung function parameters), and blood levels of allergic markers (eosinophils, total IgE, circulating immune complexes, IL-4). Therefore, NOex monitoring was useful in evaluating the efficacy of different treatment modes. In other chronic respiratory diseases, NOex level was also elevated but to lesser degree. In children with primary ciliary dyskinesia, NOex was significantly below the normal level that could be used as a preliminary screening tool. In conclusion, NOex measurement is a reliable and objective method to control allergic inflammation in the airways. It is of great clinical importance and is helpful in differential diagnosis of chronic respiratory diseases and confirmation of the diagnosis. It allows individual choice of therapy, control of the patient's adherence to treatment and prognosis of future exacerbations.

### Резюме

Исходя из задачи исследования — определить клиническую значимость уровня оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе (ВВ) для ранней диагностики, дифференциального диагноза и контроля эффективности терапии, было обследовано 412 детей в возрасте 5–18 лет с различными хроническими заболеваниями бронхолегочной системы. Помимо стандартного клинико-лабораторного и инструментального обследования, всем детям проводилось измерение уровня NO в ВВ в режиме *on-line* (50 мл/с) хемилюминесцентным газоанализатором 280i (Sievers, США). В качестве группы сравнения обследованы 30 практически здоровых детей в возрасте 5–18 лет, средний уровень выдыхаемого NO у них составил  $14,8 \pm 1,4$  ppb ( $9,2 \div 21,4$  ppb). У большинства пациентов с бронхиальной астмой (БА) уровень NO в выдыхаемом воздухе был достоверно повышен (у 284 пациентов с БА, т. е. у 90 %, уровень NO в ВВ — выше 20 ppb;  $p < 0,01$ ) как в период обострения, так и в ремиссии заболевания и напрямую зависел от степени тяжести и периода заболевания. Данный маркер прямо коррелировал с отдельными показателями степени тяжести (частотой приступов удушья, давностью последнего приступа, основными параметрами функции внешнего дыхания), различными маркерами аллергического воспаления в крови (уровнем эозинофилии, общего IgE, циркулирующих иммунокомплексов (ЦИК), ИЛ-4). Убедительно показана целесообразность мониторинга уровня NO в ВВ для контроля эффективности терапии БА у детей при разных схемах лечения. Приведены сравнительные данные по уровню NO при других хронических заболеваниях органов дыхания, при которых он, как правило, был повышен в меньшей степени, чем при БА. В то же время у детей с первичной цилиарной дискинезией уровень выдыхаемого NO был достоверно ниже нормальных значений, что может быть использовано для предварительного скрининга. Таким образом, показано, что измерение уровня NO в ВВ является одним из надежных объективных способов контроля над уровнем аллергического воспаления дыхательных путей. Данный метод имеет высокую клиническую значимость, так как помогает в дифференциальной диагностике хронических заболеваний легких и верификации диагноза, позволяет осуществлять индивидуальный подбор необходимой терапии, контроль за выполнением врачебных рекомендаций, а также прогнозировать возможные обострения.

Одними из наиболее трудных задач детской пульмонологии являются ранняя диагностика хронических заболеваний бронхолегочной системы у детей и своевременный подбор адекватной терапии, направленной на предупреждение обострений, профилактику тяжелого течения болезни. Аллергические заболевания респираторного тракта относятся к самым распространенным хроническим болезням легких у детей [1]. Большое внимание в последнее время уделяется такому чувствительному маркеру аллергического воспаления дыхательных путей, как

уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе [2, 3]. Однако в отечественной педиатрической пульмонологии этому современному методу посвящены лишь единичные работы [4, 5]. Задачей настоящего исследования стало выявление клинической значимости определения данного маркера для ранней диагностики, дифференциального диагноза и контроля эффективности терапии хронических заболеваний легких у детей.

Оксид азота (NO) присутствует в воздухе в чрезвычайно малых концентрациях — от 1 до 600 ppb

(1 ppb — одна частица газа на миллиард частиц газовой смеси). В организме человека он играет важную биологическую роль, определяемую его медиаторными функциями в разнообразных физиологических и патофизиологических процессах в большинстве систем: сердечно-сосудистой (регулирует тонус и структуру сосудов, оказывает антитромботическое действие), дыхательной (оказывает бронхорасширяющее действие), нервной (регулирует тонус гладких мышц сосудов, бронхов, пищеварительной и мочеполовой систем, возможно, участвует в функции памяти и болевой рецепции), иммунной (регулирует воспаление и иммунную защиту). Фермент NO-синтазы присутствует во многих клетках организма: в эндотелии, в нейронах, в миоцитах сосудов, скелетных мышцах, миокарда, в тромбоцитах, фибробластах, иммунных клетках, нейтрофилах, тучных клетках, гепатоцитах [2–6].

В легких NO синтезируется в клетках эндотелия артерий и вен, нейронах неадренергической холинергической ингибирующей нервной системы (НАНХ), эпителиоцитах, макрофагах, нейтрофилах. Эндогенный NO образуется из аминокислоты аргинина при помощи NO-синтазы, которая существует в 3 изоформах: 2 конститутивные изоформы находятся в эндотелиальных клетках и нейронах и активируются при увеличении концентрации внутриклеточного кальция (обычно в ответ на физиологические стимулы), 3-я изоформа является индуцибельной и начинает синтезироваться в некоторых типах клеток в ответ на присутствие провоспалительных цитокинов и эндотоксина, причем эта индукция блокируется кортикостероидами. Все эти изоформы NO-синтазы были обнаружены в респираторном тракте человека. Имеются сведения о генетической гетерогенности уровней NO-синтаз, что, в частности, может обуславливать особенности клинического течения и степень активности бронхиальной астмы (БА), определяя различный уровень контроля и прогноз течения данного заболевания [5, 7–10].

Оксид азота выполняет в респираторном тракте определенную функцию в физиологических и патофизиологических реакциях. Высокая концентрация NO в околоносовых пазухах имеет защитное значение для слизистых оболочек верхних дыхательных путей, так как он токсичен для бактерий, вирусов и паразитов. В нижних отделах респираторного тракта NO играет, по-видимому, сходную роль в связи с тем, что быстрая экспрессия индуцибельной синтазы в эпителиоцитах может обеспечивать неспецифическую защиту респираторного тракта. И хотя считается, что эндогенный NO у человека является важным бронхорасширяющим нейротрансмиттером и мощным вазодилататором, его роль в регуляции бронхиальной проходимости и вентиляционно-перфузионных отношений нуждается в уточнении [3, 11–18].

Оксид азота определяют непосредственно при анализе воздушной смеси, выдыхаемой испытуемым. Об уровне NO можно также судить, измеряя

концентрацию его метаболитов в конденсате выдыхаемого воздуха, так как сам NO очень нестоек и быстро метаболизируется. Последняя методика весьма трудоемка. Поэтому во всем мире предпочтение отдается первому варианту анализа. Процедура измерения NO в выдыхаемом воздухе (ВВ) является неинвазивной, безопасной, воспроизводимой у пациентов практически любого возраста, не требует длительного времени для анализа полученных результатов, что делает ее особо ценной в педиатрической практике. Для детей старше 6 лет и взрослых измерение обычно производят в режиме *on-line* (т. е. непосредственно в потоке ВВ), требующем определенной кооперации действий пациента и врача для выполнения дыхательных маневров. Для дошкольников предложен способ определения NO в ВВ в режиме *off-line* (анализируется газовая смесь из специального резервуара-баллона, куда испытуемый делает несколько выдыхов), однако ввиду высокой погрешности эта методика применяется реже. У младенцев используют метод непрерывной оценки уровня NO при каждом выдохе через специальную маску, соединенную с газоанализатором [2, 3].

В большинстве случаев выдыхаемый NO измеряется газоанализаторами методом хемилюминесценции. При этом в результате реакции NO с озоном, генерируемым анализатором, образуется молекула диоксида азота (NO<sub>2</sub>) с высокоэнергетическим электроном, впоследствии испускающим фотон, регистрируемый датчиком. Современные газовые анализаторы способны определять концентрацию NO менее 1 ppb, что вполне достаточно для клинических исследований ВВ. В норме самые высокие концентрации NO обнаруживаются в верхних отделах респираторного тракта (до 1000 ppb в носоглотке и околоносовых пазухах), наименьшие (около 7 ppb) — в нижних отделах дыхательных путей, что подтверждено при обследовании пациентов с трахеостомой. В среднем, уровень NO в выдыхаемом воздухе у здоровых лиц колеблется от 10 до 20 ppb при соблюдении стандартов измерений, рекомендованных Европейским респираторным и Американским торакальным обществами [19, 20]. Многими исследователями были выявлены различные причины, ведущие к изменению содержания NO в ВВ [3, 11, 12, 21–29].

В клинике пульмонологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава было обследовано 412 детей с различными хроническими заболеваниями бронхолегочной системы в возрасте 5–18 лет, в том числе 316 — с БА, 30 — с пороками развития бронхолегочной системы, 22 — с экзогенным аллергическим альвеолитом, 24 — с аллергическим трахеобронхитом, 14 — с первичной цилиарной дискинезией (ПЦД) и 6 — с легочной формой муковисцидоза. Подавляющее большинство среди обследованных составили мальчики — 278 (67 %) детей, девочек было 134 (33 %). Преобладали дети среднего и старшего школьного возраста. Наряду со стандартным клинико-лабораторным и инструментальным

обследованием всем детям проводилось измерение уровня NO в ВВ в режиме *on-line* хемилюминесцентным газоанализатором 280i (Sievers, США). Для оценки функции внешнего дыхания (ФВД) выполняли спирометрию и бодиплетизмографию на приборе *Master Screen* (Jaeger, Германия). Диагноз и тяжесть течения БА устанавливались в соответствии с критериями Национальной программы "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики" [1]. Диагнозы других бронхолегочных заболеваний верифицировались согласно "Классификации неспецифических бронхолегочных болезней у детей" [30]. У детей с пороками развития бронхолегочной системы характер поражения был подтвержден результатами рентгенологического, томографического, а в ряде случаев — бронхологического и ангиографического обследований. Диагноз муковисцидоза устанавливался по совокупности анамнестических данных, результатов комплексного обследования, а также специфических тестов (определение хлоридов пота биохимическим способом и на аппарате "Макродакт", разницы назальных потенциалов, ДНК-диагностика). Диагноз ПЦД у детей был подтвержден отсутствием движения ресничек при исследовании биоптатов назального и бронхиального эпителия при фазово-контрастной и световой компьютеризированной микроскопии.

В качестве группы сравнения обследованы 30 практически здоровых детей в возрасте 5–18 лет без острых и хронических заболеваний, с неотягощенным аллергоанамнезом. Функциональные параметры испытуемых не выходили за пределы колебаний общепринятых нормальных значений, а средний уровень выдыхаемого NO у них составил  $14,8 \pm 1,4$  ppb (с колебаниями от 9,2 до 21,4 ppb) при стандартной скорости потока 50 мл/с [20, 22].

Среди наблюдавшихся в клинике 316 детей с БА различной степени тяжести в возрасте 5–18 лет преобладали пациенты со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания. В зависимости от периода течения и степени тяжести бронхиальной астмы (БА) на момент обследования, пациенты были распределены в следующие подгруппы (рис. 1): легкая БА (ЛБА), период ремиссии, — 18 чел.; ЛБА, период обострения, — 10 чел.; БА средней степени тяжести (СБА), период ремиссии, — 65 чел.; СБА, период

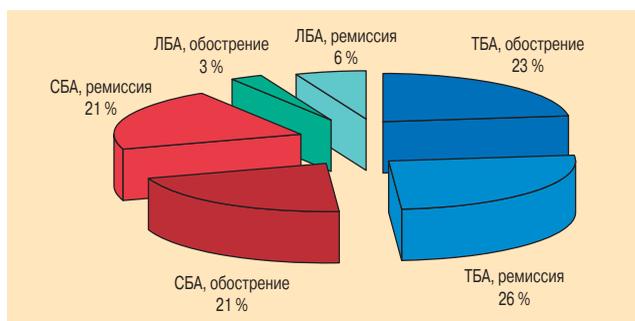


Рис. 1. Распределение обследованных больных БА по степени тяжести

Таблица 1  
Уровень NO в ВВ у детей с БА в зависимости от тяжести и периода течения заболевания

Тяжесть течения БА	Уровень NO в ВВ, ppb	
	в период обострения	в период ремиссии
Легкая	$52,7 \pm 3,9^*$ (36,0 ÷ 73,1) (n = 10)	$20,1 \pm 1,7^*$ (6,5 ÷ 36,7) (n = 18)
Средняя	$82,6 \pm 3,3^*$ (10,2 ÷ 262) (n = 66)	$36,2 \pm 3,7^*$ (5 ÷ 207) (n = 65)
Тяжелая	$94,1 \pm 4,6^*$ (9 ÷ 270) (n = 73)	$28,1 \pm 1,9^*$ (7,4 ÷ 94,6) (n = 83)

Примечание: \* —  $p < 0,05$ .

обострения, — 66 чел.; тяжелая БА (ТБА), период ремиссии, — 83 чел.; ТБА, период обострения, — 73 чел. Средний возраст обследованных детей составил  $11,7 \pm 0,2$  года (5 ÷ 18) и достоверно не различался во всех подгруппах. Средний рост ( $152,1 \pm 1,1$  см, 102 ÷ 198) и масса ( $45,1 \pm 1,0$  кг, 16 ÷ 122) также были сопоставимы во всех подгруппах.

Уровень выдыхаемого NO у детей с БА различной степени тяжести в среднем составил  $52,1 \pm 4,6$  ppb (10,3 ÷ 270,0) и напрямую зависел как от периода течения, так и от тяжести заболевания: при обострении заболевания он был увеличен в среднем до  $65,3 \pm 3,4$  ppb (17,4 ÷ 270), а в период ремиссии — до  $34,9 \pm 2,4$  ppb (10,3 ÷ 157), что достоверно превышало границы нормальных значений данного показателя ( $p < 0,01$ ). Зависимость уровня выдыхаемого NO от тяжести и периода течения заболевания представлена в табл. 1 и на рис. 2.

Следует отметить, что у детей с БА в период ремиссии уровень выдыхаемого NO приближался к верхним значениям нормы. Исключение составляла группа пациентов с СБА в период ремиссии, у которых уровень выдыхаемого NO почти в 2 раза превышал

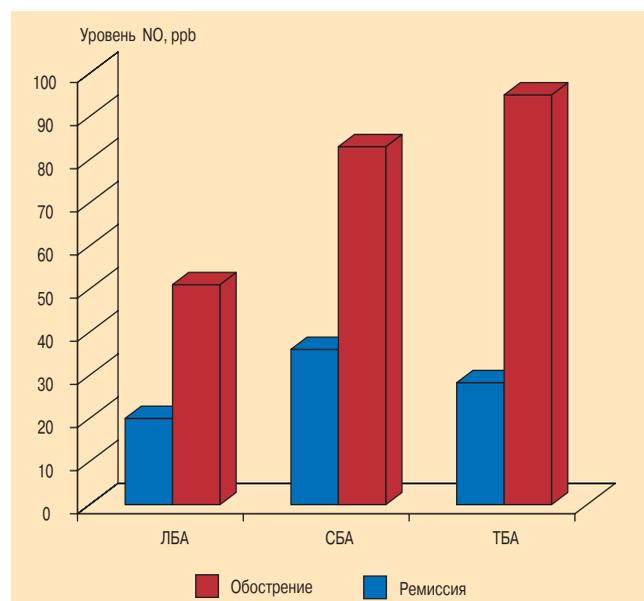


Рис. 2. Зависимость уровня выдыхаемого оксида азота от тяжести и периода течения БА у детей

нормальное значение. По-видимому, это объясняется тем, что традиционно большая часть пациентов данной группы вне обострения заболевания в качестве базисной терапии получала нестероидные противовоспалительные препараты, которые, по данным литературы и собственным наблюдениям, в меньшей степени влияют на содержание NO в ВВ. Таким образом, у большинства пациентов с БА уровень выдыхаемого NO достоверно повышен (у 284 пациентов с БА, т. е. у 90 %, уровень NO в ВВ — выше 20 ppb при  $p < 0,01$ ) как в период обострения, так и на стадии ремиссии и напрямую зависит от степени тяжести заболевания.

Для сопоставления уровней выдыхаемого NO при хронических неспецифических бронхолегочных заболеваниях были обследованы 96 детей, сопоставимых по возрасту и росту с основной группой пациентов: средний возраст составил  $11,7 \pm 0,3$  года ( $5 \div 17$ ), средний рост ( $148,7 \pm 1,9$  см,  $110 \div 192$ ). Средняя масса пациентов была достоверно ниже, чем в основной группе ( $40,2 \pm 1,5$  кг,  $16 \div 94$ ), что обусловлено тяжелым хроническим заболеванием ( $p = 0,01$ ). Почти 50 % обследованных детей составили девочки (47 чел.).

Измерение уровня NO в ВВ оказалось полезным при дифференциации аллергических заболеваний дыхательных путей от других хронических воспалительных бронхо-легочных заболеваний у детей. При аллергическом трахеобронхите уровень выдыхаемого NO в период обострения заболевания составил  $25,5 \pm 3,6$  ppb ( $11,6 \div 79,8$ ), в период ремиссии (на

фоне терапии кромоном, задитеном) —  $17,7 \pm 3,9$  ppb ( $8,6 \div 36,4$ ;  $p > 0,05$ ). Умеренно повышенный уровень NO в ВВ при данном заболевании косвенно отражал степень выраженности аллергического воспаления дыхательных путей. На фоне противовоспалительной терапии параллельно с клиническим улучшением отмечался регресс уровня выдыхаемого NO вплоть до нормальных значений.

При экзогенном аллергическом альвеолите у детей с хронической формой заболевания уровень выдыхаемого NO в среднем составил  $28,1 \pm 5,7$  ppb ( $2,4 \div 100$ ): в период обострения заболевания NO в ВВ достигал  $37,1 \pm 6,7$  ppb ( $12,8 \div 101,1$ ) ( $p < 0,01$ ), в период ремиссии на фоне адекватно подобранной терапии системными или ингаляционными кортикостероидами он становился близким к нижней границе нормы —  $13,4 \pm 3,8$  ppb ( $6,8 \div 58,4$ ;  $p < 0,01$ ).

У пациентов с пороками развития бронхолегочной системы уровень NO в ВВ был сопоставим с таковым у здоровых детей ( $16,4 \pm 1,8$  ppb;  $4,4 \div 43,4$ ) и не зависел от степени активности основного заболевания и объема терапии, однако у пациентов с сопутствующими аллергическими заболеваниями он обратимо умеренно повышался (на 25–30 % от исходного) на фоне обострения заболевания, что трактовалось как вклад аллергической составляющей и учитывалось при назначении противовоспалительной терапии.

Уровень выдыхаемого NO у детей с муковисцидозом составил  $7,5 \pm 2,5$  ppb ( $4,4 \div 17,6$ ) и был значительно ниже показателей у здоровых детей, однако

**Таблица 2**  
**Сравнительные уровни NO в ВВ (ppb) при различных хронических бронхолегочных заболеваниях у детей**

Группы детей	ЛБА	СБА	ТБА	АТБ	ЭАА	Пороки БЛС	МВ	ПЦД	Здоровые
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>В фазу обострения</b>	$52,7 \pm 3,9^*$ $36,0 \div 73,1$ (n = 10)	$82,6 \pm 3,3^*$ $10,2 \div 262$ (n = 66)	$94,1 \pm 4,6^*$ $9 \div 270$ (n = 73)	$25,5 \pm 3,6$ $11,6 \div 79,8$ (n = 13)	$37,1 \pm 6,7^*$ $12,8 \div 101,1$ (n = 18)	$24,7 \pm 2,6^{**}$ $17,8 \div 34,7$ (n = 7)	–	–	–
	$P_{1-2} < 0,01$	$P_{2-1} < 0,01$	$P_{3-1} < 0,01$	$P_{4-1} < 0,01$	$P_{5-1} < 0,01$	$P_{6-1} < 0,01$			
	$P_{1-3} < 0,01$	$P_{3-1} = 0,03$	$P_{3-2} = 0,03$	$P_{4-2} < 0,01$	$P_{5-2} < 0,01$	$P_{6-2} < 0,01$			
	$P_{1-4} < 0,01$	$P_{4-1} < 0,01$	$P_{3-4} < 0,01$	$P_{4-3} < 0,01$	$P_{5-3} < 0,01$	$P_{6-3} < 0,01$			
	$P_{1-5} < 0,01$	$P_{5-1} < 0,01$	$P_{3-5} < 0,01$						
	$P_{1-6} < 0,01$	$P_{6-1} < 0,01$	$P_{3-6} < 0,01$						
<b>В фазу ремиссии</b>	$20,1 \pm 1,7^*$ $6,5 \div 36,7$ (n = 18)	$36,2 \pm 3,7^*$ $5,0 \div 207$ (n = 65)	$28,1 \pm 1,9^*$ $7,4 \div 94,6$ (n = 83)	$17,7 \pm 3,9$ $8,6 \div 36,4$ (n = 24)	$13,4 \pm 3,8^*$ $6,8 \div 58,4$ (n = 22)	$16,4 \pm 1,8^*$ $4,4 \div 43,4$ (n = 23)	$7,5 \pm 2,5$ $4,4 \div 17,6$ (n = 6)	$6,7 \pm 0,7$ $3,7 \div 11,4$ (n = 14)	$14,8 \pm 1,4$ $9,2 \div 21,4$ (n = 30)
	$P_{1-2} = 0,03$	$P_{2-1} = 0,03$	$P_{3-2} = 0,04$	$P_{4-2} < 0,01$	$P_{5-2} < 0,01$	$P_{6-2} < 0,01$	$P_{7-1} < 0,01$	$P_{8-1} < 0,01$	$P_{9-1} = 0,03$
	$P_{1-7} < 0,01$	$P_{2-3} = 0,04$	$P_{3-4} < 0,02$	$P_{4-3} < 0,02$	$P_{5-3} < 0,01$	$P_{6-3} < 0,02$	$P_{7-2} < 0,01$	$P_{8-2} < 0,01$	$P_{9-2} < 0,01$
	$P_{1-8} < 0,01$	$P_{2-4} < 0,01$	$P_{3-5} < 0,01$	$P_{4-8} = 0,04$		$P_{6-7} = 0,03$	$P_{7-3} < 0,01$	$P_{8-3} < 0,01$	$P_{9-3} < 0,01$
	$P_{1-9} = 0,03$	$P_{2-5} < 0,01$	$P_{3-6} < 0,02$			$P_{6-8} < 0,01$		$P_{8-4} < 0,01$	$P_{8-8} < 0,01$
		$P_{2-6} < 0,01$	$P_{3-7} < 0,01$					$P_{8-6} < 0,01$	
		$P_{2-7} < 0,01$	$P_{3-8} < 0,01$					$P_{8-9} < 0,01$	
		$P_{2-8} < 0,01$	$P_{3-9} < 0,01$						
		$P_{2-9} < 0,01$							

Примечание: БА — бронхиальная астма, АТБ — аллергический трахеобронхит, ЭАА — экзогенный аллергический альвеолит, БЛС — бронхолегочная система, МВ — муковисцидоз, ПЦД — первичная цилиарная дискинезия; \* —  $p < 0,05$ .

достоверность различий оказалась невысокой ( $p = 0,056$ ) [13, 24, 29]. Уровень выдыхаемого NO у пациентов с ПЦД составил  $6,7 \pm 0,7$  ppb ( $3,7 \div 11,4$ ), что было достоверно ниже нормальных значений данного показателя в других группах обследованных детей ( $p < 0,01$ ). Этот факт может быть успешно использован в комплексном обследовании для скрининга пациентов с целью выявления ПЦД [25, 26, 31]. Результаты исследования представлены в табл. 2.

В соответствии с задачами исследования особое внимание было уделено группе детей с БА. Следует напомнить, что у подавляющего числа пациентов с БА уровень NO в выдыхаемом воздухе был достоверно повышен и находился в тесной зависимости от степени тяжести, фазы заболевания и объема получаемой терапии [21, 28, 32–36]. При анализе зависимости степени тяжести заболевания и уровня NO в ВВ у пациентов с ЛБА выявлена достоверная корреляция ( $r = 0,38$ ) между частотой приступов удушья и уровнем выдыхаемого NO. Вне зависимости от объема терапии у детей с ЛБА в периоде обострения и при малом сроке ремиссии уровень NO в ВВ значительно превышал границы нормальных значений, с увеличением продолжительности ремиссии заболевания он снижался вплоть до нормы. Повышение уровня NO в ВВ сопровождалось умеренным снижением показателей ФВД, полностью обратимым при пробе с сальбутамолом, или при высоких исходных показателях ФВД — положительной реакцией на пробу с физической нагрузкой. Пациенты с нормальными значениями уровня NO в ВВ, как правило, имели ЛБА, более длительную ремиссию и нормальные показатели ФВД.

При обострении СБА отмечалось значительное повышение уровня выдыхаемого NO, сопровождавшееся умеренно выраженными вентиляционными нарушениями по обструктивному типу, увеличенным внутригрудным объемом и значительным нарастанием остаточного объема легких. Выявлена прямая корреляционная связь между уровнем NO в ВВ и отдельными параметрами ФВД (ПОС, ОФВ<sub>1</sub>, МОС<sub>25</sub>, ОЕЛ) ( $r = 0,35; 0,41; 0,36$  и  $0,41$  соответственно), содержанием в крови общего IgE ( $r = 0,43$ ). В период ремиссии СБА уровень выдыхаемого NO был умеренно повышен и сопровождался нормальными функциональными показателями при умеренно увеличенном остаточном объеме легких (ООЛ). Выявлена прямая корреляционная связь между уровнем NO в ВВ и частотой приступов удушья ( $r = 0,48$ ), бронхиальным сопротивлением ( $r = 0,35$ ), количеством эозинофилов периферической крови ( $r = 0,37$ ), содержанием в крови общего IgE ( $r = 0,35$ ), IL-4 ( $r = 0,68$ ).

При обострении ТБА отмечалось резкое увеличение уровня выдыхаемого NO, сопровождающееся вентиляционными нарушениями по обструктивному типу (от умеренных до выраженных), умеренно увеличенным внутригрудным объемом и резким нарастанием остаточного объема легких. Выявлена об-

ратная корреляционная связь между уровнем NO в ВВ и давностью последнего приступа удушья ( $r = -0,34$ ), и прямая — с показателем общей емкости легких (ОЕЛ) ( $r = 0,33$ ), содержанием IL-4 в крови ( $r = 0,43$ ).

В период ремиссии ТБА уровень выдыхаемого NO оставался несколько увеличенным и сопровождался незначительным снижением основных функциональных показателей, а также умеренным увеличением ООЛ. При ТБА в фазе ремиссии выявлена прямая корреляционная связь между содержанием ЦИК в крови и уровнем NO в ВВ ( $r = 0,31$ ).

Таким образом, уровень NO в ВВ прямо коррелировал с отдельными показателями степени тяжести (частотой приступов удушья, давностью последнего приступа, основными параметрами ФВД), различными маркерами аллергического воспаления (уровнем эозинофилии периферической крови, содержанием общего IgE, ЦИК, IL-4 в сыворотке крови) при БА у детей в зависимости от фазы заболевания и объема противовоспалительной терапии, отражая всю палитру различных звеньев патогенеза данного заболевания [37–48].

Нами также была предпринята попытка оценить клиническую значимость мониторинга уровня NO в ВВ для контроля эффективности терапии БА у детей при разных схемах лечения [49–59]. Уровень выдыхаемого NO в ремиссии СБА и при легкой персистирующей БА практически не различался у пациентов, не получающих базисную терапию, и у детей, лечившихся кромоновыми препаратами, но был достоверно ниже у детей, получающих ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС). В то же время частота приступов удушья оказалась минимальной у пациентов, принимающих иГКС, и была значимо большей у детей, получающих кромоны, и максимальной — у пациентов, к которым не применялась базисная терапия. Это, в свою очередь, выявило преимущества базисной противовоспалительной терапии иГКС перед другими схемами лечения ЛБА и СБА. Уровень NO в ВВ и показатели ФВД в периоде ремиссии ТБА достоверно не различались у пациентов, получавших в качестве базисной терапии иГКС или комбинированную терапию (иГКС +  $\beta_2$ -агонист пролонгированного действия). Однако при обострении ТБА уровень NO был достоверно ниже у детей, получавших терапию иГКС, в сравнении с пациентами, получавшими комбинированные препараты, при сопоставимой частоте приступов удушья и выраженности функциональных нарушений.

Наибольшее количество наблюдений относилось к терапии иГКС (или их комбинации с пролонгированными  $\beta_2$ -агонистами). При наблюдении в динамике у пациентов с исходно высоким уровнем NO в ВВ под действием противовоспалительной терапии иГКС отмечался быстрый и дозозависимый регресс его уровня вплоть до нормальных значений. Во многих случаях контроль уровня NO в ВВ позволял индивидуализировать терапию. В частности, у пациентов

с тяжелой непрерывно рецидивирующей БА на фоне индивидуальной коррекции базисной терапии иГКС под контролем уровня NO в ВВ удалось добиться стабилизации состояния в более короткие сроки, чем при использовании стандартных схем лечения. При этом темпы падения уровня NO в ВВ напрямую зависели от дозы получаемых иГКС. С другой стороны, нередко у пациентов с БА повышение уровня NO в ВВ опережало клинико-функциональные признаки обострения заболевания (кашель, одышка, сухие свистящие хрипы при аускультации, снижение пиковой скорости выдоха и других показателей ФВД), что позволило отнести этот показатель к наиболее ранним и достоверным маркерам активности аллергического воспаления дыхательных путей и служило основанием для пересмотра тактики лечения этих больных [55, 57, 58].

Как свидетельствуют проведенные на протяжении 12 мес. катamnестические исследования, дети с БА, у которых к моменту выписки на фоне индивидуально подобранной базисной терапии было достигнуто значимое снижение уровня NO в ВВ (на 50 % и более от исходного), при дальнейшем соблюдении рекомендаций имели достоверно лучшие отдаленные результаты лечения в виде урежения приступов удушья (в среднем в 8 раз), в том числе — ночных (в 6 раз), более легкого течения приступов, уменьшения в 9,5 раз потребности в дополнительных ингаляциях  $\beta_2$ -агонистов, улучшения переносимости физических и психоэмоциональных нагрузок [33, 38, 57].

В ряде случаев объективная оценка уровня NO в ВВ у пациентов с БА позволяла выяснить степень комплайенса, то есть приверженность больных врачебным рекомендациям в целом [28]. При выявлении высокого уровня NO у пациентов, получающих оптимальные с клинической точки зрения дозы иГКС, обычно были необходимы корректировка ингаляционной техники, проведение дополнительной разъяснительной работы о важности регулярного базисного лечения и проверка соблюдения элиминационного режима, после чего отмечалась быстрая стабилизация клинического состояния (без изменения объема терапии) и регресс уровня NO в ВВ вплоть до нормальных значений, даже опережающий нормализацию функциональных показателей. Это особенно важно в отношении некоторых подростков, больных БА, порой недостаточно критично оценивающих свое состояние.

В качестве иллюстрации приводим 2 клинических наблюдения.

### Клинический пример 1

В пульмонологическом отделении находилась Анастасия Т., 15 лет, для планового обследования и коррекции базисной терапии. Из анамнеза известно, что девочка из семьи с неотягощенной наследственностью по аллергическим заболеваниям, от 1-й беременности, протекающей с токсикозом 2-й поло-

вины, от 1-х срочных физиологических родов, с массой 3 370 г, длиной тела 52 см, оценкой по шкале Апгар 8/9 б. Находилась на грудном вскармливании до 1 мес., с рождения отмечались распространенные проявления атопического дерматита. Раннее развитие — без отклонений. С 1,5 года относилась к часто болеющим детям, многократно перенесла обструктивный бронхит. В 4 года впервые возник типичный приступ удушья при контакте с кошкой. В последующем заболевание быстро прогрессировало, приобрело тяжелое течение: приступы удушья стали ежедневными, для купирования их требовалось в/м введение эуфиллина, преднизолона. Терапия кромолиновыми препаратами, пролонгированными теофилинами была безуспешной. С 7 лет ребенок признан инвалидом детства. По тяжести состояния в последние 7 лет получала иГКС (Альдецин, Бекотид, Фликсотид) в постепенно нарастающих дозах. За 1 год до поступления переведена на прием Серетиды (50 / 250 мкг × 2 р/сут), на фоне которого приступы удушья стали протекать легче, но все же были ежедневными, иногда — ночными, была резко снижена переносимость физических нагрузок. Пикфлоуметрия не проводилась. Бытовой анамнез не отягощен.

При поступлении состояние тяжелое по основному заболеванию. Жалобы на ежедневные приступы удушья, возникающие при незначительной физической и эмоциональной нагрузке, купирующиеся ингаляцией 10–15 капель Беродуала через небулайзер или 1–2 дозами сальбутамола.

При осмотре девочка правильного телосложения, достаточного питания. Кожа бледная, с распространенными проявлениями атопического дерматита. Перiorбитальный цианоз. Видимые слизистые оболочки обычной окраски, чистые. Носовое дыхание умеренно затруднено, отделяемого нет. Одышки в покое, кашля нет. Грудная клетка несколько вздута. Перкуторный звук над всей поверхностью легких коробочный, дыхание равномерно ослаблено, хрипы не выслушиваются. Сердечные тоны звучные, акцент второго тона над легочной артерией, ритм правильный. Живот мягкий, безболезненный, паренхиматозные органы не увеличены. Физиологические отправления в норме.

При обследовании в общем анализе крови относительный уровень эозинофилов составил 2 %, при иммунологическом обследовании уровень общего IgE был резко увеличен (2 190 МЕ/мл при норме до 83 МЕ/мл), умеренно повышен уровень ЦИК (до 0,113 ед. опт. пл. при норме до 0,110 ед. опт. пл.). Выявлены специфические IgE к клещам домашней пыли двух типов, эпидермису кошки и собаки (средняя степень сенсибилизации). Отмечалось значительное увеличение уровней ИЛ-4 и ТНФ- $\alpha$  до 611 и 277 пкг/мл соответственно (при норме до 50 пкг/мл). При рентгенографии легких определялись признаки выраженного обструктивного синдрома. По результатам функционального обследования отмечались признаки незначительного смешанного нарушения

вентиляции (ЖЕЛ 88 %, ФЖЕЛ 89 %, ОФВ<sub>1</sub> 93 %, ПСВ 86 %, МОС<sub>25</sub> 81 %, МОС<sub>50</sub> 77 %, МОС<sub>75</sub> 81 %), проба с Вентолином — положительная. По данным бодиплетизмографии выявлены значительно повышенные бронхиальное сопротивление (158 %) и внутригрудной объем (165 %), резко увеличенный остаточной объем легких (263 %), общая емкость легких (ОЕЛ) была близка к верхней границе нормы (121 %). Уровень NO в выдыхаемом воздухе составил 176 ppb (при норме 10–20 ppb). Следует отметить, что у данного ребенка, несмотря на отсутствие характерной аускультативной картины и выраженных функциональных изменений, имелась высокая активность заболевания, одним из ярких маркеров которой являлся резко повышенный уровень NO в ВВ. По результатам обследования была диагностирована тяжелая БА, к базисной терапии сальметеролом / флутиказона пропионатом (50 / 250 мкг × 2 р/сут) был добавлен флутиказона пропионат (500 мкг/сут). На фоне получаемой терапии состояние ребенка значительно улучшилось: дыхание над легкими стало везикулярным, возросла переносимость физических нагрузок. При повторном обследовании через 5 дней уровень NO в ВВ составил 43 ppb, к моменту выписки еще через 10 дней — 26 ppb, в то время как параметры ФВД оставались еще практически неизменными. Катамнестическое наблюдение данной

пациентки через 1 год выявило урежение приступов удушья до 1 раза в неделю (купируются 1–2 вдохами сальбутамола), отсутствие ночных приступов и тяжелых обострений, лучшую переносимость физических нагрузок. Уровень NO у данной пациентки на фоне продолжения подобранной терапии (сальметерол / флутиказона пропионат 50 / 500 мкг/сут + флутиказона пропионат 500 мкг / сут) составил 28 ppb. Таким образом, мониторинг уровня NO в ВВ у данного ребенка с тяжелой БА позволило быстро подобрать адекватную базисную терапию, ориентируясь на объективные показатели активности аллергического воспаления дыхательных путей (рис. 3).

### Клинический пример 2

В пульмонологическое отделение поступил Станислав С., 12 лет, для уточнения тяжести БА и решения вопроса о необходимости базисной терапии. При детальном расспросе выяснилось, что ребенок из семьи с отягощенным аллергоанамнезом (у матери — атопический дерматит, у отца — экзема кистей рук, у родственников по отцовской линии — БА), родился от 1-й беременности, протекавшей с выраженным обострением атопического дерматита, от 1-х срочных физиологических родов с массой 3 250 г, длиной тела 51 см, оценкой по шкале Апгар 8/8 б. Находился на грудном вскармливании до 1,5 мес., в возрасте 1 года отмечались проявления атопического дерматита. Раннее развитие — без отклонений. Со 2-го года жизни у мальчика отмечались повторные стенозы гортани, рецидивирующие обструктивные бронхиты, в 3 года по месту жительства был установлен диагноз БА, по результатам скарификационных проб выявлена сенсibilизация к компонентам домашней пыли, тараканам, получал лечение кропозом курсами по 3–4 мес. в весенне-осенний период с положительным эффектом. За последние 2 года родители отметили облегчение течения БА: приступы удушья средней степени тяжести на фоне ОРЗ отмечались 3–4 раза в год, купировались амбулаторно приемом эуфиллина или 2–4 дозами сальбутамола, а легкие приступы возникали круглогодично, 1 раз в 2–3 мес., провоцировались контактом с пылью, физической нагрузкой, проходили самостоятельно. В связи с отсутствием приступов удушья родители длительно не обращались за медицинской помощью. Последние 10 мес. до госпитализации базисную терапию ребенок не получал. Пикфлоуметрия никогда не проводилась. Бытовой анамнез отягощен пассивным курением, запыленностью квартиры.

При поступлении состояние средней тяжести по основному заболеванию. Активно жалоб не предъявлял, однако при детальном расспросе выяснилось, что мальчик ограничивал себя в физических нагрузках в связи с плохой их переносимостью (в школе давно освобожден от занятий физкультурой из-за БА), предпочитал сидячий образ жизни, быстро уставал, часто отмечалась одышка. Гиперстеничного телосложения, несколько повышенного питания. Кожа

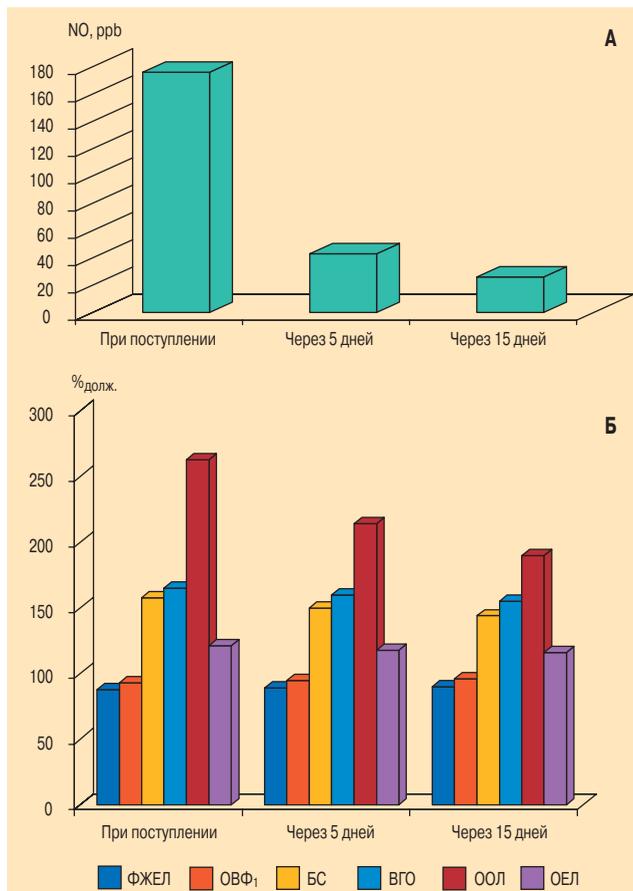


Рис. 3. Динамика уровня оксида азота (А) и функциональных показателей (Б) Анастасии Т., 15 лет, ТБА

бледная, периорбитальный цианоз. Видимые слизистые оболочки обычной окраски, чистые. Носовое дыхание умеренно затруднено, отделяемого нет. Одышки в покое, кашля нет. Грудная клетка бочкообразно вздута, плечи приподняты. Перкуторный звук над всей поверхностью легких коробочный, на фоне ослабленного дыхания выслушиваются немногочисленные рассеянные сухие хрипы. Сердечные тоны звучные, акцент второго тона над легочной артерией, ритм правильный. Живот мягкий, безболезненный, паренхиматозные органы не увеличены. Физиологические отправления в норме.

При обследовании в общем анализе крови отмечалась умеренная относительная эозинофилия (8 %), при иммунологическом обследовании уровень общего IgE в крови составил 210 МЕ/мл (при норме до 83 МЕ/мл), ЦИК 0,124 ед. опт. пл. (при норме до 0,110 ед. опт. пл.), были выявлены специфические IgE к клещам домашней пыли двух типов, эпидермису кошки, пыльце деревьев и трав в следовых количествах. При рентгенографии легких определялись признаки обструктивного синдрома, бронхита. По результатам функционального обследования отмечались признаки умеренно выраженных смешанных нарушений вентиляции с преобладанием обструктивного компонента (ЖЕЛ 78 %, ФЖЕЛ 79,6 %, ОФВ<sub>1</sub> 73,8 %, ПСВ 78,3 %, МОС<sub>25</sub> 80,1 %, МОС<sub>50</sub> 55,8 %, МОС<sub>75</sub> 38,4 %), проба с Вентолином положи-

тельная. По данным бодиплетизмографии выявлены умеренно увеличенное бронхиальное сопротивление (141 %) и внутригрудной объем (143 %), значительно увеличенный ООЛ (178,4%), ОЕЛ была близка к верхней границе нормы (127 %). Уровень NO в ВВ составил 156 ppb (при норме 10–20 ppb). По данным ЭКГ и ЭХО-КГ отмечались признаки объемной перегрузки правых отделов сердца.

Следует отметить, что у данного ребенка, несмотря на кажущееся благополучие в виде длительной ремиссии БА при отсутствии базисной терапии, сохранялась выраженная активность заболевания, одним из ярких маркеров которой являлся высокий уровень NO в ВВ. По результатам обследования была диагностирована среднетяжелая БА, в качестве базисной терапии назначен Фликсотид в суточной дозе 250 мкг. На фоне получаемой терапии состояние ребенка быстро улучшилось: уменьшилось вздутие грудной клетки, дыхание над легкими стало везикулярным, исчезли хрипы, возросла переносимость физических нагрузок. При повторном обследовании через 1 нед. уровень NO в ВВ составил 56 ppb (снизился почти в 3 раза!), а еще через 1 нед. — 21 ppb. Следует отметить, что нормализация функциональных параметров шла более медленными темпами: ЖЕЛ, ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub> приблизились к должным величинам лишь к 10-му дню терапии, и через 2 нед. лечения показатели ВГО и ООЛ еще оставались умеренно увеличенными. Ребенок был выписан с рекомендациями по продолжению терапии Фликсотидом в суточной дозе 250 мкг. Катамнестическое наблюдение данного пациента подтвердило правильность сделанных выводов и назначений.

Таким образом, мониторинг уровня NO в ВВ у этого ребенка позволило не только правильно оценить степень тяжести БА, но и подтвердить адекватность назначенной базисной противовоспалительной терапии (рис. 4).

### Заключение

Как подтвердило наше исследование, измерение уровня NO в ВВ является одним из надежных объективных способов контроля над уровнем аллергического воспаления дыхательных путей. Данный метод имеет высокую клиническую значимость, так как помогает в дифференциальной диагностике хронических заболеваний легких и верификации диагноза, позволяет осуществлять индивидуальный подбор необходимой терапии, контролировать выполнение врачебных рекомендаций и прогнозировать возможные обострения. Учитывая высокую информативность, а также простоту и неинвазивность данной процедуры, возможность использования в детском возрасте, ее целесообразно включить в комплексное обследование пациентов детских пульмонологических отделений как с диагностической целью, так и для мониторинга эффективности базисной терапии БА у детей.

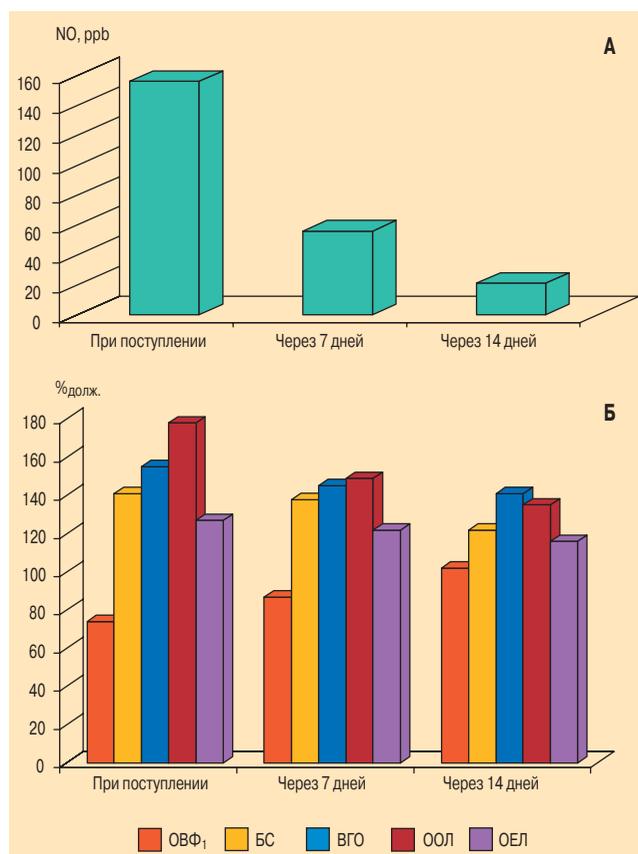


Рис. 4. Динамика уровня оксида азота (А) и функциональных показателей (Б) пациента Станислава С. с СБА на фоне терапии Фликсотидом (250 мкг/сут)

## Литература

1. Бронхиальная астма у детей: стратегия лечения и профилактики. Национальная программа. 2-е изд. М.; 2006.
2. Вознесенский Н.А., Чучалин А.Г., Антонов Н.С. Окись азота и легкие. Пульмонология 1998; 8 (2): 7–10.
3. Харитонов С.А., Барнс П.Дж., Чучалин А.Г. Окись азота (NO) в выдыхаемом воздухе: новый тест в пульмонологии. Пульмонология 1997; 7: 7–13.
4. Ляпунов А.В., Балаболкин И.И., Смирнов И.Е. Биологические маркеры аллергического воспаления при бронхиальной астме у детей. Рос. аллергол. журн. 2004; 1: 10–16.
5. Петровская Ю.А., Петровский Ф.И., Кулманакова И.М. Взаимосвязь синтеза оксида азота с некоторыми количественными показателями атопического воспаления в семьях детей, больных бронхиальной астмой. Бюл. эксперим. биол. 2000; 129 (прил. 1): 38–39.
6. Лев Н.С. Патогенетическая роль оксида азота при бронхиальной астме. Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 2000; 4: 48–51.
7. Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Петрова И.В. Полиморфизмы генов NO-синтазы и их ассоциация с бронхиальной астмой и патогенетическими признаками болезни у детей. В кн.: Мизерницкий Ю.Л., Царегородцев А.Д. (ред.). Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. М.; 2004; вып. 4: 144–147.
8. Петровский Ф.И. Цитокины и оксид азота при бронхиальной астме. Бюл. сиб. мед. 2002; 1: 70–73.
9. Петровский Ф.И. Роль эндогенного оксида азота в регуляции атопического воспаления при бронхиальной астме у детей. Бюл. эксперим. биол. 2001; 1, прил.: 57–59.
10. Guo F.H., Comhair S.A., Zheng S. Molecular mechanisms of increased nitric oxide (NO) in asthma: evidence for transcriptional and post-translational regulation of NO synthesis. J. Immunol. 2000; 164: 5970–5980.
11. Цыпленкова С.Э., Мизерницкий Ю.Л. Клиническое значение определения оксида азота в выдыхаемом воздухе при заболеваниях легких у детей. Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 2005; 50 (6): 16–21.
12. Alving K., Weitzberg E., Higenbottam T. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. Eur. Resp. J. 1993; 8: 1368–1370.
13. Heinen V., Claeys M., Louis R. Exhaled nitric oxide: a new biomarker for respiratory pathologies. Rev. Med. Liege 2006; 61 (1): 37–42.
14. Ignarro L.J. Nitric oxide. Curr. Top Med. Chem. 2005; 5 (7): 595.
15. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Exhaled nitric oxide: a marker of airway inflammation? Curr. Opin. Anaesthesiol. 1996; 9: 542–548.
16. Ratnawati R., Thomas P.S. Exhaled nitric oxide in paediatric asthma. Chron. Respir. Dis. 2005; 2 (3): 163–174.
17. Rolla G., Heffler E., Ferrero N. Exhaled nitric oxide as a marker of diseases. Recenti Progr. Med. 2005; 96 (12): 634–640.
18. Silkoff P.E. Exhaled nitric oxide and asthma. N. Engl. J. Med. 2005; 353 (7): 732–733.
19. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005; 171 (8): 912–930.
20. Baraldi E., de Jongste J.C. Measurements of exhaled nitric oxide in children. Eur. Resp. J. 2001; 20 (1): 223–237.
21. Alving K., Baraldi E., Barnes P.J. et al. NO in clinical practice. (Team: NO monitoring in children). Aerocrine 2003; 1: 1–52.
22. Buchvald F., Baraldi E., Gaston B. Feasibility and normal values of exhaled nitric oxide in healthy children and adolescents between 4–17 y. measured with NIOX. In: World asthma meeting. Bangkok; 2004. 1–21.
23. Chatkin I.M., Ansarin K., Silkoff P.E. Exhaled nitric oxide as a noninvasive assessment of chronic cough. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 159: 1810–1813.
24. Elphick H.E., Demoncheaux E.A., Ritson S. Exhaled NO is reduced in infants with cystic fibrosis. Thorax 2001; 56: 151–152.
25. van's Gravesande K.S., Omran H. Primary ciliary dyskinesia: clinical presentation, diagnosis and genetics. Ann. Med. 2005; 37 (6): 439–449.
26. Karadag B., James A.J., Gultekin E. Nasal and lower airway level of nitric oxide in children with ciliary dyskinesia. Eur. Resp. J. 1999; 13: 1402–1405.
27. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Exhaled nitric oxide: a marker of airway inflammation? Curr. Opin. Anaesthesiol. 1996; 9: 542–548.
28. Milgrom H., Bender B. Noncompliance and treatment failure in children with asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 1996; 98: 1051–1057.
29. de Winter-de Groot K.M., van der Ent C.K. Nitric oxide in cystic fibrosis. J. Cyst. Fibros. 2005; 4 (suppl. 2): 25–29.
30. Классификация неспецифических бронхолегочных болезней у детей. Педиатрия 1996; 1: 7–9.
31. Noone P.G., Leigh M.W., Sannuti A. Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004; 169: 459–467.
32. Avital A., Berkman N., Godfrey S. Exhaled nitric oxide and asthma in young children. Pediatr. Pulm. 2001; 32: 308–313.
33. Covar R.A., Szeffler S.J., Martin R.J. Relations between exhaled nitric oxide and measures of disease activity among children with mild-to-moderate asthma. J. Pediatr. 2003; 142: 469–475.
34. Franc T.L., Adisesh A., Pickering A.C. Relation between exhaled nitric oxide and childhood asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 158: 1032–1036.
35. De Diego A., Senent L. Airway inflammation and cough sensitivity in cough-variant asthma. Allergy 2005; 60 (11): 1407–1411.
36. Gabazza E.C., Taguchi O. Role of nitric oxide in airway remodeling. Clin. Sci. 2002; 98: 291–294.
37. Cardinale F., de Benedictis F.M., Muggeo V., Armenio L. Exhaled nitric oxide, total serum IgE and allergic sensitization in childhood asthma and allergic rhinitis. Pediatr. Allergy Immunol. 2005; 16 (3): 236–242.
38. Ehre P.O., Sundblad B.M., Larsson K. Quality of life and inflammatory markers in mild asthma. Chest 2006; 129 (3): 624–631.
39. Franklin P.J., Turner S.W., Le Souef P.N. Exhaled NO and asthma: complex interactions between atopy, airway responsiveness, and sputum in a community population of children. Thorax 2003; 58 (12): 1048–1052.
40. Green R.H., Brightling C.E., McKenna S. Asthma exacerbation and sputum eosinophil counts: a randomized controlled trial. Lancet 2002; 360 (360): 1715–1721.

41. Gronke L., Robinson J. The relationship between airway hyper-responsiveness, markers of inflammation and lung function depends on the duration of the asthmatic disease. *Clin. Exp. Allergy* 2002; 32 (1): 57–63.
42. Kharitonov S.A., Evans D.J., Barnes P.J. Allergen-induced late asthmatic is associated with elevation of exhaled nitric oxide. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151 (6): 1894–1899.
43. Langley S.J., Goldthorpe S., Custovic A. — Relationship among pulmonary function, bronchial reactivity and exhaled nitric oxide in a large group of asthmatic patients. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003; 91: 398–404.
44. Leuppi J.D., Downs S.H., Downie S.R. Exhaled nitric oxide levels in atopic children: relation to specific allergic sensitization, AHR, and respiratory symptoms. *Thorax* 2002; 57 (6): 518–523.
45. Olin A.C., Alving K., Toren K. Exhaled nitric oxide: relation to sensitization and respiratory symptoms. *Clin. Exp. Allergy* 2004; 34: 221–226.
46. Payne D.N., Adcock J.M. Relationship between Exhaled Nitric Oxide and Mucosal Eosinophilic inflammation in Children with Difficult Asthma after Treatment with Oral Prednisolone. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 376–381.
47. Smith A.D., Cowan J.O., Filsell S. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide and conventional tests. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 473–478.
48. Strunk R.S., Szefler S.J., Phillips B.R. Relationship of exhaled nitric oxide to clinical and inflammatory markers of persistent asthma in children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112: 883–892.
49. Beck-Ripp J., Griese M., Arenz S. Changes of exhaled nitric oxide during steroid treatment of childhood asthma. *Eur. Respir. J.* 2000; 19 (6): 1015–1019.
50. Brightling C.E., Green R.H., Pavord I.D. Biomarkers predicting response to corticosteroid therapy in asthma. *Treat. Respir. Med.* 2005; 4 (5): 309–316.
51. Buchvald F., Eiberg H., Bisgaard H. Heterogeneity of FeNO response in inhaled steroid in asthmatic children. *Clin. Exp. Allergy* 2003; 33: 1735–1740.
52. Currie G.P., Bates C.E., Lee D.K. Effects of fluticasone plus salmeterol versus twice the dose of fluticasone in asthmatic patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2003; 59: 11–15.
53. Gill M., Walker S., Krauss B. Exhaled nitric oxide levels during acute asthma exacerbation. *Acad. Emerg. Med.* 2005; 12 (7): 579–586.
54. de Jongste J.C. Yes to NO: the first studies on exhaled nitric oxide-driven asthma treatment. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (3): 379–381.
55. Sippel J.M., Holden W.E., Tilles S.A. Exhaled nitric oxide levels correlate with measures of disease control in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 106 (4): 645–650.
56. Taylor D.R. Nitric oxide as a clinical guide for asthma management. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117 (2): 259–262.
57. Jones S.L., Kittelson J., Cowan J.O. The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 738–743.
58. Pijnenburg M.W., Bakker E.M., Hop W.C., De Jongste J.C. Titrating steroids on exhaled nitric oxide in children with asthma: a randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (7): 831–836.

Поступила 29.03.07

© Цыпленкова С.Э., Мизерницкий Ю.Л., 2007

УДК 616.2-053.2-07:616.24-008.7-074

А.Е.Богорад, Н.Н.Розинова

## Первичная цилиарная дискинезия как генетически детерминированная патология

ФГУ "Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава", г. Москва

A.E.Bogorad, N.N.Rozinova

## Primary ciliary dyskinesia as a genetic pathology

Прогрессивное развитие современной клинической и теоретической медицины создало большие возможности для диагностирования и лечения различных форм бронхолегочных заболеваний. Среди них особое место занимают врожденные и наследственные болезни, к которым относится первичная цилиарная дискинезия (ПЦД). Ее классическое проявление — синдром Картагенера, триада, включающая обратное расположение внутренних органов, бронхоэктазы и синусит [1, 2].

ПЦД — генетически детерминированное заболевание, на что указывают высокая частота семейных случаев и нередкое сочетание с пороками других органов [3, 4]. ПЦД встречается у новорожденных с частотой 1 : 15 000 — 1 : 30 000 [5–7]. Частота заболевания выше в популяциях, где распространены кровнородственные браки. Различий в частоте в зависимости от пола не наблюдается [8]. Полагают, что среди белого населения ежегодно появляется 70 новорожденных с ПЦД [9].

Примерно 50 % больных ПЦД имеют обратное расположение внутренних органов. Распространенность *situs viscerum inversus* в популяции в целом составляет порядка 1 : 8 000 — 1 : 25 000; 20–25 % среди этого контингента имеют синдром Картагенера. (частота, по данным различных авторов, — около 1 : 50 000 [10]).

Благодаря активному изучению этой патологии с 70-х гг. XX в. вопросы о происхождении функциональных нарушений респираторной системы получили принципиально новую трактовку. Было установлено, что у больных с синдромом Картагенера имеется врожденный дефект строения ресничек мерцательного эпителия слизистой оболочки респираторного тракта, приводящий к нарушению цилиарной функции [11, 12]. В дальнейшем нарушения функции реснитчатых структур были выявлены и в других системах организма.

Для понимания патогенеза и широкого спектра клинических проявлений первичной цилиарной дискинезии необходимо подробнее остановиться на структуре и функции реснитчатого эпителия. Установлено, что ресничка представляет собой высокоорганизованную органеллу. Ее основной структурной единицей служит аксонема, состоящая из 9 дуб-

летов (пар) микротрубочек, расположенных по окружности вокруг центральной пары (аксонема 9 + 2), как показано на рис. 1. Микротрубочки связаны между собой нексиновыми связками, радиальными спицами и наружными и внутренними динеиновыми ручками. Движение ресничек происходит вследствие скольжения дублетов, обеспечиваемого АТФ-зависимой активностью динеиновых ручек, которые распределены вдоль всей аксонемы с определенной периодичностью и представляют собой мультипротеиновый комплекс, связанный с микротрубочками каждого дублета. Наружные динеиновые ручки состоят из 3 тяжелых, 2 промежуточных и 8 легких полипептидных цепей, внутренние более вариабельны, до настоящего времени их точная структура не установлена.

Клетки, имеющие реснички или аналогичные структуры, обнаруживаются во многих системах организма. Так, в респираторном тракте реснички обеспечивают мукоцилиарный клиренс, в органах

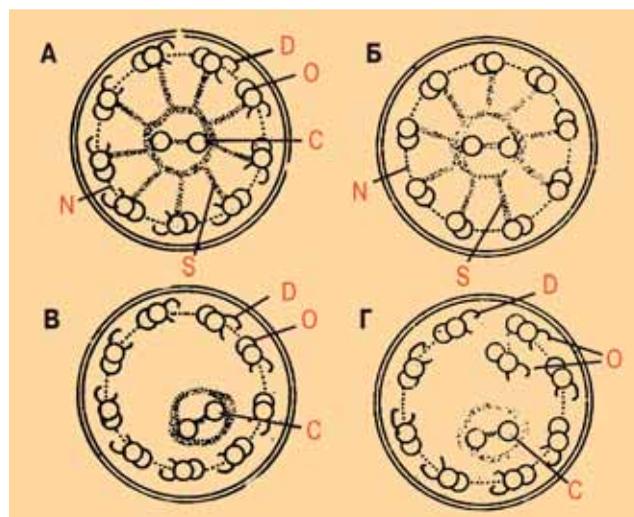


Рис. 1. Схема ультраструктурных изменений аксонемы реснички слизистой респираторного тракта при ПЦД (no Cox D.W., Talamo R.C. Genetic aspects of pediatric lung disease. *Pediatr. Clin. North Am.* 1979; 26 (3): 467–480)

Примечание: А — нормальное строение реснички. Б, В, Г — изменения при ПЦД: отсутствие динеиновых ручек (Б), радиальных спиц (В, Г), изменение числа и транслокация микротрубочек (В, Г). Д — динеиновые ручки; N — нексиновые связки; S — радиальные спицы; C — центральная пара микротрубочек; O — наружные микротрубочки.

репродуктивной системы жгутики сперматозоидов и клеток семявыносящего канала у мужчин и фаллопиевых труб у женщин обеспечивают движение гамет; в эмбриональном периоде реснитчатые структуры определяют правильное или обратное расположение внутренних органов у зародыша, то есть возможность формирования *situs viscerum inversus* [13].

Следует отметить, что в клиническом отношении наиболее значимыми являются нарушения мукоцилиарной функции респираторного тракта, для которых характерна тотальность поражения с ранней манифестацией симптомов. Характер и распространенность бронхолегочных изменений при ПЦД определяют тяжесть заболевания. По нашим наблюдениям, патология легких выявляется уже в первые дни жизни ребенка: отмечено, что хронический бронхолегочный процесс у 90 % больных с синдромом Картагенера проявляется в первые два года жизни. Большое значение в данной клинической картине также имеет поражение носоглотки: у больных нередко с первых дней жизни отмечается затруднение носового дыхания, беспокоят гнойные выделения из носа. Наиболее часто, по нашим данным, поражаются верхнечелюстные полости.

Многообразие клинических проявлений ПЦД является следствием генетически детерминированных структурных дефектов ресничек, хотя зависимость между клиническими проявлениями заболевания и типом аксонемального дефекта не установлена.

Сложная морфология реснички подразумевает большую вариабельность этих дефектов: к настоящему времени только в составе аксонемы идентифицировано более 250 полипептидов, непосредственно участвующих или способных оказывать влияние на ее функцию. В.А. Afzelius, обобщив имеющиеся в литературе сведения о возможных ультраструктурных нарушениях при ПЦД, выделил 18 основных вариантов [4]. Считают, что наиболее частым является полное или частичное отсутствие динеиновых ручек (80 %), реже встречаются отсутствие или дислокация центральной пары (10 %), дефекты радиальных спиц (6 %) и другие нарушения микротрубочек (3 %) [14].

Обычно однотипные структурные дефекты выявляются в реснитчатых структурах различных систем организма (полость носа, бронхи, среднее ухо, органы репродукции). Вместе с тем M.S. Jonsson et al. наблюдали пациента с синдромом Картагенера, у которого при исследовании ультраструктуры ресничек респираторного тракта выявлялось отсутствие динеиновых ручек, тогда как в сперматозоидах какие-либо ультраструктурные аномалии отсутствовали и подвижность гамет была нормальной [15]. Описано и обратное сочетание — нормальная структура и функция ресничек эпителия респираторного тракта при полной неподвижности сперматозоидов [16]. Нередко у одного субъекта может наблюдаться сочетание двух и более различных вариантов ультраструктурных нарушений. Примечательно, что у 10–20 % больных

с ПЦД при наличии неподвижности ресничек вообще никакого структурного дефекта выявить не удается.

Наши собственные наблюдения [17, 18] позволили установить, что у больных с синдромом Картагенера на поперечных срезах ресничек отсутствовали внутренние динеиновые ручки, наружные динеиновые ручки также отсутствовали или были представлены в виде коротких фрагментов (рис. 2А). Также отмечались как увеличение, так и уменьшение числа дублетов на 1–2 пары (рис. 2Б), смещение периферических дублетов в центральную часть аксонемы, отсутствие или появление дополнительного центрального комплекса (рис. 2В) и другие изменения.

Отметим, что однотипные клинические проявления, наблюдаемые, например, у пациентов с синдромом Картагенера, могут быть следствием различных ультраструктурных дефектов (потеря динеиновых ручек, изменение количества дублетов, синглетов, отсутствие радиальных спиц и др.). С другой стороны, наличие общего генетически детерминированного структурного дефекта у членов одной семьи может приводить к развитию различных клинических проявлений ПЦД (например, с обратным расположением внутренних органов или без него). Это указывает на выраженный генетический полиморфизм патологии.

Определение модели наследования ПЦД представляло немалые трудности. Семейное накопление заболевания, повышение частоты случаев в семьях с кровнородственным браком — все это указывало на наследственно обусловленный характер патологии. Вместе с тем его клиническая гетерогенность не позволяла однозначно ответить на вопрос относительно характера наследования. Так J. Torgersen высказывал

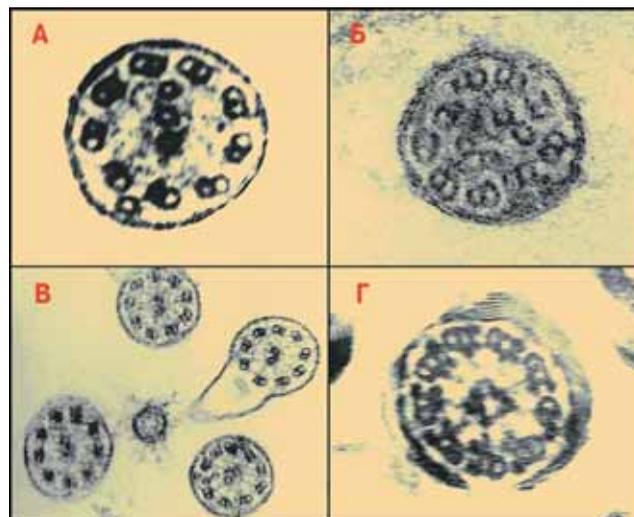


Рис. 2. Варианты ультраструктурных изменений аксонемы реснички слизистой респираторного тракта при синдроме Картагенера.

Примечание: А, Б, В — отсутствие динеиновых ручек. А — дополнительная микротрубочка в центральном комплексе и дополнительная микротрубочка в периферической части аксонемы; Б, Г — дополнительная пара микротрубочек в центральном комплексе реснички; В — дополнительный периферический дублет и отдельные микротрубочки.

предположение о доминантном наследовании синдрома Картагенера [19]. В свою очередь, *G.W.Gorham* и *J.Merselis* заключили, что заболевание наследуется как рецессивный признак с неполной пенетрантностью [20]. *G.Knox et al.* [21] подтвердили наличие генетического сцепления с локусом резус-фактора, а позднее *D.Narayan et al.* [22] представили описание семьи, в которой мать и пятеро ее сыновей от 3 разных отцов страдали синдромом Картагенера, — авторы высказали предположение о возможном X-сцепленном наследовании. Однако большинство исследователей рассматривают ПЦД (включая наиболее частую ее форму — синдром Картагенера) как заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. В международном регистре наследственных болезней человека МИМ (*Mendelian Inheritance of Man*) ПЦД также отнесена к группе аутосомно-рецессивных фенотипов [23].

Наши собственные исследования 95 детей с ПЦД, большую часть которых (80 детей) составили больные с синдромом Картагенера, также показали, что в условиях одной семьи возможны различные варианты ПЦД как с обратным расположением внутренних органов, так и без него. Несколько лет мы наблюдали пациентку с ПЦД без обратного расположения внутренних органов. За это время в семье появился второй ребенок с классической клинической картиной синдрома Картагенера. Всего к настоящему времени в клинике наблюдалось 7 семей, в каждой из которых были сибсы с синдромом Картагенера и с ПЦД без обратного расположения внутренних органов. В одной из них родители находились в кровнородственном браке [24] (родословная представлена на рис. 3).

Изучение генетической составляющей ПЦД — сложная проблема. Она обусловлена множеством механизмов, участвующих в реализации заболевания, и включает генетически детерминированные нарушения непосредственно реснитчатых структур, процессов, обеспечивающих их двигательную и сократительную активность, факторов, определяющих формирование обратного расположения внутренних органов. Таким образом, с генетической точки зрения ПЦД представляет собой гетерогенную патологию с возможным участием в ее реализации многих генетических локусов. Исследования по установлению генов, участвующих в формировании фенотипа ПЦД, в настоящее время проводятся в двух основных направлениях: изучение генома (метод позиционного клонирования — идентификация гена на основании его расположения на карте генома) и поиск генов-кандидатов (т. е. генов, белковые продукты которых имеют такие функциональные свойства, что участие их в патогенезе заболевания представляется весьма вероятным). В основе генетически детерминированных различий функции белков (в данном случае пептидов, участвующих в функционировании аксонемы) лежат мутации ДНК, наиболее часто — однонуклеотидные полиморфизмы. Ес-

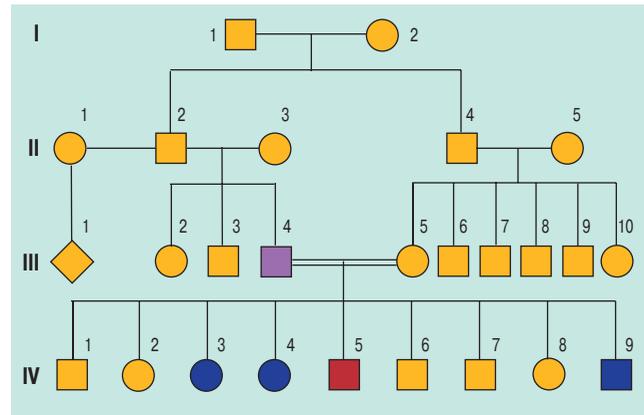


Рис. 3. Родословная семьи C

Примечание: у одного ребенка (IV-5) — синдром Картагенера, у трех его сибсов (IV-3, IV-4, IV-9) — ПЦД без обратного расположения внутренних органов. У отца ребенка (III-4) — хронический бронхолегочный процесс.

ли аминокислотная последовательность нарушена (мутация гена), нарушается и функция белка. Подобные изменения в геноме, в основе которых лежит замена одного нуклеотида, носят название однонуклеотидных полиморфизмов (*single nucleotide polymorphisms* — SNPs). Современные технологии позволяют не только устанавливать различные варианты SNPs, но и создавать базы данных, содержащие информацию о них. В отношении ПЦД наиболее обширные сведения накоплены по генам, контролирующим синтез белков в составе динеина. Долгое время моделью для изучения структуры и функции динеина человека служили данные, касающиеся аксонемальных структур одноклеточных водорослей *Chlamidomonas reinhardtii*, поскольку в ходе эволюционного процесса сохранилась высокая степень гомологичности протеинов жгутика простейших и реснитчатых структур человека.

Впервые ассоциация ПЦД с определенной генетической мутацией была установлена для гена *DNAI 1* (*axonemal dynein intermediate chain*), являющегося у человека аналогом гена, контролирующего формирование аксонемальных структур одноклеточных водорослей. Ген, кодирующий промежуточные цепи динеина аксонем, был картирован в области короткого плеча 9-й хромосомы — локус 9p13-p21 [25].

Был также подробно изучен ген тяжелой цепи динеина аксонем *DNAH 11* (*axonemal dynein heavy chain type 11*). *C.Chapelin et al.* [26] картировали его на 7-й хромосоме; позднее в локусе 7p21 была выявлена мутация на основе аминокислотной замены (R2852X). Авторы предположили, что именно данная мутация в кодирующем регионе гена может отвечать за развитие *situs viscerum inversus* и части случаев ПЦД [27]. Другое исследование 23 семей с синдромом Картагенера исключило сцепление этой клинической формы ПЦД с 7-й хромосомой [28]. Вместе с тем авторы подтвердили возможность такого сцепления для других форм первичной цилиарной дискинезии, при этом максимальное сцепление (*lod score* 1,41) было получено для участка 7p15, где расположен ген тяжелой  $\beta$ -цепи динеина наружных ручек.

Проведенный в большой семье с повторными случаями ПЦД (в том числе синдрома Картагенера) тотальный геномный скрининг с использованием 340 высокополиморфных микросателлитных маркеров позволил локализовать мутацию, определяющую развитие заболевания, в регионе 5p15-p14 (*lod score* 3,51), поблизости от которого (1,5 kb) располагается ген DNAN 5 (*Chlamydomonas-related axonemal heavy dynein chain*) [29, 30]. При исследовании арабской семьи, где имелись больные с различными клиническими вариантами ПЦД, M.Meeks et al. локализовали мутацию, определяющую развитие патологии, в области длинного плеча 19-й хромосомы (19q) [31].

Комплекс HLA, локализованный на коротком плече 6-й хромосомы (участок 6p), включает ген белка мотилина (MLN), участвующего в обеспечении двигательной функции реснички, и  $\beta$ -тубулина (TUBB); последний также рассматривался в одном из исследований в качестве возможного гена-кандидата для ПЦД [32]. Другой ген-кандидат, расположенный в околоцентромерном регионе комплекса HLA, — ген кинезина-2 (KNSL2), белка группы кинезинов (протеинов, вовлеченных в процесс биения реснички). В двух семьях с ПЦД были выявлены мутации в области гена HSET (кинезин-связанный протеин), также находящегося в пределах комплекса HLA [33].

Высокую информативность для исследователей представляют результаты изучения патологии в замкнутых популяциях, где в силу исторических или географических причин население находится в относительной изоляции и поэтому высока вероятность кровнородственных браков, а сама популяция является генетически более гомогенной. Геномный скрининг в целях выявления локусов, сцепленных с ПЦД, был проведен в двух различных изолированных популяциях — 7 семьях жителей о-вов Фаро (северная часть Атлантического океана) и 4 семьях израильских друзов. Ген ПЦД был картирован в локусе 16p12.1-12.2 (*lod score* 3,15) в первой группе, тогда как в друзских семьях была установлена достоверная ассоциация ПЦД с регионом 15q13.1-15.1 (*lod score* 3,2) [34].

Также интересны исследования генетического контроля осевой асимметрии тела, не связанные со структурами ресничек. Считают, что обратное расположение внутренних органов достаточно часто встречается в человеческой популяции и выявляется в среднем у 1 из 8 500 родившихся живыми.

Известно, что сигнальные молекулы, относящиеся к семейству факторов роста (TGF- $\beta$ ), участвуют в процессе формирования лево-правой оси тела и распределения относительно нее непарных органов у позвоночных [35, 36]. Установлено также, что нарушение экспрессии этих молекул приводит к формированию обратного расположения внутренних органов. Исходя из этого, было проведено изучение генов LEFTY A и LEFTY B у 126 пациентов с *situs vis-*

*cerum inversus*. Гены были картированы в локусе 1q42, однако лишь у 2 больных были выявлены мутации в области исследуемых генов [37].

Приведенные данные свидетельствуют о выраженной генетической гетерогенности ПЦД даже внутри семей, имеющих общий структурный дефект; еще убедительнее это было продемонстрировано в широком геномном исследовании, позволившем подтвердить сцепление ПЦД с несколькими генетическими локусами [38]. Вместе с тем анализ отдельных участков генома, кодирующих различные компоненты динеиновых цепей, ранее рассматривавшихся в качестве возможных кандидатов, не нашел своего окончательного подтверждения.

Потенциально вовлеченные регионы (гены-кандидаты) расположены на участках хромосом 3p, 4q, 5p, 7p, 10p, 11q, 13q, 15q, 16p, 17q и 19q. Генетический анализ семей с ПЦД с доказанным электронномикроскопически отсутствием динеиновых ручек подтвердил предположение о сцеплении ПЦД с участками на хромосомах 8q и 16pter, тогда как проведенный исключительно среди семей с синдромом Картагенера анализ выявил в качестве потенциальных локусов-кандидатов участки 8q и 19q [39-41].

Таким образом, ПЦД, как и ее клиническая форма — синдром Картагенера, представляет собой наследственную патологию с аутосомно-рецессивным типом наследования. Продемонстрирована значительная генетическая гетерогенность заболевания с участием в его реализации многих генетических локусов. В дальнейшем предстоит углубленное изучение потенциально значимых участков генома, а также установление новых генов-кандидатов, что в перспективе сможет послужить основой для поиска новых подходов к ранней диагностике и терапии различных форм заболевания.

## Литература

1. Зуверт А.К. Случай врожденной бронхоэктазии у больного с обратным расположением внутренностей. СПб.: Русский врач; 1902.
2. Kartagener M., Mully K. Bronchiektazien bei situs viscerum inversus. Schweiz. Tuberk. Pneumon. 1956; 13 (3): 166–191.
3. Kartagener M., Mully K. Familiäres vorkommen von bronchiektasien. Schweiz. Tuberk. Pneumon. 1956; 13 (4): 221–225.
4. Afzelius B.A. The immotile cilia syndrome: a microtubule-associated defect. CRC. Crit. Rev. Biochem. 1985; 19 (1): 63–87.
5. Afzelius B.A., Mossberg B. Immotile cilia syndrome (primary ciliary dyskinesia) including Kartagener Syndrome. In: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., eds. The Metabolic and molecular bases of inherited diseases. New York: McGraw-Hill; 1995. 3943–3954.
6. Teknos T.N., Metson R., Chasse T. et al. New developments in the diagnosis of Kartagener's syndrome. Otolaryngol. Head Neck Surg. 1997; 116: 68–74.
7. Blouin J.L., Meeks M., Radhakrishna U. et al. Primary ciliary dyskinesia: a genome-wide linkage analysis reveals extensive locus heterogeneity. Eur. J. Hum. Genet. 2000; 8: 109–118.

8. *Bush A., O'Callaghan C.* Primary ciliary dyskinesia. Arch. Dis. Childh. 2002; 87: 363–365.
9. *Bush A., Cole P., Hariri M. et al.* Primary ciliary dyskinesia: diagnosis and standards of care. Eur. Respir. J. 1998; 12: 982–988.
10. *Rott H.D.* Kartagener's syndrome and the syndrome of immobile cilia. Hum. Genet. 1979; 46: 49–261.
11. *Afzelius B.A.* A human syndrome caused by immotile cilia. Science 1976; 193: 317–319.
12. *Eliasson R., Mossberg B., Camner P., Afzelius B.A.* The immotile-cilia syndrome: a congenital ciliary abnormality as an etiologic factor in chronic airway infections and male sterility. N. Engl. J. Med. 1977; 297: 1–6.
13. *Ibanez-Tallon I., Heintz N., Omran H.* To beat or not to beat: roles of cilia in development and disease. Hum. Mol. Genet. 2003; 12 (R1): 27–35.
14. *Jorissen M., Willems T., van der Schueren B., Verbeke E., de Boeck K.* Ultrastructural expression of primary ciliary dyskinesia after ciliogenesis in culture. Acta Oto-Rhino-Laryngol. Belg. 2000; 54: 343–356.
15. *Jonsson M.S., McCormick J.R., Gillies C.G., Gondos B.* Kartagener's syndrome with motile spermatozoa. N. Engl. J. Med. 1982; 307: 1131–1133.
16. *Walt H., Campana A., Balerna M. et al.* Mosaicism of dinein in spermatozoa and cilia and fibrous sheath abnormalities in an infertile man. Andrologia 1983; 15: 295.
17. *Березовский М.Е., Розинова Н.Н.* Изменения строения ресничек мерцательного эпителия бронхов при синдроме Картагенера. Арх. пат. 1986; 5: 64–68.
18. *Розинова Н.Н., Богорад А.Е.* Синдром Картагенера у детей. М: Династия; 2007.
19. *Torgersen J.* Transposition of viscera, bronchiectasis, and nasal polyps. A genetical analysis and contributions to the problem of constitution. Acta Radiol. (Stockh.) 1947; 28: 17–24.
20. *Gorham G.W., Merselis J.G.Jr.* Kartagener's triad: a family study. Bull. Johns Hopk. Hosp. 1959; 104: 11–16.
21. *Knox G., Murray S., Strang L.* B.A family with Kartagener's syndrome: linkage data. Ann. Hum. Genet. 1960; 24: 137–140.
22. *Narayan D., Krishnan S.N., Upender M. et al.* Unusual inheritance of primary ciliary dyskinesia (Kartagener's syndrome). J. Med. Genet. 1994; 31: 493–496.
23. *McKusick V., ed.* Kartagener syndrome (244400) and immotile cilia syndrome (242650). In: Online Mendelian Inheritance of Man
24. *Каганов С.Ю., Розинова Н.Н., Керимов М.Б.* Клинические варианты синдрома Картагенера у детей. Пульмонология 1991; 2: 20–25.
25. *Pennarun G., Escudier E., Chapelin C. et al.* Loss-of-function mutations in a human gene related to Chlamydomonas reinhardtii dynein IC78 result in primary ciliary dyskinesia. Am. J. Hum. Genet. 1999; 65: 1508–1519.
26. *Chapelin C., Duriez N., Magnino F. et al.* Isolation of several human axonemal dynein heavy chain genes: genomic structure of the catalytic site, phylogenetic analysis and chromosomal assignment. FEBS Lett. 1997; 412: 325–330.
27. *Bartoloni L., Blouin J.L., Pan Y. et al.* Mutations in the DNAH11 (axonemal heavy chain dynein type 11) gene cause one form of situs inversus totalis and most likely primary ciliary dyskinesia. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2002; 99: 10282–10286.
28. *Witt M., Wang Y., Wang S., Sun C. et al.* Exclusion of chromosome 7 for Kartagener syndrome but suggestion of linkage in families with other forms of primary ciliary dyskinesia. (Letter) Am. J. Hum. Genet. 1999; 64: 313–318.
29. *Omran H., Haffner K., Volkel A. et al.* Homozygosity mapping of a gene locus for primary ciliary dyskinesia on chromosome 5p and identification of the heavy dynein chain DNAH5 as a candidate gene. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2000; 23: 696–702.
30. *Olbrich H., Haffner K., Kispert A. et al.* Mutations in DNAH5 cause primary ciliary dyskinesia and randomization of left-right asymmetry. Nat. Genet. 2002; 30: 143–144.
31. *Meeks M., Walne A., Spiden S. et al.* A locus for primary ciliary dyskinesia maps to chromosome 19q. J. Med. Genet. 2000; 37: 241–244.
32. *Bianchi E., Savasta S., Calligaro A. et al.* HLA haplotype segregation and ultrastructural study in familial immotile-cilia syndrome. Hum. Genet. 1992; 89: 270–274.
33. *Janitz K., Wild A., Beck S. et al.* Genomic organization of HSET locus and the possible association of HLA-linked genes with immotile-cilia syndrome (ICS). Immunogenetics 1999; 49: 644–652.
34. *Jeganathan D., Chodhari R., Meeks M. et al.* Loci for primary ciliary dyskinesia map to chromosome 16p12.1-12.2 and 15q13.1-15.1 in Faroe Islands and Israeli Druze genetic isolates. J. Med. Genet. 2004; 41: 233–240.
35. *Harvey R.P.* Links in the left/right axial pathway. Cell 1998; 94: 273–276.
36. *Meno C., Ito Y., Saijoh Y. et al.* Two closely-related left-right asymmetrically expressed genes, lefty-1 and lefty-2: their distinct expression domains, chromosomal linkage, and direct neuralizing activity in Xenopus embryos. Genes. Cells 1997; 2: 513–524.
37. *Kosaki K., Bassi M.T., Kosaki R. et al.* Characterization and mutation analysis of human LEFTY A and LEFTY B, homologues of murine genes implicated in left-right axis development. Am. J. Hum. Genet. 1999; 64: 712–721.
38. *Blouin J.L., Meeks M., Radhakrishna U. et al.* Primary ciliary dyskinesia: a genome-wide linkage analysis reveals extensive locus heterogeneity. Eur. J. Hum. Genet. 2000; 8: 109–118.
39. *Pennarun G., Escudier E., Chapelin C. et al.* Loss-of-function mutations in a human gene related to Chlamydomonas reinhardtii dynein IC78 result in primary ciliary dyskinesia. Am. J. Hum. Genet. 1999; 65: 1508–1519.
40. *Bartoloni L., Blouin J.L., Maiti A.K. et al.* Axonemal beta heavy chain dynein DNAH9: cDNA sequence, genomic structure, and investigation of its role in primary ciliary dyskinesia. Genomics 2001; 72: 21–33.
41. *Neesen J., Drenkhahn J., Tiede S. et al.* Identification of the human ortholog of the t-complex-encoded protein TCTEX2 and evaluation as a candidate gene for primary ciliary dyskinesia. Cytogenet. Genome Res. 2002; 98 (1): 38–44.

Поступила 29.03.07  
 © Богорад А.Е., Розинова Н.Н., 2007  
 УДК 616.235-018.73-007-092

## Бронхолегочная дисплазия

Российский университет дружбы народов, г. Москва

D. Yu. Ovsyannikov, L. G. Kuzmenko

## Bronchopulmonary dysplasia

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) — хроническое приобретенное заболевание легких, развивающееся у новорожденных детей в процессе терапии респираторных расстройств с помощью искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с высокими концентрациями кислорода, проявляющееся длительной (не менее 28 сут.) кислородозависимостью, дыхательной недостаточностью, гипоксемией, стойкими обструктивными нарушениями и характерными рентгенографическими изменениями. Синонимичным названием является "хроническое заболевание легких недоношенных" (ХЗЛН). Однако термин "БЛД" представляется наиболее точным для описания неонатального легочного процесса [1]. Впервые БЛД была описана *W.H. Northway* в 1967 г. [2]. Критерии ее были предложены *E. Bankalary* в 1979 г. и включают указания на проведение больному ИВЛ в течение первых 3-х дней жизни, сохранение в возрасте 28 сут. симптомов дыхательной недостаточности наряду с характерными рентгенологическими изменениями и необходимостью в кислородной поддержке для сохранения уровня  $PaO_2$  более 50 мм рт. ст. [3]. В 1995 г. БЛД была включена в отечественную "Классификацию клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей" [4].

Частота развития обратно пропорциональна гестационному возрасту [5] и составляет у недоношенных, находящихся на ИВЛ, 6–33 %, у недоношенных с очень низкой массой тела при рождении (ОНМТ, 1 000–1 500 г) — 15–50 %. В США ежегодно рождаются не менее 10 000 детей с БЛД [6]. В России в структуре рецидивирующих и хронических бронхолегочных заболеваний у детей БЛД составляет менее 1 % [7].

Факторами риска развития БЛД являются: 1) незрелость легких, дефицит антиоксидантов у детей с ОНМТ, гестационным возрастом менее 30 нед.; 2) ИВЛ более 3 дней с высокой фракционной концентрацией кислорода ( $FiO_2$ ) во вдыхаемой смеси более 50 % и пиковым давлением вдоха (PIP) более 30 см вод. ст. ("жесткие режимы"); 3) хориоамнионит у матери, колонизация и инфекция респираторного тракта недоношенных новорожденных, вызванная *Ureaplasma urealyticum*, цитомегаловирусом, врожденная или вентилятор-ассоциированная пневмония, сепсис; 4) синдромы "утечки воздуха" (пневмоторакс, пневмомедиастинум, интерстициальная

эмфизема); 5) отек легких в результате избыточного объема инфузионной терапии, нарушения выведения жидкости, гемодинамически значимого функционирующего открытого артериального протока (ОАП); 6) недостаточная энергетическая ценность питания и повышенная энергетическая потребность у детей, находящихся на ИВЛ, низкие темпы роста; 7) бронхиальная астма (БА) в семейном анамнезе, дисплазия соединительной ткани, врожденные пороки развития легких; 8) дисфункция в системе "эластаза / антипротеаза" в поврежденной легочной ткани; 9) хронический гастроэзофагальный рефлюкс с эпизодами аспирации; 10) гиповитаминозы А, Е, С, дефицит селена, серосодержащих аминокислот [1, 5, 6, 8–10].

В связи с совершенствованием техники вентиляции недоношенных детей и повышением уровня выживаемости недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой (до 1 000 г) массой тела и малым гестационным возрастом БЛД в настоящее время рассматривается как группа заболеваний с различной патофизиологией. Выделяют классическую ("старую") и "новую" БЛД. Последняя развивается у детей с ОНМТ при рождении, гестационным возрастом менее 32 нед., необязательно находившихся на "жестких" режимах вентиляции или вообще на ИВЛ, в том числе после применения сурфактанта [1, 6].

В основе классической БЛД по описанию *W.H. Northway* [2] лежит повреждение незрелых легких кислородом, давлением, объемом, ведущее к воспалительной реакции, поражению дыхательных путей, фиброзу и эмфиземе. На основании морфологических данных *W.H. Northway* выделил 4 стадии развития заболевания. В первые 3 дня жизни (I стадия) отмечается типичный респираторный дистресс-синдром (РДС) новорожденных. В течение последующих дней 1-й нед. жизни (II стадия) происходит деструкция клеток альвеолярного эпителия и эндотелия капилляров, развивается отек интерстиция, наблюдается некроз бронхиол, сквамозная метаплазия мерцательного эпителия, гипертрофия гладкой мускулатуры, отмечается инициальный септальный фиброз. На 2-3-й нед. (III стадия) увеличивается число макрофагов, плазмочитов и фибробластов. Повреждаются бронхиолы различного порядка, что в тяжелых случаях приводит к облитерирующему бронхолиту, развитию бронхиолоэктазов, гладкомышечной

гипертрофии стенок бронхов, сосудов. Это является причиной развития легочной гипертензии и легочного сердца. В последующую неделю выявляются зоны ателектазов с интерстициальным фиброзом в сочетании с очагами эмфиземы (IV стадия) [2, 11]. Первичное (респираторные расстройства) и ятрогенное (баротравма, высокие концентрации кислорода) повреждение легких при БЛД сочетается с повреждением легочной ткани вследствие генерализованной воспалительной реакции, которая сопровождается повышением уровня свободных радикалов кислорода, воспалительных медиаторов, провоспалительных цитокинов (интерлейкинов-1- $\beta$ , 6 и 8, фактора некроза опухолей- $\alpha$ ), обнаруживаемых в бронхоальвеолярном лаваже у детей с БЛД [6, 12, 13]. Гиперцитокинемия усугубляет развитие гипотрофии у детей с БЛД, лежит в основе специфической анемии, отличной от анемии недоношенных [13, 14].

"Новая" БЛД представляет собой паренхиматозное легочное заболевание, характеризующееся нарушением роста и развития альвеол и сосудов малого круга кровообращения. Альвеолярная стадия развития легких продолжается примерно от 36-й нед. гестации до 18-го мес. постнатальной жизни. В основе альвеоляризации лежит появление септальных гребней в саккулах (мешочках). Дети с "новой" БЛД рождаются до сроков начала этого процесса. Кроме того, факторами, ингибирующими альвеоляризацию, являются волюмо- и баротравма, кислород (гипероксия или гипоксия), цитокины, пре- и постнатальная инфекция, неадекватное питание, проведение кортикостероидной терапии. В отличие от классической БЛД, при которой ацинус перерастянут или атрофирован, при "новой" БЛД определяется уменьшенное количество альвеол с истонченными септами, фиброз выражен минимально [1, 6, 15].

В 2001 г. A. Jobe и E. Bancalary [1] предложили классификацию БЛД в зависимости от гестационного возраста при рождении и состояния кислородозависимости в 36 нед. постконцептуального возраста (табл. 1), что в высокой степени коррелирует с дальнейшим течением заболевания. Начало развития БЛД можно предположить обычно к 7–10-му дню жизни, когда у ребенка, находящегося на ИВЛ по

поводу РДС, отсутствует положительная динамика, развивается стойкая дыхательная недостаточность после первичного улучшения состояния. Кожные покровы обычно бледные, с цианотичным оттенком. После ранних курсов глюкокортикостероидов иногда отмечается синдром Кушинга. Грудная клетка вздута, выявляются тахипноэ до 80–100 в минуту, одышка с втяжениями уступчивых мест грудной клетки, затрудненным удлиненным выдохом; коробочный перкуторный звук или притупление перкуторного звука; при аускультации — ослабление дыхания, крепитация, проводные, свистящие, мелкопузырчатые хрипы, крепитация, возможен стридор. Типичны приступы апноэ с брадикардией. При развитии сердечной недостаточности присоединяются кардиомегалия, тахикардия, гепатоспленомегалия, периферические отеки [2, 3, 5, 9].

W. Northway (1967 г.) [2] описал 4 рентгенологические стадии БЛД, соответствующие морфологическим изменениям (табл. 2). В настоящее время подобное развитие заболевания и корреляция рентгенологических изменений с данными аутопсии отмечаются только у 40 % детей. "Новая" БЛД часто останавливается на III стадии, либо фиброз минимально выражен; характерно гомогенное затемнение без вздутия и грубой сетчатости. Более чем у половины детей с БЛД рентгенологические изменения отстают от морфологической стадии [1, 15, 17]. В 1979 г. D.K. Edwards [18] была предложена шкала рентгенологической оценки тяжести бронхолегочной дисплазии (табл. 3). Максимальная оценка (10 баллов) ассоциируется с тяжелой БЛД. Данные изменения наиболее типичны для классической БЛД. При компьютерной томографии (КТ) легких участки гиперинфляции чередуются с зонами фиброза и нормально вентилируемыми отделами [19]. Прогноз БЛД серьезен. Смертность составляет 14–36 % в течение первых 3 мес. жизни, 11 % — на 1-м году жизни [5]. Тяжесть и прогноз заболевания определяются развитием осложнений и наличием сопутствующих состояний (табл. 4).

Лабораторно-инструментальный мониторинг у детей с БЛД определяется течением заболевания [9]. Общий клинический анализ крови необходимо выполнять 2–3 раза в неделю. У детей на ИВЛ

**Таблица 1**  
**Классификация БЛД [1]**

Гестационный возраст	Менее 32 нед.	32 нед. и более
Время и условия оценки	36 нед. постконцептуального возраста или выписка домой (что наступит раньше)	От 28-го до 56-го дня после рождения или выписке домой (что наступит раньше)
Терапия кислородом более 21 % в течение 28 дней и более		
Легкая БЛД	Дыхание комнатным воздухом в 36 нед. или при выписке	Дыхание комнатным воздухом на 56-й день или при выписке
Среднетяжелая БЛД	Потребность в кислороде менее 30 % в 36 нед. или при выписке	Потребность в кислороде менее 30 % на 56-й день жизни или при выписке
Тяжелая БЛД	Потребность в кислороде более 30 % и / или PPV, NCPAP в 36 нед. или при выписке	Потребность в кислороде более 30 % и / или PPV, NCPAP на 56-й день жизни или при выписке

Примечание: PPV (positive pressure ventilation) — вентиляция под положительным давлением; NCPAP (nose continuous positive airway pressure) — постоянное положительное давление в дыхательных путях через носовые катетеры.

**Таблица 2**  
**Стадии бронхолегочной дисплазии [11, 16]**

Стадия	Возраст	Морфология	Рентгенографические изменения
I	2–3 дня	РДС, острое повреждение легкого	Нодозно-ретикулярная сеть, воздушная бронхограмма
II	4–10 дней	Экссудативный бронхоиолит, интерстициальный отек	Уменьшение прозрачности легкого, нечеткость контуров сердечной тени
III	10–20 дней	Пролиферативный бронхоиолит	Мелкокистозные просветления ("губка", "пузыри"), мигрирующие ателектазы
IV	21–28 дней	Облитерирующий бронхоиолит, фиброз	Эмфизема, линейные уплотнения, чередующиеся с зонами просветления

еженедельно проводят бактериологическое исследование аспириата. Изменения в биохимическом анализе крови включают осложнения терапии диуретиками (гипонатриемия, гипокалиемия, гипохлоремия, ацидоз) или ограничения введения жидкости (повышение азота мочевины, креатинина). Кислотно-основное состояние определяется с помощью простых капилляров. Вместе с тем, если ребенок с БЛД плакал во время забора крови, результаты невозможно интерпретировать, так как при этом у таких детей очень быстро и резко нарастает гипоксемия. У O<sub>2</sub>-зависимых младенцев с БЛД возможны эпизоды гипоксии при стрессе, энтеральном кормлении, чрезмерном возбуждении, бронхоспазме. Пульсоксиметрия идеальна для мониторинга оксигенации. Рентгенографическое исследование проводят не реже 1-2 раз в месяц, чаще — при пневмонии, синдромах "утечки воздуха". Кардиоваскулярный мониторинг включает в себя ЭКГ, позволяющую выявить

перегрузку, гипертрофию отделов сердца, высокий зубец Р при легочной гипертензии, а также контроль системного артериального давления, Эхо-КГ с определением давления в легочной артерии и кровотока через ОАП [21]. Дифференциальный диагноз БЛД проводится с тяжелой интерстициальной эмфиземой, которая может симулировать рентгенографическую картину БЛД уже в первые дни жизни, позднее — с затянувшейся стадией выздоровления при СДР, пневмонии, легочном кровоизлиянии, других формах хронических заболеваний легких новорожденных (синдром Вильсона–Микити, хроническая легочная недостаточность недоношенных), пороках развития легких [9, 16].

К терапевтическим воздействиям при БЛД с доказанной эффективностью относятся респираторная и кислородотерапия, диетотерапия, фармакотерапия, включающая диуретики, глюкокортикостероиды, бронхолитики, витамин А [10]. При проведении

**Таблица 3**  
**Рентгенографическая оценка тяжести БЛД [18]**

Признаки	Баллы		
	0	1	2
Признаки гиперинфляции	Отсутствуют (счет по передним и задним отрезкам ребер — 14 и менее)	Имеются (счет по передним и задним отрезкам ребер — от 14,5 до 16)	Выражены (счет по передним и задним отрезкам ребер — 16,5 и более, диафрагма в боковой проекции плоская или вогнутая)
Повышение прозрачности легочной ткани	Не определяется	Локальные участки	Распространенное повышение прозрачности, буллы
Фиброз / интерстициальные изменения	Не определяются	Несколько линейных затемнений, подчеркнутость интерстиция	Много патологических линий, плотные фиброзные тяжи
Сердечно-сосудистые изменения	Нет	Может быть кардиомегалия	Выраженная кардиомегалия или гипертрофия ствола правого желудочка или расширение легочной артерии
Субъективно	Легкая	Средняя	Тяжелая

**Таблица 4**  
**Сопутствующие состояния и осложнения у детей с БЛД [20, с дополнениями]**

Дыхательная система	Сердечно-сосудистая система	Центральная нервная система и органы чувств	Система пищеварения и питание
Хроническая респираторная недостаточность Синдромы "утечки воздуха" Ателектазы Пневмония Постинтубационный стеноз гортани и трахеи Врожденные пороки развития легкого и аномалии трахеобронхиального дерева	Легочная гипертензия Правожелудочковая сердечная недостаточность Хроническое легочное сердце Системная артериальная гипертензия  Открытый артериальный проток	Центральное апноэ Внутрижелудочковые кровоизлияния Перивентрикулярная лейкомаляция Энцефалопатия вследствие поражения базальных ганглиев Задержка нервно-психического развития Церебральный паралич Ретинопатия недоношенных Глухота	Гастроэзофагальный рефлюкс Задержка роста и отставание физического развития Рахит Анемия Паховая грыжа Дисбактериоз кишечника

респираторной терапии давление в аппарате ИВЛ и концентрацию кислорода в подаваемом воздухе необходимо максимально уменьшить, при этом очень важно не допустить развития гипоксемии, поскольку низкое  $\text{PaO}_2$  способствует спазму сосудов легких и развитию легочной гипертензии. Приемлемые значения  $\text{pH}$  — 7,2–7,4;  $\text{PaCO}_2$  — 45–65 мм рт. ст.,  $\text{PaO}_2$  — 50–70 мм рт. ст. [9, 10]. Кислородотерапия является основой лечения БЛД. Рекомендуется поддерживать уровень сатурации ( $\text{SaO}_2$ ) 89–94 % [22], а для детей с легочной гипертензией — 94–96 % [21]. К повышению  $\text{SaO}_2$  приводят гемотрансфузии, которые показаны при гематокрите менее 30–35 %.

Благоприятный прогноз при БЛД возможен лишь в случае адекватного процесса роста ребенка и соответственного развития легких. В связи с повышенными метаболическими потребностями у таких детей принципиальное значение имеет достаточная калорийность питания (140–150 ккал/кг/сут). Необходимо стремиться к максимуму калорий в минимальном объеме. Питание может осуществляться парентерально (с введением аминокислот из расчета белка 3–3,5 г/кг/сут и жировых эмульсий из расчета 0,5–3 г/кг/сут) или с помощью назогастрального зонда. Избыточного количества жидкости (более 150 мл/кг/сут) необходимо избегать [6, 10].

Диуретики применяют у детей с БЛД для уменьшения резистентности дыхательных путей и легочного сосудистого сопротивления, при этом сокращая потребность в проведении кислородотерапии [23]. Показаниями для их назначения являются клинические (ослабление дыхания, крепитация) и рентгенографические признаки интерстициального отека, усиление потребности в  $\text{O}_2$ , чрезмерная прибавка в массе, сердечная недостаточность. Фуросемид используется в дозе 0,5–1 мг/кг/сут парентерально или 2 мг/кг/сут внутрь в 1–3 введения в сут. в течение короткого времени (до 1 нед.), длительное его использование вызывает гиперкальциурию, остеопороз, нефрокальциноз. Для длительной диуретической терапии (до 2–2,5 мес.) больше подходит сочетание гипотиазида (2 мг/кг/сут) и спиронолактона (2–4 мг/кг/сут) внутрь в 2 введения.

Назначение дексаметазона недоношенным детям с ОНМТ, находящимся на ИВЛ, уменьшает потребность в высоком  $\text{FiO}_2$  и длительность ИВЛ, частоту БЛД, укорачивает период проведения ИВЛ, но не снижает неонатальную смертность [24]. Согласно современным рекомендациям терапия дексаметазоном должна начинаться не ранее 14-го дня жизни, наименьшими дозами и самым коротким курсом [25]. Это связано с высокой частотой ранних (нозокомиальные инфекции, язвы желудочно-кишечного тракта, артериальная гипертензия, гипергликемия, гипертрофическая кардиомиопатия, задержка роста, супрессия функции надпочечников) и поздних (снижение объема серого вещества головного мозга на 35 %, повышение частоты ДЦП, ухудшение психомоторного развития, слепота) осложнений вследствие

приема препарата у детей с ОНМТ [26]. При развившейся БЛД или убедительных клинико-лабораторных данных в пользу высокого риска БЛД ( $\text{FiO}_2 > 50$ –70 %, необходимость высокого PIP при ИВЛ, среднее давление в дыхательных путях MAP более 7–10, рентгенологические данные, свидетельствующие о стойком отеке легких или грубом фиброзе, буллы), особенно у детей с гестационным возрастом менее 30 нед., не ранее 14-го дня жизни при отсутствии инфекционного процесса, в том числе грибковой колонизации, для ускорения экстубации и расширения параметров ИВЛ назначают дексаметазон. Стартовая доза составляет 0,05–0,1–0,2 мг/кг/сут каждые 12 ч в течение 48 ч. После 48 ч дозу уменьшают вдвое. Если ребенок отвечает на терапию и есть возможность снизить концентрацию кислорода более чем на 20 % или отменить вентиляционную поддержку, курс стероидов продолжается до 7 дней, в противном случае препарат отменяется через 72 ч [9, 10, 23, 25–27]. Альтернативой системному применению дексаметазона при БЛД являются ингаляционные кортикостероиды (иКС), назначение которых уменьшает потребность в системных стероидах [28]. Ингаляции будесонида 400 мкг/сут через компрессионный небулайзер, беклометазона по 50 мкг 2 р/сут через спейсер (аэрокамбер) [9, 29] могут проводиться в контур аппарата ИВЛ, через маску и в кислородную палатку. Обычно иКС назначают на срок от 3 дней до 2 нед. и более. Возможен переход с системных стероидов на иКС.

Эффект бронходилататоров у детей с БЛД связан с гипертрофией гладких мышц бронхов. Эуфиллин, кроме того, стимулирует дыхательный центр, улучшает растяжимость легких, сократительную функцию диафрагмы, диурез, снижает легочное сосудистое сопротивление и назначается в поддерживающей дозе 1,5–3 мг/кг каждые 8–12 ч [27]. Ингалируемые  $\beta_2$ -агонисты и M-холинолитики, обладая синергичным действием и одинаковой эффективностью, улучшают функцию легких, показатели газов крови, купируют бронхообструкцию, начинают действовать гораздо быстрее эуфиллина [30, 31]. Комбинация ипратропиума бромидом и фенотеролом была несколько более эффективна, на фоне его применения реже, по сравнению с эуфилином и салбутамолом, отмечались побочные эффекты (гипервозбудимость, тахикардия) [31]. Добавление в/м введения 5000 МЕ витамина А 3 р/нед. в течение 4 нед. к лечению детей БЛД снижает  $\text{O}_2$ -зависимость и смертность [27, 32].

Профилактические стратегии предотвращения или минимизации повреждения легких с позиций доказательной медицины могут быть разделены на 4 группы: 1) снижающие частоту развития БЛД (при этом при ряде вмешательств возможны серьезные осложнения); 2) не оказывающие положительного эффекта на частоту БЛД, но имеющие другие важные клинические преимущества (снижение продолжительности ИВЛ, кислородозависимости); 3) с отсутствием положительных эффектов в отношении

Таблица 5  
Профилактические стратегии при БЛД [10]

Группа	Стратегии
Снижают частоту развития БЛД	Дексаметазон, высокочастотная струйная вентиляция, высокочастотная осцилляторная вентиляция, применение NO, прием матерью до родов витаминов С и Е
Не снижают частоту развития БЛД, но имеют другие преимущества	Пациент-триггерная вентиляция, лечение асимптоматического ОАП индометацином
Не снижают частоту развития БЛД	Аntenатальное применение стероидов, рилизинг-фактора тиреотропного гормона, постнатальное применение сурфактанта, полиненасыщенных жирных кислот, супероксиддисмутазы, ограничение жидкости
РИ продолжаются	НСРАР, антибиотикотерапия колонизации <i>U. urealyticum</i>

БЛД; 4) в настоящее время рандомизированные исследования (РИ) продолжаются и пока не получено убедительных данных [10] (табл. 5).

БЛД, описанная первоначально как ятрогения у недоношенных детей, в настоящее время рассматривается как нозологически самостоятельный вариант хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) у детей первых лет жизни. Имеются клинические и лабораторно-инструментальные доказательства этого, базирующиеся на результатах наблюдения больных с БЛД после периода новорожденности в детском возрасте и во взрослом состоянии (табл. 6).

БЛД в хронической стадии как один из вариантов хронических обструктивных заболеваний легких по степени тяжести было предложено классифицировать следующим образом. Легкая степень тяжести характеризуется отсутствием тахипноэ в покое, появлением бронхообструктивного синдрома (БОС) на фоне ОРЗ. При средней степени тяжести отмечают тахипноэ, одышка при физической нагрузке (плач, беспокойство, кормление), свистящие, мелкопузырчатые хрипы в период клинического благополучия, усиливающиеся при присоединении ОРЗ. При тяжелой степени БЛД отмечают тахипноэ в покое и выраженный БОС, сочетающиеся с ослаблением дыхания при аускультации легких, отставанием в физическом развитии, формированием легочного сердца. В связи с персистенцией рентгенографических изменений их оценка у детей первых лет жизни проводится так же, как в неонатальном периоде [37, 41].

Основным исходом БЛД является клиническое выздоровление к 1-2-летнему возрасту, неблагоприятным — трансформация БЛД в облитерирующий бронхит с облитерацией (ОБ), который развивается у 16 % от общего числа больных БЛД и у 50 % больных с тяжелым течением заболевания [41, 42].

Вместе с тем при тяжелой БЛД в хронической стадии состояние ребенка на 1-м году жизни может быть тяжелым в связи с наличием хронической респираторной недостаточности (ХРН), о которой будут свидетельствовать одышка, тахипноэ в покое, усиливающиеся при нагрузке, в сочетании с персистирующим или интермиттирующим на фоне ОРЗ БОС [36]. У детей с БЛД возможно развитие атопической БА [9], которая препятствует выздоровлению или вызывает рецидивы БОС. БЛД в качестве основного диагноза может фигурировать у детей до 2 лет. Позднее говорят об исходах БЛД (ОБ при выявлении КТ-признаков заболевания или рецидивирующий обструктивный бронхит, если отмечаются рецидивы БОС, не обусловленные сопутствующим заболеванием).

При диспансерном наблюдении детей с БЛД рекомендуется минимизация контактов с инфекционными больными, исключение пассивного курения, у детей с предрасположенностью к атопии — гипоаллергенный режим. O<sub>2</sub>-зависимым младенцам с БЛД с ХРН и гипоксемией с PaO<sub>2</sub> менее 55 мм рт. ст., SaO<sub>2</sub> менее 88 % необходимо проводить длительную (не менее 15 ч/сут) кислородотерапию на дому с помощью концентраторов кислорода, также как взрослым пациентам с хронической обструктивной болезнью легких, для повышения SaO<sub>2</sub> выше 92 %, а у детей с легочной гипертензией — выше 94 % [10, 21] под контролем пульсоксиметрии. Больные БЛД нуждаются в наблюдении как пульмонолога, желательнее с неонатального периода, так и других специалистов в связи с сопутствующими заболеваниями, а также в рентгенологическом обследовании (при выписке, обострениях заболевания, в возрасте 6–12 мес.) и контроле показателей газов крови. По показаниям проводится аллергологическое обследование. После 5 лет рекомендуется исследование функции внешнего дыхания (ФВД) для исключения

Таблица 6  
Доказательства хронической природы БЛД

Возраст, годы	Признак	Источник
До 2–3	Высокая частота хронической респираторной недостаточности и потенциально летальных бронхитов, чаще RS-вирусной этиологии, — обострений заболевания, отличных от обострений БА, обструктивного бронхита у детей без БЛД	33, 34, 35, 36
До 2–7	Хроническое лимфоцитарно-нейтрофильное воспаление слизистой оболочки бронхов с повреждением эпителия	37
До 5–18	Снижение пиковой скорости выдоха, экспираторных объемов, диффузионной способности, повышение бронхиального сопротивления, бронхиальной гиперреактивности, остаточного объема легких	35, 38, 39, 40
До 3–18	Персистирующие изменения на рентгенограммах и КТ грудной клетки (гиперинфляция, фиброз, буллы)	36, 37, 40

БА, КТ легких при подозрении на развитие облитерирующего бронхоолита, трахеобронхоскопия — при подозрении на пороки развития легких. Рекомендуется периодически выполнять биохимические исследования с целью диагностики рахита, электролитных нарушений, ЭКГ, Эхо-КГ с определением давления на легочной артерии для выявления легочной гипертензии, легочного сердца.

Детям со среднетяжелым и тяжелым течением болезни при отсутствии контроля над воспалительным процессом в дыхательных путях, что проявляется клинически обострениями заболевания, а также при развитии облитерирующего бронхоолита и БА рекомендуется контролирующая (базисная) противовоспалительная терапия. Эти дети должны получать минимально необходимую дозу иКС в форме дозированных ингаляций через спейсер с маской (флутиказона пропионат — 50–100 мкг/сут, беклометазон — 100–200 мкг) либо с помощью небулайзера (будесонид — 250–800 мкг/сут) до клинического и рентгенологического улучшения курсом от 3 мес. до 1-2 лет в зависимости от тяжести болезни с постепенной отменой [41]. Необходимость длительной базисной противовоспалительной терапии продиктована у детей с БЛД персистенцией воспаления дыхательных путей. Уменьшить дозу назначаемых иКС позволяет одновременное использование ингаляционных бронхолитиков, которые могут назначаться при БЛД длительно. Дети, получающие иКС, должны наблюдаться пульмонологом ежемесячно. Назначение этих препаратов приводит к достоверной положительной динамике всех клинических проявлений заболевания (ликвидации тахипноэ и одышки в покое, уменьшению частоты регистраций БОС, снижению числа обострений и госпитализаций в связи с ними), к уменьшению выраженности гипоксемии, модифицирует течение заболевания в сторону снижения степени тяжести [36, 43]. Критериями прекращения базисной терапии являются отсутствие обострений заболевания при ОРЗ, ликвидация симптомов ХРН, нормализация показателей газов крови, уменьшение гиперинфляции на рентгенограмме органов грудной клетки, отсутствие развития ХБсО и БА. Дети с легкой и, вероятно, "новой" БЛД в контролирующей терапии иКС не нуждаются. Лечение обострений БЛД аналогично таковому при острых бронхоолитах.

## Литература

1. *Jobe A.H., Bancalari E.* Bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1723–1729.
2. *Northway W.H.Jr., Rosan R.C., Porter D. Y.* Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. *N. Engl. J. Med.* 1967; 276: 357–368.
3. *Bancalari E., Abdenour G.E., Feller R., Gannon G.* Bronchopulmonary dysplasia clinical presentation. *J. Pediatr.* 1979; 95: 819–823.
4. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* 1996; 2: 52–55.
5. *Рындин А.Ю.* Бронхолегочная дисплазия. В кн.: Кулаков В. И., Серов В. Н. (ред.) Рациональная фармакология в акушерстве и гинекологии. М.: Литерра; 2005: 886–891.
6. *Davis J.M., Rosenfeld W.N.* Bronchopulmonary dysplasia. In: *MacDonald M.G., Seshia M.M.K., Mullert M.D.* eds. *Avery's Neonatology.* 6th. Ed. N.-Y.: Lippincott Williams & Wilkins; 2005: 578–599.
7. *Богданова А.В., Бойцова Е.В.* Эпидемиологические аспекты рецидивирующих и хронических бронхолегочных заболеваний у детей. *Пульмонология 2005; прил.: Российское респираторное о-во. 15-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. 1-й Учредительный конгресс Евроазиатского респираторного о-ва. Сборник тезисов: 255.*
8. *Stoll B. J., Fanaroff A. A., Wright L.L. et al.* Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD network. *Pediatrics* 2002; 110: 285–289.
9. *Шабалов Н.П.* Неонатология. М.: МЕДпресс-информ, т. 1, 2004: 550–563.
10. *Greenough A., Kotecha S., Vrijlandt E.* Bronchopulmonary dysplasia: current models and concepts. *Eur. Respir. Mon.* 2006; 37: 217–233.
11. *Cherukupalli K., Larson J.E., Rotschild A. et al.* Biochemical, clinical, and morphologic studies on lungs of infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr. Pulmonol.* 1996; 22: 215–221.
12. *Tullus K., Noack G.W., Burman L.G. et al.* Elevated cytokine levels in tracheobronchial aspirate fluid from ventilator-treated neonates with bronchopulmonary dysplasia. *Eur. J. Pediatr.* 1996; 155 (2): 112–116.
13. *Pierce M.R., Bancalari E.* The role of inflammation in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr. Pulmonol.* 1995; 19: 371–388.
14. *Румянцев А.Г., Григорянц Л. Я.* Дифференциальная диагностика и терапия анемии новорожденных. В кн.: Румянцев А. Г., Самочатова Е. В. (ред.). Практическое руководство по детским болезням. Т. 4: Гематология/онкология детского возраста. М.: Медпрактика-М; 2004: 234–276.
15. *Jobe A.H.* The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr. Res.* 1999; 46: 641–657.
16. *Штайнигер У., Мюлендаль К.Э.* Неотложные состояния у детей: пер. с нем. Минск: Медтраст, 1996; 167–169.
17. *Hyde I., English R.E., Williams J.E.* The changing pattern of chronic lung disease of prematurity. *Arch. Dis. Child.* 1989; 64: 448–451.
18. *Edwards D.K.* Radiographic aspects of bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr.* 1979; 95: 823–829.
19. *Oppenheim C., Mamou-Mani T., Sayegh T. et al.* Bronchopulmonary dysplasia: value of CT in identifying pulmonary sequelae. *Am. J. Roentgenol.* 1994; 163: 169–174.
20. *Schert R.F., Park S.A.* Complications in infants with bronchopulmonary dysplasia. In: *Lund C.H., ed.* Bronchopulmonary dysplasia: strategies for total patient care. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 1989. 65–80.
21. *Abman S.H.* Monitoring cardiovascular function in infants with chronic lung disease of prematurity. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* 2002; 87: F15.
22. STOP-ROP Multicenter Study Group. Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized controlled trial. I. Primary outcomes. *Pediatrics* 2000; 105: 295–310.

23. Шабалов Н.И. Современная терапия в неонатологии. М.: МЕДпресс-информ; 2000.
24. Barrington K.J. The adverse neuro-developmental effects of postnatal steroids in the preterm infant: a systematic review of RCTs. *BMC Pediatr.* 2001; 1: 1–14.
25. American Academy of pediatrics. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics* 2002; 109: 330–338.
26. Shinwella E.S., Karplusp M., Reich D. et al. Early postnatal dexamethasone treatment and increased incidence of cerebral palsy. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal.* Ed. 2000; 83: F177–F181.
27. Янг Т., Мангум Б. Неофакс 2006: Пер. с англ. М.: Веретя; 2006.
28. Shah S.S., Ohlsson A., Halliday H., Shah V.S. Inhaled versus systemic corticosteroids for the treatment of chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm infants. Cochrane review in *The Cochrane Library* 2003, Issue 3.
29. Shah V.S., Ohlsson A., Halliday H.L., Dunn M.S. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates. Cochrane review. *Cochrane Library* 2003; issue 3.
30. Ng G.Y.T., da Silva O., Ohlsson A. Bronchodilation for the prevention and treatment of chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; 23: CD003214.
31. Володин Н.Н. Актуальные проблемы неонатологии. М.: ГЭОТАР-Мед; 2004. 177–190.
32. Darlow B.A., Graham P.J. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in very low birthweight infants (Cochrane review). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; 4: CD000501.
33. Groothuis J.R., Gutierrez K.M., Lauer B.A. Respiratory syncytial virus infection in children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1988; 82: 199–203.
34. Саладино Р., Мак-Манус М. Неотложные состояния. В кн.: Греф Дж. (ред.). Педиатрия: Пер. с англ. М.: Практика; 1997. 67–133.
35. Hakulinen A.L., Heinonen K., Lansimies E. Pulmonary function and respiratory morbidity in school-age children born prematurely and ventilated for neonatal respiratory insufficiency. *Pediatr. Pulmonol.* 1990; 8: 226–232.
36. Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г., Зайцева Э.Г. Бронхолегочная дисплазия в хронической стадии у детей грудного и раннего возраста. В кн.: Мизерницкий Ю. Л., Царегородцев А. Д. (ред.). Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. М.; 2006; вып. 6: 8–15.
37. Старевская С.В. Бронхолегочная дисплазия у детей (факторы риска формирования, клинико-рентгенологические особенности различной степени тяжести заболевания): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2001.
38. Filippone M., Sartor M., Zacchello F. et al. Flow limitation in infants with bronchopulmonary dysplasia and respiratory function at school age. *Lancet* 2003; 361: 753–757.
39. Allen J., Zwerdling R., Ehrenkrmaz R. et al. American Thoracic Society. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 356–396.
40. Aquino S.L., Schechter M.S., Chiles C. et al. High-resolution inspiratory and expiratory CT in older children and adults with bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Roentgenol.* 1999; 173: 963–967.
41. Богданова А.В., Старевская С.В., Попов С.Д. Хроническая обструктивная болезнь легких у детей. В кн.: Кокосов А. Н. (ред.). Хроническая обструктивная патология легких у взрослых и детей. СПб.: СпецЛит, 2004: 263–285.
42. Старевская С.В. Хронический бронхиолит как исход бронхолегочной дисплазии. Пульмонология 2004; прил.: Международный союз по борьбе с туберкулезом и легочными заболеваниями. 3-й Конгресс Европейского региона. Российское респираторное общество. 14-й Национальный конгресс: Сборник тезисов: 306.
43. Овсянников Д. Ю., Кузьменко Л.Г., Дегтярева Е. А. и др. Эффективность и безопасность контролирующей противовоспалительной терапии будесонидом (пульмикортом) детей раннего возраста, страдающих бронхолегочной дисплазией. В кн.: Сборник материалов XI Конгресса педиатров России "Актуальные проблемы педиатрии". М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. 496.

Поступила 27.06.07  
 © Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г., 2007  
 УДК 616.233/24-007.17

Н.Н.Розинова, Н.С.Лев, П.П.Захаров

## Бронхоэктатическая болезнь у детей

ФГУ "Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава", г. Москва

N.N.Rozinova, N.S.Lev, P.P.Zakharov

## Bronchoectasis disease in children

Проблема бронхоэктазии — одна из наиболее сложных и дискуссионных в педиатрической пульмонологии. На протяжении почти полувека в соответствии с классификацией С.П.Борисова бронхоэктазы у детей рассматривались лишь как конечная стадия хронической пневмонии — "от бронхита к бронхоэктазам" [1]. Только к концу 1990-х гг. представление о хронических воспалительных заболеваниях легких у детей было коренным образом пересмотрено: хронический бронхит и бронхоэктатическая болезнь (БЭБ) определены не как этапы развития воспалительного процесса, а как самостоятельные нозологические формы. Мы разделяем эту точку зрения. В пульмонологической клинике в течение многолетнего наблюдения больных детей мы не отмечали перехода от начальных стадий хронической пневмонии к последней — бронхоэктатической [2].

Аналогичную позицию высказывали и пульмонологи, наблюдавшие взрослых больных. Они отмечали, что заманчивая идея о постепенном прогрессировании изменений в легких от умеренного пневмосклероза и бронхита до деструкции легочной ткани и бронхоэктазий оказалась в значительной степени умозрительной, т. к. динамическое наблюдение конкретных больных ее не подтвердило [3].

В современной медицинской литературе термины "бронхоэктатическая болезнь", "бронхоэктазы", "бронхиолоэктазы" используются как синонимы для обозначения необратимого расширения бронхов, сопровождающегося их анатомическим дефектом. При этом остается актуальным определение, предложенное А.Я.Цигельником в 1968 г., согласно которому бронхоэктатическая болезнь — это инфицированная бронхоэктазия, поскольку клиническое значение бронхоэктазы приобретают при их инфицировании [4].

В Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (ВОЗ 1995) БЭБ (бронхиолоэктазия) представлена под рубрикой (J. 47) в классе X "Болезни органов дыхания", подклассе "Хронические болезни нижних дыхательных путей" [5]. Она находится на стыке интересов педиатров и терапевтов. Известно, что бронхоэктатическая болезнь, диагностированная у взрослых, нередко начинается в детском возрасте.

Появление бронхоэктазов у детей обычно связывают с перенесенными в раннем возрасте инфекци-

онными заболеваниями (корь, коклюш, респираторная инфекция и др.). В 1960 г. М.А.Скворцов указывал, что структурно-функциональная незрелость легочной ткани у детей раннего возраста создает условия для развития бронхоэктазов при острых инфекциях в чрезвычайно короткие сроки — в течение 1-2 сут. О значении инфекционного фактора в формировании бронхоэктазов у детей свидетельствуют и публикации последних лет [6]. Также они могут быть следствием аспирации инородного тела. Необратимые структурные изменения в легких при этом иногда формируются за несколько часов. Даже при относительно быстром удалении инородного тела наблюдалось развитие БЭБ [7]. Итак, воспаление и нарушение бронхиальной проходимости — важнейшие факторы формирования бронхоэктазов в детском возрасте [8, 9].

Роль воспаления при БЭБ доказывается наличием у больных даже в периоде ремиссии системных маркеров воспаления. В бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) и бронхоальвеолярном биоптате имеет место тканевая нейтрофильная инфильтрация, представленная, главным образом, за счет Т-клеток CD4 и макрофагов CD68, значительно увеличено содержание IL-8 и IL-6, туморнекротического фактора альфа (TNF- $\alpha$ ) [10, 11].

Проведенные в нашей клинике электронно-микроскопические исследования биоптата слизистой оболочки бронхов у пациентов с БЭБ выявили значительные изменения мерцательного эпителия, что проявлялось редукцией реснитчатого аппарата, диффузным повреждением цитомембран. Причем выраженность этих изменений зависела от активности течения воспалительного процесса. Нельзя не заметить, что аксонемальные повреждения, свойственные первичной цилиарной дискинезии, при этом отсутствовали. Мы полагаем, что возникшие вследствие воспалительного процесса вторичные изменения мерцательного эпителия слизистой оболочки бронхов, несомненно, отягощают течение и прогноз заболевания [12]. По нашим наблюдениям начальные признаки БЭБ у 83 % больных появились в первые 3 года жизни.

Мы разделяем мнение авторитетных педиатров и хирургов [13, 14] о том, что в последние десятилетия отмечается тенденция к более легкому течению болезни. У детей преобладают так называемые "малые формы", которые протекают без явлений гнойной

интоксикации, выраженной дыхательной недостаточности. Основными клиническими проявлениями БЭБ являются повторные обострения воспалительного процесса в легких (до 3-4 раз в год), у детей первых лет жизни нередко наблюдается непрерывно-рецидивирующее течение. Для заболевания характерен постоянный влажный кашель с отделением мокроты главным образом по утрам. Количество мокроты может быть относительно небольшим, в виде отдельных плевков. Мокрота "полным ртом", как это ранее описывалось при классической БЭБ, сегодня у детей наблюдается крайне редко.

В периоде обострения заболевания у пациентов, как правило, выражена одышка, оральная крепитация. Кровохарканье ранее считалось одним из основных его проявлений. Однако в настоящее время мы практически не встречаем у детей этот симптом. У больных с бронхоэктазами с большим постоянством прослушиваются стабильные локализованные влажные хрипы. Это один из самых характерных признаков БЭБ у детей. При наличии крупных бронхоэктатических полостей дыхание над этими зонами может иметь амфорический характер.

Нередко отмечаются различные деформации грудной клетки — чаще всего ее уплощение или западение одной из ее половин на стороне поражения. Одним из характерных клинических признаков бронхоэктазии считается утолщение ногтевых фаланг пальцев ("барабанные палочки") — так называемая гипертрофическая остеоартропатия (синдром Пьера Мари—Бамбергера). Однако, как показали наши наблюдения, при современном течении БЭБ этот симптом встречается лишь у пациентов с распространенными бронхоэктазами и активно текущим гнойным эндобронхитом.

Клинические проявления дыхательной недостаточности отмечаются лишь у отдельных больных с распространенным бронхолегочным процессом. В то же время при исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) обнаруживаются смешанные (обструктивные и рестриктивные) нарушения: уменьшение жизненной емкости легких (ЖЕЛ), увеличение остаточного объема легких (ООЛ), снижение объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>), индекса Тиффно, выраженность которых зависит от распространенности бронхолегочных изменений и активности течения воспалительного процесса.

Использование в клинической пульмонологии радиоизотопной диагностики позволяет судить о состоянии регионарных функций легких, оценить характер функциональных нарушений в области патологического очага и в других зонах легочной ткани. Радионуклеидные исследования регионарной вентиляции, проведенные в нашей клинике, выявили отчетливую зависимость между выраженностью и локализацией регионарных вентиляционных нарушений и локализацией бронхоэктазов [15]. Решающее значение в диагностике бронхоэктазов принадлежит рентгенобронхологическим методам обследования



Рис. 1. Бронхоэктатическая болезнь. Бронхограмма (прямая проекция): А — смешанные и мешотчатые бронхоэктазы в базальных отделах левого легкого, Б — цилиндрические бронхоэктазы в базальных отделах левого легкого



[16, 17]. Мешотчатые и кистовидные бронхоэктазы выявляются уже на обзорных рентгенограммах. Современный уровень развития компьютерной техники позволяет широко использовать компьютерную томографию с высоким разрешением [18]. До настоящего времени не утратил значение метод бронхографии (рис. 1), являющийся "золотым стандартом". С развитием гибкой волоконной оптики возможным выполнением селективной бронхографии [17, 19].

Наиболее часто бронхоэктатические поражения у детей обнаруживают в базальных сегментах левого легкого, нередко встречается сочетанное поражение базальных и язычковых сегментов. По данным нашей клиники, левосторонняя локализация процесса наблюдалась в 46,6 % случаев, правосторонняя (как правило, поражалась средняя доля) — в 17,7 %. Довольно часто отмечались двусторонние процессы (35,7 %).

Морфологические поражения бронхов сопровождаются эндобронхиальными изменениями, которые отчетливо выявляются при проведении бронхоскопии (рис. 2). По нашему мнению, хронический



Рис. 2. Эндоскопия. Гнойный эндобронхит при бронхоэктатической болезни

бронхит является постоянным проявлением БЭБ, определяющим в значительной степени тяжесть ее течения. Характер и выраженность эндобронхита зависит от периода болезни, активности течения процесса, характера и распространенности морфологических изменений, возраста больного ребенка. У всех наблюдавшихся детей, страдающих БЭБ, при проведении бронхоскопии выявлялся катарально-гнойный или гнойный эндобронхит, который у половины обследованных носил диффузный двусторонний характер и выходил за пределы локализации бронхоэктазов [20].

Инфекционно-воспалительный характер поражения слизистой оболочки бронхов подтверждался результатами посева и определения клеточного состава жидкости бронхо-альвелярного лаважа. Микробный спектр при БЭБ представлен в основном тремя пневмотропными микробами: *Streptococcus Pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*. Судя по имеющимся в литературе сведениям, именно эта флора в настоящее время наиболее часто высевается при различных формах хронических бронхолегочных заболеваниях [21].

Следует подчеркнуть, что в настоящее время при течении БЭБ у детей, по сути, не встречаются гнойные осложнения, ранее считавшиеся характерными (абсцедирование легочной ткани, абсцессы мозга, амилоидоз). Вместе с тем у большинства больных мы наблюдали клинические и функциональные признаки перегрузки правых отделов сердца, свидетельствующие о формировании легочного сердца.

Принципиально важно, что БЭБ у детей как отдельную нозологическую форму необходимо отличать от бронхоэктазов, являющихся проявлением других заболеваний и состояний, при которых обнаруживаются бронхоэктазы у детей. Их круг настолько широк, что некоторые авторы расценивают понятие

бронхоэктазии скорее как патологоанатомическое и морфологическое, чем клиническое и нозологическое [22]. Так, основу формирования бронхоэктазов могут составлять врожденные и наследственные заболевания. По данным пульмонологической клиники Московского НИИ педиатрии и детской хирургии врожденные anomalies развития бронхолегочной системы выявляются у 8–10 % больных с хроническими воспалительными заболеваниями легких [15]. При врожденном генерализованном отсутствии или недоразвитии сегментарных и субсегментарных бронхов (синдроме Вильямса–Кемпбелла) возникают "балансирующие" бронхоэктазы. Бронхоэктазия обнаруживается и при трахеобронхомегалии [23, 24].

Бронхоэктазы могут сопровождать и целый ряд наследственных заболеваний. Считают, что более половины выявляемых случаев связаны с таким генетически обусловленным заболеванием, как муковисцидоз [25]. Бронхоэктазы нередко сопровождают первичные иммунодефициты. В их числе наследственная гипогаммаглобулинемия — аутосомнорецессивная агаммаглобулинемия (швейцарский тип), сцепленная с X-хромосомой агаммаглобулинемия (Брутона), избирательный дефицит IgA, комбинированные иммунодефициты, дефекты фагоцитарной системы — хронический гранулематоз у детей [26]. В последние годы встречаются описания бронхоэктазов при СПИДе [27].

Бронхоэктазы являются одним из основных проявлений первичной цилиарной дискинезии, относящейся к числу генетически детерминированной патологий [28]. В ее основе лежит дефект строения ресничек мерцательного эпителия слизистой оболочки бронхов, обуславливающий расстройство их функции, а нередко и полную неподвижность. Это приводит к нарушению мукоцилиарного очищения, а последующее наслоение инфекции — к воспалительному процессу. Именно с этих позиций объясняют в настоящее время хронический воспалительный процесс в дыхательных путях и формирование бронхоэктазов при классическом варианте первичной цилиарной недостаточности — синдроме Картагенера, для которого характерна триада признаков: обратное расположение внутренних органов, бронхоэктазы и синусит [29]. Моногенные болезни соединительной ткани — синдром Элерса–Данлоса, синдром Марфана также могут сопровождаться наличием бронхоэктазов [30, 31]. Обсуждается вопрос о происхождении бронхоэктазов при дефиците  $\alpha_1$ -антитрипсина: возникают ли они первично, либо связаны с эмфиземой, характерной для этого заболевания [32]. Формирование проксимальных бронхоэктазов патогномично для аллергического бронхолегочного аспергиллеза, в основе которого лежит сенсibilизация к плесневым грибам рода *Aspergillus*, колонизирующим в просвете бронхов [33, 34]. Таким образом, наряду с БЭБ как отдельной нозологической формой, бронхоэктазы у детей могут быть синдромом при различных видах врожденной и наслед-

ственной патологии. Дифференциация этих состояний требует специальных лабораторных и инструментальных методов исследования.

При лечении БЭБ в настоящее время предпочтение отдается консервативным методам терапии, направленным на подавление инфекции и восстановление бронхиальной проходимости. Лечебная тактика зависит от выраженности клинических проявлений заболевания, а также локализации и распространенности морфологических изменений в легких. В последние десятилетия показания к хирургическому лечению претерпели существенные изменения и значительно сужены. Это, по мнению *М.Р.Рокицкий и соавт.*, связано как с расширением диагностических и консервативных терапевтических возможностей, так и с патоморфозом заболеваний легких, которые ранее требовали активного хирургического вмешательства [14]. В нашей клинике наиболее благоприятные результаты хирургического лечения отмечаются после лобэктомии или билобэктомии, при отсутствии морфологических изменений в оставшихся сегментах оперированного или второго легкого. Исход заболевания зависит также от возраста ребенка, в котором было проведено оперативное вмешательство. Положительные результаты наблюдаются преимущественно у детей, оперированных в возрасте старше 7 лет [35].

Специального внимания заслуживает динамическое наблюдение больных на различных возрастных этапах (ребенок — подросток — взрослый). Наши собственные отдаленные исследования 79 больных с БЭБ показали, что даже при благоприятном течении болезни и отчетливом клиническом улучшении морфологические изменения в легких не подвергаются обратному развитию. Об этом свидетельствуют результаты динамического обследования, повторных бронхографий, компьютерной томографии. Сохраняющиеся морфологические изменения являются основой для продолжения воспалительного процесса в бронхолегочной системе при достижении больными зрелого возраста. Вместе с тем мы убедились, что прогрессирование бронхолегочного процесса, распространения бронхоэктазов на ранее интактные отделы легочной ткани при современных адекватных методах консервативной терапии не происходит [35, 36]. Этот контингент больных, как правило, сохраняет работоспособность и социально адаптирован.

В заключение следует подчеркнуть, что БЭБ — не только медицинская, но и социальная проблема, требующая пристального внимания специалистов различного профиля, преемственного наблюдения больных педиатрами и терапевтами-пульмонологами.

## Литература

1. Борисов С.П. Хронические пневмонии у детей. В кн.: Пневмонии у детей. М: Медгиз; 1955. 103–114.
2. Каганов С.Ю., Розинова Н.Н., Лев Н.С. Современные вопросы определения и классификации клинических форм инфекционно-воспалительных заболеваний легких у детей. Педиатрия 2004;1: 62–66.
3. Путов Н.В., Булатова З.В. Хроническая пневмония. В кн.: Путов Н.В., Федосеев Г.Б. (ред.). Руководство по пульмонологии. Л: Медицина; 1978. 376–394.
4. Цигельник А.Я. Бронхоэктатическая болезнь. Л.: Медицина; 1968.
5. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. Женева: ВОЗ; 1995.
6. Nikolaizik W.H., Warner J.O. Aetiology of chronic suppurative lung disease. Arch. Dis. Child. 1994; 70: 141–142.
7. Климанский В.А. Хирургическая патология у детей. М: Медицина; 1975.
8. Cole P.J. Inflammation: A two-edged sword—the model of bronchiectasis. Eur. J. Respir. Dis. 1986; 69 (suppl.): 5–15.
9. Brown M.A., Lemen R.J. Bronchiectasis. In: Chernick V., Boat T.F., Kendig E.L. (eds.). Kendig's disorders of respiratory tract in children. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1998. 538–552.
10. Wilson C.B., Jones P.W., O'Leary C.J. Systemic markers of inflammation in stable bronchiectasis. Eur. Respir. J. 1998; 12: 820–874.
11. Angrill J., Agusti C., De Celis R. Bronchial inflammation and colonization in patients with clinically stable bronchiectasis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 164: 1628–1632.
12. Березовский М.Е., Розинова Н.Н., Бронза Н.Г. и др. Изменения ультраструктур ресничек мерцательного эпителия бронхов при хронических воспалительных заболеваниях легких у детей. Арх. пат. 1987; 11: 26–32.
13. Климанская Е.В., Возжаева Ф.С., Андриященко Е.В., Сосюра В.Х. Стратегия и тактика лечения хронических воспалительных заболеваний легких у детей. Рос. педиатр. журн. 1998; 6: 22–25.
14. Рокицкий М.Р., Гребнев П.Н., Молчанов Н.Н. Эволюция взглядов на хирургию легких у детей. Дет. хир. 1997; 2: 15–17.
15. Розинова Н.Н., Каганов С.Ю. Хроническая пневмония у детей. В кн.: Каганов С.Ю., Вельтишева Ю.Е. (ред.). Пневмонии у детей. М: Медицина; 1995. 233–256.
16. Розенитраух Л.С., Рыбакова Н.И., Винер М.Г. Рентгенодиагностика заболеваний органов дыхания у детей. Руководство для врачей. М: Медицина; 1987.
17. Костюченко М.В. Современные методы рентгенодиагностики хронических неспецифических заболеваний легких у детей. Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 2002; 2: 33–38.
18. van der Bruggen-Bogaarts B.A.H.A., Van der Bruggen H.M.J.G., van Waes P.F.G.M., Lammers J.W.J. Screening for bronchiectasis. A comparative study between chest radiography and high resolution CT. Chest 1996; 109: 608–611.
19. Bramson R.T., Sherman J.M., Blickman J.G. Pediatric bronchography performed through the flexible bronchoscope. Eur. J. Radiol. 1993; 16: 158–161.
20. Смирнова М.О. Клинические и патогенетические особенности различных форм хронического бронхита у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2004.
21. Стречунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей. М.: Боргес; 2002.
22. Крофтон Дж., Дуглас А. Заболевания органов дыхания. М: Медицина; 1974.

23. Jones V.F., Eid N.S., Franco S.M. et al. Familial congenital bronchiectasis: Williams-Campbell syndrome. *Pediatr. Pulmonol.* 1993; 16: 263–267.
24. Roditi GH, Weir J. The association of tracheomegaly and bronchiectasis. *Clin. Radiol.* 1994; 49: 608–611.
25. Aitken M.L., Fiel S.B. Cystic fibrosis. *Dis. Mon.* 1993; 39: 1–52.
26. De Gracia J., Rodrigo M.J., Morell F.I. IgG subclass deficiencies associated with bronchiectasis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 650–655.
27. Sheikn S., Madiraju K., Steiner P., Rao M. Bronchiectasis in oeditic AIDS. *Chest* 1996; 105: 19–25.
28. Bush A., Cole P., Hariri M. Primary ciliary dyskinesia: diagnosis and standards of care. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 982–988.
29. Розилова Н.Н., Каганов С.Ю. Синдром Картагенера. В кн.: Вельтишев Ю.Е., Каганов С.Ю., Таль В. (ред.). Врожденные и наследственные заболевания легких у детей. М: Медицина; 1986. 139–148.
30. Лазовский И.П. Справочник клинических симптомов и синдромов. М: Медицина; 1981.
31. Шахназарова М.Д. Клинико-функциональные особенности бронхолегочной патологии у детей при моногенных заболеваниях соединительной ткани (синдромах Марфана и Элерса-Данлоса): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2005.
32. Rodrigues-Cintron W., Guntupalli K., Fraire A.E. Bronchiectasis and homozygous (PiZZ) alpha1-antitrypsin deficiency in a young man. *Thorax* 1995; 50: 424–425.
33. Комов В.С. Значение грибковой сенсибилизации при аллергических заболеваниях легких у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2002.
34. Nicotra M.B. Bronchiectasis. *Semin. Respir. Infect.* 1994; 9 (1): 31–40.
35. Захаров П.П. Клинико-функциональные особенности и исходы различных форм хронических воспалительных заболеваний легких у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2002.
36. Захаров П.П., Розилова Н.Н. Исходы хронических воспалительных заболеваний легких у детей по результатам отдаленных наблюдений. *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* 2001; 3: 30–35.

Поступила 29.03.07

© Коллектив авторов, 2007

УДК 616.233-007.64-053.2

## Беродуал в лечении бронхообструктивного синдрома: классика и современность

ГОУ ВПО УГМА Росздрава, г. Екатеринбург

S.A.Tsarkova, I.V.Leshchenko

## Berodual in therapy of bronchoobstructive syndrome: the classics and the contemporaneity

Известно, что на возникновение и развитие обструкции дыхательных путей оказывают влияние различные факторы и, прежде всего, респираторная вирусная инфекция. В зависимости от возраста пациента установлены наиболее частые причины развития бронхообструктивного синдрома (БОС). Так, у детей до 2 лет основным заболеванием, приводящим к появлению свистящих хрипов в легких, является бронхолит РС-вирусной этиологии [1]. У детей старше 2 лет преобладающими возбудителями, обуславливающими развитие БОС, являются риновирусы, а основным фактором риска возникновения БОС при ОРВИ становится наличие аллергических заболеваний. Значительную долю в число заболеваний, сопровождающихся БОС у детей, вносит БА [2].

По данным МУ "Станция скорой медицинской помощи" г. Екатеринбурга каждый пятый вызов педиатрической бригады по поводу болезней органов дыхания осуществляется по поводу острой обструкции дыхательных путей [3]. В этой группе из общего числа детей с БОС в 2006 г. 22 % составили больные с обострением БА на фоне ОРВИ. Установлено, что среди госпитализированных детей в 73 % случаев БОС связан с ОРВИ, у 21 % больных он развился на фоне коклюша, у 3 % причиной его формирования явилась тимомегалия, пациенты с цитомегаловирусной инфекцией и бронхолегочной дисплазией составили 2 и 1 % соответственно. Представленные данные подтверждают ведущую роль инфекционного фактора в возникновении БОС у детей. Респираторные вирусы и бактерии создают в дыхательном тракте условия для формирования гиперреактивности бронхов. Особое значение имеют респираторные вирусы в развитии дисфункции нервной регуляции тонуса гладкой мускулатуры бронхов в сторону преобладания холинергических механизмов. С учетом недостаточной плотности  $\beta_2$ -рецепторов и преобладающей активности М-холинорецепторов у детей раннего возраста и младенцев при БОС необходим дифференцированный подход к назначению бронхолитических препаратов среди разных возрастных групп.

### Беродуал в лечении БОС при острых респираторных вирусных инфекциях у детей

Планируя лечебные мероприятия по оказанию неотложной помощи детям с БОС, врач должен учесть возраст больного, кратность развития данного синдрома, наличие атопического фенотипа и тяжесть бронхиальной обструкции.

Нами проведены исследования, установившие, что 1-й эпизод обструкции бронхов на фоне ОРВИ в 72 % случаев развивался у детей раннего возраста (средний возраст  $0,9 \pm 0,1$  мес.). Препаратом выбора для купирования БОС в этой группе пациентов является небулизированный раствор ипратропиума бромида — Атровент. При отсутствии побочных эффектов ипратропиума бромид обладает конкурентным ингибированием М-холинорецепторов, снижая парасимпатический тонус бронхов. Учитывая преобладание активности М-холинорецепторов над  $\beta_2$ -рецепторами у детей первого года жизни, применение ипратропиума бромида является приоритетным по сравнению с короткодействующими  $\beta_2$ -агонистами (КДБА). У детей старше года в качестве стартового раствора для ингаляций применялся Беродуал, в состав которого, как известно, входит КДБА фенотерол и М-холинолитик ипратропиума бромид. Применение КДБА для купирования БОС основано на их бронходилатационном действии, усилении мукоцилиарного клиренса, снижении сосудистой проницаемости, угнетении выброса медиаторов воспаления из тучных клеток. Ингаляционные антихолинергические препараты блокируют постганглионарные эфферентные окончания блуждающего нерва и вызывают бронходилатацию. Установлено, что ИБ усиливает и пролонгирует бронходилатирующий эффект фенотерола, входящего в состав Беродуала. Комбинация КДБА, оказывающего быстрое бронхолитическое действие (через 5–15 мин), и ипратропиума бромид с максимальным бронходилатационным эффектом через 30–60 мин позволяет получить быстрый и пролонгированный ответ, превышающий действие монокомпонентных препаратов.

У 28 % наблюдаемых детей (средний возраст  $3,1 \pm 0,6$  года) кратность эпизодов БОС в анамнезе составляла от 3 до 8. В этой возрастной группе купирование БОС проводилось небулизированным Беродуалом и при наличии атопического фенотипа у ребенка дополнялось ингаляциями раствора суспензии Пульмикорта (табл. 1).

Использовалась пошаговая тактика назначения небулизированных растворов лекарственных средств. В течение первого часа терапии доза выбранного бронхолитического препарата повторялась дважды. При недостаточном клиническом эффекте ингаляции проводили повторно через 4 ч в комбинации с суспензией Пульмикорт. В последующие годы изучение особенностей БОС у детей показало, что чаще всего патогенетическую основу его формирования составляет воспаление, проявляющееся отеком слизистой оболочки дыхательных путей, спазмом гладкой мускулатуры бронхов и повышенным образованием секрета.

Широкая распространенность заболеваний, сопровождающихся развитием БОС, преобладающее единство механизмов его формирования, необходимость оказания неотложной помощи поставили перед нами задачу разработки и внедрения единого подхода к лечению пациентов с обструкцией бронхов на различных этапах оказания медицинской помощи.

### Беродуал в терапевтической программе по купированию обострения БА у взрослых на этапе скорой медицинской помощи

В основу оказания неотложной помощи взрослым пациентам с обострением БА на скорой медицинской помощи было положено применение ингаляций небулизированного раствора Беродуала. Предпосылкой использования комбинированной терапии при обострении БА является повышение вагусного тонуса гладкой мускулатуры дыхательных путей, который не может быть разрешен при применении симпатомиметиков. В метаанализе, проведенном на основании 10 рандомизированных контролируемых исследований показано, что комбинированная терапия по сравнению с монотерапией симпатомиметиками привела к большему приросту объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) и пиковой скорости выдоха (ПСВ) и

снижению риска госпитализации на 27 % [4]. Наибольший эффект комбинированная терапия может иметь у больных с выраженной бронхиальной обструкцией (ОФВ<sub>1</sub> < 1,0 л, ПСВ < 140 л/мин). Внедрение алгоритма по оказанию неотложной помощи взрослым больным с обострением БА в условиях скорой медицинской помощи в г. Екатеринбурге привело за 10 лет к уменьшению числа экстренных госпитализаций пациентов по поводу обострения БА с 1 251 до 674 (почти в 2 раза). За эти годы число астматических статусов снизилось со 185 до 22 (более чем в 8 раз) [5]. В результате применения лечения небулизированным раствором Беродуала материальные расходы на скорую медицинскую помощь сократились при оказании неотложной помощи больным со среднетяжелым обострением БА на 28,8 %, а при тяжелом — на 35,8 % [6].

### Беродуал в терапевтической программе по купированию острой обструкции дыхательных путей у детей на этапе скорой медицинской помощи

В педиатрической практике г. Екатеринбурга разработка программы этапной системы оказания неотложной помощи детям с острой обструкцией дыхательных путей началась в 2001 г. Схемы оказания неотложной помощи детям с острой обструкцией дыхательных путей включали ингаляции небулизированного Беродуала на догоспитальном и госпитальном этапах. Эффективность внедрения разработанной программы оказания неотложной помощи детям с различными причинами острой обструкции дыхательных путей в сравнении с традиционными методами лечения заключалась в сокращении времени пребывания больного в стационаре на 4-5 сут., снижении потребности в парентеральном введении препаратов в 4 раза и переводе в отделение реанимации — в 2,7 раза. Использование разработанного алгоритма лечения детей с острой обструкцией дыхательных путей на этапе скорой медицинской помощи позволило купировать стеноз гортани у каждого третьего госпитализированного пациента, сократить длительность стеноза гортани I и II степени соответственно в 4 и 2 раза, сократить необходимость госпитализации детей с обострением БА в 6,4 раза [7]. Об экономической эффективности внедрения

Таблица 1  
Препараты для небулайзерной терапии БОС у детей

Наименование препарата	Состав препарата	Возраст пациента	Доза препарата
Беродуал	1 мл раствора (20 капель) содержит 500 мкг фенотерола и 250 мкг ипратропиума бромид	до 6 лет	0,5 мл (10 капель) на одну ингаляцию;
		старше 6 лет	0,5–1,0 мл (10–20 капель) на одну ингаляцию до 4 раза в день; при тяжелом БОС — 3 ингаляции через 20 мин, затем — через 4 ч
Ипратропиума бромид	1 мл раствора (20 капель) содержит 250 мкг ипратропиума бромид	до 1 года	125 мкг (10 капель) на ингаляцию;
		старше 1 года	250 мкг (20 капель) на ингаляцию; при тяжелом БОС — 3 ингаляции через 20 мин, затем — через 4 ч
Пульмикорт	1 мл (20 капель) содержит 0,25–0,5 мг будесонида	любой	0,25–0,5–1,0 мг 2 раза в день через 12 ч

территориального стандарта по оказанию неотложной помощи детям с синдромом острой обструкции дыхательных путей свидетельствует предотвращенный экономический ущерб, только на этапе СМП ежегодно составляющий более 0,5 млн рублей [7].

### Беродуал в лечении БОС при коклюше у детей

В проведенных ранее исследованиях нами впервые получены данные, подтверждающие развитие бронхиальной гиперреактивности у детей, больных коклюшем, клинически проявляющейся бронхообструктивным синдромом более чем у 28 % детей с данной патологией [8]. В качестве бронхолитического средства в схему плановой терапии коклюша часто входит эуфиллин. Однако до настоящего времени в силу недостаточных знаний по генезу поражения бронхов при коклюше роль и место бронхолитических препаратов в лечении данного заболевания не определены. Учитывая, что основу бронхиальной обструкции при коклюше составляет воспаление, одним из последствий которого является бронхоспазм, мы поставили перед собой цель оптимизации методов бронхолитической терапии при данном заболевании у детей.

Под наблюдением находился 41 ребенок с коклюшем (средний возраст  $7,6 \pm 0,3$  года). Диагноз заболевания формировался на основании клинико-анамнестических и серологических данных. В исследуемой группе мальчики и девочки составили равные доли — 50,5 и 49,5 % соответственно. Тяжесть обструктивного синдрома оценивали в баллах. При общем числе баллов от 3 до 15 регистрировалась легкая обструкция бронхов, при сумме баллов от 16 до 35 — среднетяжелая, от 36 до 50 — тяжелая обструкция бронхов. Легкая степень тяжести бронхообструктивного синдрома была документирована у 14 детей с коклюшем (средний возраст  $7,2 \pm 1,4$  года), среднетяжелая степень — у 27 обследованных пациентов (средний возраст  $5,3 \pm 1,0$  года). Тяжелая обструкция бронхов не зафиксирована ни у одного больного. В зависимости от методов купирования бронхообструктивного синдрома больные делились на получавших традиционную терапию (эуфиллин;  $n = 20$ ) и ингаляции генерированного небулайзером аэрозоля раствора Беродуала ( $n = 21$ ). Медикаментозные средства, использованные для купирования бронхообструктивного синдрома при коклюше, представлены в табл. 2.

Для объективизации результатов клинического обследования всем больным проведена оценка функции внешнего дыхания (ФВД). Методом пикфлоуметрии определяли пиковую скорость выдоха (ПСВ, %<sub>долж.</sub>) и по отклонению ее от должных величин судили о наличии бронхиальной обструкции. Для оценки суточной вариабельности бронхиальной проходимости ( $\Delta$ ПСВ, %) использовали недельный мониторинг ПСВ. Сравнительная оценка функциональной эффективности двух методов лечения проведена на основании мониторингирования ПСВ до лечения и после купирования бронхиальной обструкции. До начала лечения всем детям была измерена исходная ПСВ (ПСВ<sub>исх.</sub>). После купирования клинических проявлений респираторных расстройств это исследование повторялось и проводилось недельное мониторингирование ПСВ. Сопоставлена клиничко-функциональная эффективность двух методов лечения бронхообструктивного синдрома различной степени тяжести при коклюше. У детей с легкой степенью тяжести бронхиальной обструкции на фоне традиционного лечения интенсивность респираторных расстройств уменьшилась до 3 баллов через  $5,0 \pm 1,4$  сут., а при использовании ингаляций небулизированного раствора Беродуала к концу первых суток лечения. При среднетяжелой степени бронхиальной обструкции подобная динамика респираторных симптомов наблюдалась соответственно на  $9,0 \pm 0,6$  и  $4,2 \pm 0,2$  сут. терапии.

Как показали результаты исследования, клиническая эффективность небулайзерной терапии заключалась в сокращении сроков купирования бронхиальной обструкции, уменьшении тяжести приступов кашля и исключении необходимости проведения инфузионной терапии при легкой и средней степени тяжести обструкции бронхов. До начала лечения ПСВ у всех обследованных детей была ниже должной и свидетельствовала о наличии нарушения бронхиальной проходимости (табл. 3).

После лечения ингаляционным методом ПСВ восстановилась до нормальных значений ( $p < 0,01$ ), тогда как в группе детей, получавших эуфиллин, она оставалась ниже должных показателей ( $p > 0,05$ ). Суточная вариабельность ПСВ в сравниваемых группах, независимо от используемого метода терапии, была выше 20 %, что свидетельствовало о сохраняющейся бронхиальной гиперреактивности. Нами доказано, что использование генерированного небу-

**Таблица 2**  
*Медикаментозные средства, применяемые у больных для купирования бронхообструктивного синдрома при коклюше, курсовая доза, n = 41*

Препараты	Методы лечения и тяжесть бронхообструктивного синдрома			
	ингаляционный		традиционный	
	легкий, n = 8	средней тяжести, n = 15	легкий, n = 6	средней тяжести, n = 12
Беродуал, мл	$2,0 \pm 0,01$	$4,5 \pm 0,03$		
Число ингаляций ( $M \pm \delta$ )	$4,0 \pm 1,2$	$9,0 \pm 1,4$		
Эуфиллин, мг/кг	–	–	35,0–50,0 внутрь	27,0–30,0 в/в

Результаты мониторинга ПСВ у детей с коклюшем при различных методах лечения,  $n = 41$  ( $M \pm m$ )

ПСВ, л/мин	Методы лечения					$p_2$
	ингаляционный ( $n = 21$ )		$p_1$	традиционный ( $n = 20$ )		
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
ПСВ, %долж.	$78,0 \pm 6,7$	$115,1 \pm 10,3$	$< 0,01$	$76,2 \pm 6,8$	$75,1 \pm 6,7$	$< 0,01$
$\Delta$ ПСВ, %	–	$29,2 \pm 2,5$		–	$31,0 \pm 2,7$	

Примечание:  $p_1$  — достоверные различия между показателями при сравнении до и после лечения,  $p_2$  — достоверные различия между показателями при сравнении двух методов терапии в группах больных после лечения.

лайзером аэрозоля раствора Беродуала способствует нормализации бронхиальной проходимости у детей с коклюшем, но не влияет на состояние ГРБ. Полученные результаты позволили установить преимущество ингаляционного введения лекарственных средств и наибольшую эффективность генерированного небулайзером аэрозоля раствора Беродуала по сравнению с введением эуфиллина для купирования бронхообструктивного синдрома при коклюше у детей. Внедрение современных методов спазмолитической терапии сократило число парентеральных вмешательств у детей с легкой и среднетяжелой степенью бронхиальной обструкции при коклюше и сократило длительность спазматического периода болезни в 2 раза.

### Беродуал в лечении бронхолита у детей

По данным литературы сохраняется неоднозначное отношение к  $\beta_2$ -миметикам в отношении применения их при бронхолите у детей [9]. В 5 проведенных исследованиях, посвященных анализу эффективности лечения пациентов с бронхолитом в амбулаторных условиях, не было установлено преимущество  $\beta_2$ -миметиков по сравнению с плацебо в отношении снижения числа госпитализаций или улучшения физиологических параметров. Некоторые исследования информируют об ухудшении клинических и функциональных параметров у детей, госпитализированных по поводу бронхолита, при использовании  $\beta_2$ -миметиков. Поэтому при отсутствии клинического улучшения на фоне назначения  $\beta_2$ -миметиков их дальнейшее использование должно быть прекращено [10]. Однако наличие в фармакологическом арсенале врача педиатра такого препарата, как Беродуал, обладающего известными преимуществами перед использованием  $\beta_2$ -миметиков для купирования бронхообструктивного синдрома, позволяет оптимизировать и схему лечения бронхолита у детей.

### Заключение

Необходимо отметить, что, назначая больному лекарственное средство, важно оценить не только его

эффективность и безопасность, но и простоту использования, а также комплаентность. В настоящее время для купирования острой бронхиальной обструкции практически любого генеза препаратом выбора является Беродуал — препарат, имеющий высокую эффективность, безопасность, комплаентность, особенностью которого является простой неинвазивный способ доставки лекарственного средства.

### Литература

1. Deschildre A., Thumerelle C., Bruno B. et al. Bronchiolite aigue du nourrisson. Arch. Pediatr. 2005; 7 (suppl.): 21–26.
2. Global Initiative for Asthma: Revised, 2006. www.ginasthma.org
3. Царькова С.А., Тарина Т.В., Ваусов Ф.Д., Бушуев А.В. Клинические и фармакоэкономические аспекты оказания неотложной помощи детям с острой обструкцией дыхательных путей. Скорая медицинская помощь 2004; 1: 45–47.
4. Pauwels R. Optimizing asthma management. Eur. Respir. Rev. 1998; 8 (55): 225–226.
5. Лещенко И.В., Пономарев А.С., Бушуев А.В. Оказание экстренной помощи больным с заболеваниями органов дыхания: 5-летний опыт скорой медицинской помощи Екатеринбурга. Пульмонология 2004; 1: 43–47.
6. Лещенко И.В., Пономарев А.С. Оценка эффективности ингаляционных лечебных программ для оказания неотложной помощи больным с обострением бронхиальной астмы на скорой медицинской помощи г. Екатеринбурга. Пульмонология 2006; 6: 72–78.
7. Царькова С.А., Ваусов Ф.Д., Мизерницкий Ю.Л. Клиническая и фармако-экономическая эффективность небулайзерной терапии при острой обструкции дыхательных путей у детей на этапе скорой медицинской помощи. В кн.: Мизерницкий Ю.Л., Царегородцев А.Д. (под ред.). Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Москва; Ростов; 2006; вып. 6: 48–59.
8. Царькова С.А. Принципы лечения бронхиальной обструкции при коклюше у детей. Рос. педиатр. журн. 2001; 5: 56–60.
9. Doring G., Grote V., Nicolai T. et al. RSV-bronchiolitis. Monatsschrift Kinderheilkunde 2005; 153: 228–235.

Поступила 13.07.07  
© Царькова С.А., Лещенко И.В., 2007  
УДК 616.24-036.12-085.234

## Ксолар (омализумаб): новые возможности терапии тяжелой бронхиальной астмы

ФГУН "Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора", г. Казань

R.S.Fassakhov

## Xolair (omalizumab): new opportunities of therapy of severe asthma

Традиционно считается, что частота атопии с возрастом снижается. От 40 до 67 % взрослых больных бронхиальной астмой (БА) страдают аллергической формой заболевания [1, 2]. При этом у 50–93,5 % пациентов с тяжелой БА выявляют сенсibilизацию к нескольким ингаляционным аллергенам [3, 4]. Современные исследования показывают, что в последние 30 лет уровень IgE-опосредованных атопических заболеваний существенно возрос, и различия в их встречаемости у детей и взрослых в настоящее время сглаживаются [4].

Последняя версия GINA определяет достижение контроля заболевания как основную цель лечения БА [5], однако анализ ситуации показывает, что в реальной практике это удается далеко не во всех случаях [6, 7]. Результаты многоцентрового исследования AIRE [8] показали, что полный контроль БА поддерживается лишь у 5 % больных, что прежде всего связано с недостаточностью базисной терапии. Однако даже адекватная терапия, включающая высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) в сочетании с длительнодействующими  $\beta_2$ -агонистами (ДДБА), в течение года приводит к достижению полного контроля лишь у 41 % пациентов [9]. Это неудивительно, так как действие иГКС связано с влиянием лишь на завершающие стадии воспалительной реакции, прежде всего на миграцию клеток воспаления, а также их активацию с последующей продукцией медиаторов *in situ*.

### Патогенетическая роль IgE при аллергической БА

Прошло уже более 40 лет с открытия IgE. С тех пор детально изучена вся последовательность событий, приводящих к продукции этого класса антител (АТ), определена роль различных клеток (субпопуляций лимфоцитов, макрофагов и дендритных клеток) и вырабатываемых ими цитокинов в регуляции синтеза IgE. Разработаны многочисленные варианты тест-систем, позволяющих с высокой точностью определять количество аллерген-специфических IgE в различных биологических средах. На модели IgE-опосредованной аллергической реакции апробирован и внедрен в широкую клиническую практику ряд фармакологических препаратов, влияющих на активность вырабатываемых при этом клеток-мише-

ней медиаторов, — от антагонистов гистамина до блокаторов лейкотриеновых рецепторов.

Продукция IgE инициируется переработкой антигена антиген-презентирующими клетками с последующим распознаванием его Th2-лимфоцитами и выработкой ими цитокинов (прежде всего IL-4 и IL-13), способствующих переключению В-клеток на синтез IgE. Отличительной особенностью этого класса АТ является способность к фиксации на клетках-мишенях — прежде всего тучных клетках (ТК) и базофилах — через представленный на их мембране высокоаффинный рецептор типа FcεR1, а также на В-лимфоцитах, эндотелиальных и дендритных клетках, эозинофилах через низкоаффинный FcεR2-рецептор [10].

Секретируемые IgE в свободном состоянии живут очень недолго — период полувыведения циркулирующего IgE составляет всего 1-2 дня. Связывание циркулирующего IgE с FcεR1 снижает уровень IgE в сыворотке на 84–99 %. Вследствие этого концентрация IgE в сыворотке существенно ниже, чем у других классов иммуноглобулинов. В норме она составляет порядка 1–100 мг/л, а при атопических заболеваниях повышается до 10–1000 мг/л. В связанном с мембраной клеток состоянии IgE сохраняют свою активность в течении 3–4 недель.

Аллерген вступает во взаимодействие с двумя соседними фиксированными на поверхности тучных клеток или базофилов молекулами IgE, "стягивает" FcεR1. Это приводит к их агрегации, активации процессов в мембране клетки, открытию кальциевых каналов, и в итоге — к высвобождению преформированных медиаторов (гистамина, триптазы) и образованию новых (лейкотриенов, простагландинов, IL-4, IL-5, TNF-α) [11].

Роль IgE не ограничивается лишь участием в высвобождении медиаторов воспаления. Комплекс "аллерген-IgE", связываясь с FcεR2-рецепторами на антиген-презентирующих дендритных клетках [11, 12], усиливает Т-клеточный ответ на антиген [13]. IL-4, вырабатываемый тучными клетками, по типу положительной обратной связи взаимодействует с Th2-лимфоцитами, которые поддерживают секрецию цитокинов [14]. Таким образом, IgE, действуя через FcεR2, играет ведущую роль в индукции Th2-ответа и



NOVARTIS

БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ  
ПОМОГАЕТ ВЫЖИТЬ

**КСОЛАР ВОЗВРАЩАЕТ  
ЖИЗНЬ**

На правах рекламы

**Ксолар.**  
омализумаб

способствует замыканию цепи событий, приводящих к поддержанию гиперпродукции IgE [15].

Практически с момента открытия IgE предпринимались многочисленные попытки создания лекарственного средства, направленно воздействующего на него. Очевидно, что терапия, целью которой является инактивация IgE, не должна была приводить к связыванию IgE, уже фиксированных на ТК. Перспективным подходом стала разработка АТ, связывающих фрагмент молекулы IgE, ответственный за взаимодействие с высокоаффинным Fcε1-рецептором. Такие АТ должны связывать циркулирующий в крови IgE, предупреждая их связывание с тучными клетками, с последующей элиминацией образующихся иммунных комплексов.

Для решения этой задачи с помощью гибридной технологии были получены мышинные моноклональные АТ против участка человеческого IgE, связывающегося с Fcε1 в базофилах и в тучных клетках [16–18]. Мышей иммунизировали человеческим IgE с последующим получением гибридных клеток, синтезирующих АТ нужной специфичности. Эти моноклональные АТ затем были гуманизированы ("очеловечены") путем устранения фрагментов мышинных АТ. Лишь небольшой фрагмент легких цепей моноклональных АТ, ответственный за связывание с Fc3-доменом IgE, был "вставлен" в основу — молекулу человеческого IgG1 [16]. Такое моноклональное АТ, известное в настоящее время как анти-IgE (омализумаб, Ксолар), связывается строго с участком молекулы IgE, ответственным за соединение с рецептором (см. рисунок). Содержание мышинных аминокислотных остатков в Ксоларе составляет менее 5 %.

Связывание FcεR1 с одним СН3-доменом на одной тяжелой цепи приводит к конформационным изменениям молекулы IgE, в результате которых второй участок становится недоступным для связывания, в том числе и с анти-IgE. Таким образом, омализумаб не взаимодействует с IgE, связанным с рецепторами, и, следовательно, не способен, подобно аллергену, спровоцировать анафилактическое высвобождение медиаторов [19]. Вследствие этого он связывает лишь циркулирующие IgE [20]. При этом связывающая способность другой цепи не изменяется, и обычно с одной молекулой IgE связываются 2 молекулы омализумаба. При этом образуются иммунные комплексы, в основном тримеры, состоящие из двух молекул омализумаба и одной — IgE, молекулярная масса которых составляет около 500 kD.



Рисунок. Ксолар® (омализумаб). Анти-IgE моноклональное анти-тело

## Механизмы терапевтической эффективности омализумаба

По данным клинических исследований, однократное введение омализумаба снижало концентрацию IgE в сыворотке крови на 95 % в течении первых суток [21], приводя к снижению выраженности как немедленной, так и отсроченной реакции при бронхопровокационном тесте с аллергеном [22]. Однако терапевтическое действие данного препарата не ограничивается лишь снижением уровня IgE.

FcεR1 экспрессирован на поверхности ТК, базофилов и антиген-презентирующих дендритных клеток, тогда как FcεR2 — на В-лимфоцитах, эозинофилах, макрофагах, тромбоцитах. Эти клетки играют различную роль в реакциях 1-го типа, поэтому удаление IgE из сыворотки имеет множественные последствия. Блокирование связывания IgE с FcεR1 уменьшает также экспрессию FcεR1 на базофилах на 97 % [23]. Это соответствует сокращению количества рецепторов на 1 клетке с 240 000 до лечения до 8 600 после терапии и приводит к снижению ответа клеток на контакт с аллергеном. Снижение экспрессии FcεR1 после 6 мес. терапии омализумабом выявлено и на тучных клетках кожи [24].

Анти-IgE-АТ распознают связанные с мембраной IgE (mIgE) на В-клетках. Предполагается, что снижение сывороточного IgE может быть связано в том числе и с апоптозом В-клеток, экспрессирующих mIgE [25, 26]. Блокирование связывания IgE с FcεR1 на дендритных клетках может снижать эффективность представления антигена Т-лимфоцитам [27], подавляя механизмы, способствующие хроническому воспалению бронхов через активацию Т-клеток [28].

Применение омализумаба у больных с БА в течении 16 нед. приводило к существенному снижению количества эозинофилов в мокроте и биоптатах подслизистой бронхов, что является подтверждением проникновения препарата в воспаленные ткани [28]. Снижение эозинофилии в мокроте при приеме Ксолара может лежать в основе уменьшения частоты обострений у больных тяжелой БА, так как эозинофилия мокроты четко коррелирует с тяжестью БА [29, 30], а терапия глюкокортикостероидами (ГКС) снижает эозинофилию мокроты параллельно с улучшением контроля БА [30, 31].

## Омализумаб в терапии БА

В предварительных исследованиях было показано, что внутривенное введение омализумаба в течении 8–10 нед. больным с БА существенно снижало выраженность ранней и отсроченной реакции бронхов на ингаляционную провокацию аллергеном [22, 32]. В настоящее время опубликованы многочисленные работы, посвященные изучению его эффективности и безопасности у пациентов с БА [33–39], а также результаты 3 метаанализов [39–41].

Результаты исследований, в которых омализумаб назначался больным с тяжелой персистирующей БА,

были проанализированы *J. Bousquet et al.* [42]. В этих 7 исследованиях (5 из которых были двойными, слепыми плацебо-контролируемыми, а 2 — открытыми) приняло участие 4 308 пациентов, 2 511 из которых получали омализумаб. Девяноста трем процентам включенных в исследования больных в соответствии с критериями GINA 2002 был поставлен диагноз тяжелой персистирующей БА. Во всех случаях омализумаб добавляли к предшествующей терапии, сравнивая эффект или с плацебо (в плацебо-контролируемых исследованиях), или с предшествующей терапией (в открытых исследованиях). Пациенты получали данный препарат согласно таблице его дозирования в зависимости от исходного уровня IgE и массы тела больного. Критериями эффективности терапии служили количество обострений БА на одного пациента, потребность в иГКС, выраженность клинических симптомов БА, использование короткодействующих бронхолитиков в качестве средств скорой помощи, показатели функции внешнего дыхания (ФВД), общее впечатление об эффективности лечения, безопасность / переносимость, качество жизни.

Количество обострений при применении Ксолара снизилось в среднем на 38 %, а количество незапланированных обращений за неотложной помощью — на 47 % по сравнению с группой контроля. При этом снижение числа обострений происходило как на стадии исследований, когда доза иГКС не изменялась, так и на фоне снижения дозы иГКС. Сокращение количества обострений привело к существенному (на 43 %) уменьшению потребности в использовании системных ГКС среди получавших омализумаб по сравнению с группой плацебо [43]. Терапия омализумабом на 34,9 % снижала количество обострений и среди больных гормонально-зависимой БА, получавших системные ГКС на постоянной основе. Больные с тяжелыми обострениями БА, нуждавшиеся в неотложной врачебной помощи, либо пациенты, госпитализированные в течение последнего года, составляют группу высокого риска по тяжелому течению и летальному исходу при БА (GINA 2002). По результатам анализа всех проведенных исследований Ксолар существенно снижал количество обращений за неотложной помощью у этой категории больных.

В 3 исследованиях оценивалось влияние терапии омализумабом на количество принимаемых больными иГКС [33–35]. В исследования *M. Soler et al.* [33] и *W. Busse et al.* [34] было включено в общей сложности 1 068 больных атопической БА. До назначения омализумаба пациентов переводили на беклометазон в дозе, необходимой для достижения контроля, затем наряду с постоянной дозой беклометазона больные в течение 16 нед. получали омализумаб. В последующие 12 нед. дозу иГКС снижали каждые 2 нед. на протяжении 8 нед. до минимально необходимой для поддержания контроля, оставляя стабильной в последние 4 недели исследования. Анализ результатов исследования продемонстрировал зна-

чительный стероидсберегающий эффект омализумаба по сравнению с плацебо. Количество больных, у которых удалось полностью отменить иГКС, в группе получавших омализумаб более чем в 2 раза превысило показатели в контрольной группе. В исследовании *Holgate et al.* [35] больные переводились на прием флутиказона, продолжительность фазы снижения иГКС составила 16 нед. К концу исследования в группе получавших омализумаб дозу флутиказона удалось снизить на 57 % по сравнению с группой получавших плацебо, при этом количество обострений БА снизилось на 51 %.

Известно, что при проведении клинических исследований используют строгие критерии отбора больных, что далеко не всегда возможно в реальной клинической практике. *J. Ayres et al.* [44] провели многоцентровое рандомизированное открытое исследование. В нем участвовали 312 больных с плохо контролируемой БА (госпитализированные в связи с обострением БА либо использовавшие системные ГКС в течении предшествующего года). Все они получали оптимальное стандартное лечение (*best standard care* — BSC), соответствовавшее 3-й или 4-й ступени согласно рекомендациям NIN и NHLBI [45], которое включало прием высоких доз иГКС в комбинации с ДДБА или системных препаратов ГКС (21 % пациентов). После рандомизации (2 : 1) 1-я группа больных в течении 1 года дополнительно к BSC получала Ксолар из расчета 0,016 мг/кг на каждую МЕ/мл общего IgE, а во 2-й группе продолжали применять стандартную терапию. Через год при сравнении результатов было показано, что применение омализумаба снижает количество обострений БА на 49,6 %. При использовании Ксолара отмечено также достоверное улучшение ОФВ<sub>1</sub> (2,48 л при 2,28 л в контрольной группе). Суммарное снижение по шкале симптомов БА составило 6,5 по сравнению с 0,7 в группе стандартной терапии, 40 % больных пользовались короткодействующими бронхолитиками менее 1 раза в неделю по сравнению с 20 % в контрольной группе.

Применение Ксолара позволило достичь у больных с тяжелой персистирующей БА полного контроля симптомов или значительного улучшения клинической симптоматики. На основании этих результатов данный препарат был рекомендован в качестве средства дополнительной терапии для пациентов с плохим контролем БА, несмотря на применение высоких доз иГКС в сочетании с ДДБА. Последнее положение было подтверждено в исследовании INNOVATE (*INvestigation of Omalizumab in seVere Asthma Treatment*) [46], в которое были включены больные БА в возрасте от 12 до 75 лет, с ОФВ<sub>1</sub> от 40 до 80 % и сохраняющимися (несмотря на прием высоких, более 1 000 мкг в сутки в пересчете на беклометазона дипропионат, доз иГКС и ДДБА) симптомами БА, у которых в течение последнего года развилось не менее 2 обострений, потребовавших назначения системных ГКС, либо тяжелое обострение со падением

ОФВ<sub>1</sub> или ПСВ ниже 60 %<sub>доп.</sub>, для купирования которых требовалось назначение системных ГКС, а также обращение за скорой помощью или госпитализация. Средний показатель ОФВ<sub>1</sub> у участников исследования составил 61 % от максимальных значений. На основании критериев GINA 67 % больных были отнесены к группе высокого риска смерти от БА (интубация трахеи, визит бригады скорой медицинской помощи или госпитализация в стационар в течение последнего года). За последний год у каждого больного было зафиксировано более 1 угрожающего жизни приступа БА и не менее 2 клинически значимых обострений БА, а также 5 незапланированных визитов к врачу, из-за чего пациенты вынуждены были отсутствовать на месте работы или учебы в целом до 31 дня. Ксолар или плацебо добавляли к предшествующей терапии, в качестве основного критерия эффективности использовали количество обострений, для купирования которых применялись системные ГКС, а также число тяжелых обострений, потребовавших обращения за неотложной помощью.

В группе пациентов, получавших Ксолар, в течение 28 нед. количество тяжелых обострений снизилось в 2 раза по сравнению с группой плацебо. Общее количество обращений за неотложной помощью при применении Ксолара снизилось по сравнению с плацебо на 44 %.

В клинических исследованиях частота развития нежелательных реакций среди пациентов, получавших Ксолар, была сравнима с плацебо. Частыми (> 1 / 100, < 1 / 10) нежелательными явлениями были боль, отек, эритема и зуд в месте введения препарата, а также головные боли.

#### Кандидаты для терапии Ксоларом

Среди всех критериев эффективности единственным наиболее общим предиктором ответа на прием Ксолара является уровень общего IgE, так как низкий исходный уровень IgE (менее 75 МЕ/мл) ассоциировался с незначительным терапевтическим эффектом [47]. Дозу препарата подбирают исходя из исходного уровня IgE и веса больного. Предсказать терапевтическую эффективность омализумаба у конкретного больного, основываясь на исходных характеристиках, практически невозможно. В связи с этим рекомендуется проведение оценки ответа на терапию омализумабом через 16 нед. лечения, решение об эффективности терапии и ее продолжении принимается врачом с учетом степени тяжести БА до лечения, контроля симптомов, потребности в дополнительной терапии и динамики этих критериев на фоне терапии омализумабом [47].

В странах Евросоюза омализумаб назначают в дополнение к предшествующей терапии больным с тяжелой персистирующей аллергической бронхиальной астмой с доказанной сенсibilизацией к аллергенам окружающей среды, сниженными показателями ФВД (< 80 %), и документально подтвержденными тяжелыми обострениями, несмотря на прием высоких доз

иГКС и ДДБА (5-я ступень терапии по GINA 2006) [48]. Согласно российской инструкции по применению Ксолар показан для лечения персистирующей атопической БА среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением глюкокортикостероидов у пациентов 12 лет и старше.

#### Заключение

Таким образом, взаимодействуя с IgE, Ксолар оказывает влияние на различные стадии развития воспалительного процесса при атопической БА в самом его начале. Омализумаб существенно расширил терапевтические возможности в лечении больных БА. Особо значима эффективность Ксолара у пациентов с тяжелой персистирующей БА, не контролируемой приемом высоких доз иГКС в сочетании с ДДБА. Омализумаб эффективно снижает количество обострений БА, обращений за экстренной помощью, улучшает показатели проходимости бронхов, снижает потребность в ГКС, способствует достижению контроля БА.

#### Литература

1. Pearce N., Pekkanen J., Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* 1999; 54: 268–272.
2. Novak N., Bieber T. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112: 252–262.
3. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 470–477
4. Haselkorn T., Borish L., Miller D.P. et al. High prevalence of skin test positivity in severe or difficult-to-treat asthma. *J. Asthma* 2006; 43: 745–752.
5. National Institutes of Health. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Revised 2006). No. 02-3659. Bethesda, MD.
6. Barnes P.J. Should anti-inflammatory agents be used earlier in asthma? *J. Respir. Dis.* 1998; 19: S28–S34.
7. Barnes P.J. Current issues for establishing inhaled corticosteroids as the antiinflammatory agents of choice in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 101: S427–S433.
8. Rabe K.F., Vermeire P.A., Soriano J.B., Maier W.C. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 802–807.
9. Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The gaining optimal asthma control study. *Am. J. Respir. Crit. Med.* 2004, 170: 836–844.
10. Presta L., Shields R., O'Connell L. et al. The binding site on human immunoglobulin E for its high affinity receptor. *J. Biol. Chem.* 1994; 269: 26368–26373.
11. Maurer D., Ebner C., Reiningger B. et al. The high affinity IgE receptor (FcεR1) mediates IgE-dependent allergen presentation. *J. Immunol.* 1995; 154: 6285–6290.
12. Reischl I., Corvaia N., Effenberger F. et al. 1996. Function and regulation of FcεR1 expression on monocytes from non-atopic donors. *Clin. Exp. Allergy.* 26: 630–641.
13. Pirron U., Schlunk T., Prinz J., Rieber E. IgE dependent antigen focusing by human B lymphocytes is mediated by the low affinity receptor for IgE. *Eur. J. Immunol.* 1990; 20: 1547–1551.

14. *Borish L.C., Nelson H.S., Lanz M.J., Claussen L. et al.* Interleukin-4 receptor in moderate atopic asthma: a phase I/II randomized placebo-controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 1816–1823.
15. *Corne J., Djukanovic R., Thomas L. et al.* The Effect of Intravenous Administration of a Chimeric Anti-IgE Antibody on Serum IgE Levels in Atopic Subjects: Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics *J. Clin. Invest.* 1997; 99: 879–887.
16. *Khazaeli M., Saleh M., Liu T. et al.* Pharmacokinetics and immune response of 131 I-chimaeric mouse/human B72-3 (human gamma 4) monoclonal antibody in humans. *Cancer. Res.* 1991; 51: 5461–5466.
17. *Hook W.A., Zinsser F.U., Berenstein E.H., Siraganian R.P.* Monoclonal antibodies defining epitopes on human IgE. *Mol. Immunol.* 1991; 28: 631–639.
18. *Presta L.G., Lahr S.J., Shields R.L. et al.* Humanization of an antibody directed against IgE. *J. Immunol.* 1993; 151: 2623–2632.
19. *Shields R.L., Whether W.R., Zioncheck K. et al.* Inhibition of allergic reactions with antibodies to IgE. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1995; 107: 308–312.
20. *Rudolf M.P., Zuercher A.W., Nechansky A. et al.* Molecular basis for nonanaphylactogenicity of a monoclonal anti-IgE antibody. *J. Immunol.* 2000; 165: 813–819.
21. *Fox J.A., Hotaling T.E., Struble C. et al.* Tissue distribution and complex formation with IgE of an anti-IgE antibody after intravenous administration in cynomolgus monkeys. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1996; 279 (2): 1000–1008.
22. *Fahy J.V., Fleming H.E., Wong H.H. et al.* The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early- and late-phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 1828–1834.
23. *MacGlashan D.W., Bochner B.S., Adelman C.D. et al.* Down-regulation of Fc $\epsilon$ RI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J. Immunol.* 1997; 158: 1438–1445.
24. *Beck L.A., Marcotte G.V., MacGlashan D. et al.* Omalizumab-induced reductions in mast cell Fc $\epsilon$ -epsilon RI expression and function. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114 (3): 527–530.
25. *Infuhr D., Cramer R., Lamers R., Achatz G.* Molecular and cellular targets of anti-IgE antibodies. *Allergy* 2005; 60 (8): 977–985.
26. *Chang T.W.* The pharmacological basis of anti-IgE therapy. *Nat. Biotechnol.* 2000; 18: 157–162.
27. *Prussin C., Griffith D.T., Boesel K.M. et al.* Omalizumab treatment downregulates dendritic cell Fc $\epsilon$ epsilonRI expression. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112: 1147–1154.
28. *Holgate S.T., Djukanovic R., Casale T., Bousquet J.* Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy. *Clin. Exp. Allergy* 2005; 35 (4): 408–416.
29. *Louis R., Lau L.C., Bron A.O. et al.* The relationship between airways inflammation and asthma severity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 9–16.
30. *Lim S., Jatakanon A., John M. et al.* Effect of inhaled budesonide on lung function and airway inflammation: assessment by various inflammatory markers in mild asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 22–30.
31. *van Rensen E.L., Straathol K.C., Veselic-Charvat M.A. et al.* Effect of inhaled steroids on airway hyperresponsiveness, sputum eosinophils, and exhaled nitric oxide levels in patients with asthma. *Thorax* 1999; 54: 403–408.
32. *Boulet L.-P., Chapman K.R., Cote J. et al.* Inhibitory effects of an anti-IgE antibody E25 on allergen-induced early asthmatic response. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 1835–1840.
33. *Soler M., Matz J., Townley R. et al.* The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur. Respir. J.* 2001; 18: 254–261.
34. *Busse W., Corren J., Lanier BQ, et al.* Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108: 184–190.
35. *Holgate S.T., Chuchalin A., Herbert J. et al.* Efficacy and safety a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2004; 34: 632–638.
36. *Busse W.W.* Anti-immunoglobulin E (omalizumab) therapy in allergic asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care.* 2001; 164: S12–S17.
37. *Noga O., Hanf G., Kunkel G.* Immunological and clinical changes in allergic asthmatics following treatment with omalizumab. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2003; 131: 46–52.
38. *Buhl R., Soler M., Matz J. et al.* Omalizumab provides long-term control in patients with moderate-to-severe asthma. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 73–78.
39. *Walker S., Monteil M., Phelan K. et al.* Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; 3: CD003559.
40. *Walker S., Monteil M., Phelan K, et al.* Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004; 3: CD003559
41. *Walker S., Monteil M., Phelan K, et al.* Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. 19 (2): CD003559.
42. *Bousquet J., Cabrera P., Berkman N. et al.* The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy* 2005; 60 (3): 302–308.
43. *Maykut R., Massanari M., Zeldin R. et al.* In moderate-severe asthma, omalizumab reduced the need for rescue systemic steroid bursts and improved ratings of treatment effectiveness: a pooled analysis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117 (2): S10.
44. *Ayres J.G., Higgins B., Chilvers E.R. et al.* Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy* 2004; 59: 701–708.
45. National Institutes for Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel Report 2. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. NIH Publication no. 97–4051; 1997
46. *Humbert M., Beasley R., Ayres J. et al.* Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005; 60: 309–316.
47. *Bousquet J., Rabe K., Humbert M. et al.* Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Respir. Med.* 2007; 101 (7): 1483–1482.
48. EU summary of product characteristics (SmPC) for omalizumab. Available at: [www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Xolair/H-606-PI-en.pdf](http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Xolair/H-606-PI-en.pdf)

О.В.Зайцева

## Бронхиальная астма и респираторные инфекции у детей

Московский государственный медико-стоматологический университет МЗ РФ, г. Москва

O.V.Zaitseva

## Bronchial asthma and respiratory infections in children

Бронхиальная астма (БА) у детей принадлежит к числу распространенных аллергических болезней. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что ею страдают от 4 до 8 % населения. В детской популяции этот процент повышается до 5–10 %. За последние годы во всем мире, в том числе и в России, отмечается тенденция к увеличению заболеваемости БА у детей и ее более тяжелому течению. Стремительно растет количество пациентов, страдающих БА с раннего возраста. Начальные проявления заболевания, как правило, носят характер бронхообструктивного синдрома, сопровождающего респираторные вирусные инфекции. В настоящее время эта проблема приобрела не только медицинское, но и социально-экономическое значение [1, 2].

БА у детей — заболевание, в основе которого лежит хроническое аллергическое воспаление бронхов, сопровождающееся их гиперреактивностью и характеризующееся периодически возникающими приступами затрудненного дыхания или удушья в результате распространенной бронхиальной обструкции, обусловленной бронхоконстрикцией, гиперсекрецией слизи, отеком стенки бронхов. Бронхиальная обструкция при БА у детей, как правило, обратима. Однако при длительном течении заболевания и / или при отсутствии адекватной терапии вследствие развития склеротического процесса в стенке бронха может сформироваться необратимый компонент бронхиальной обструкции (ремоделирование стенки бронхов).

Ведущим фактором формирования БА является сенсибилизация организма у генетически предрасположенных к атопии лиц, создавая условия для развития аллергического воспаления бронхов и клинической манифестации бронхиальной астмы. В настоящее время установлено, что наиболее существенными в развитии БА являются наличие наследственной предрасположенности к атопии и гиперреактивность бронхов наследственного характера. Однако БА — это мультифакториальное заболевание, при котором генетическая предрасположенность реализуется под воздействием факторов внешней среды. К ним относят любые воздействия, способные экспрессировать гены атопии, в том числе влияние неблагоприятных экологических и профессиональных факторов на организм матери и плод в антенатальном периоде, нерациональное питание, высо-

кий уровень аллергенной нагрузки на организм ребенка, респираторные инфекции.

Роль респираторной инфекции в патогенезе БА как фактора, определяющего фенотипическую реализацию заболевания, а затем его течение и порой исходы, многогранна. Поэтому определение роли инфекции у больных БА давно является актуальной проблемой. Хорошо известно, что острые респираторные инфекции часто становятся причиной обострения БА у детей, т. е. инфекционный процесс может явиться триггером приступа бронхоспазма, фактором-провокатором. С другой стороны, сам возбудитель может стать причинно значимым аллергеном. В то же время некоторые инфекционные патогены (вирусы, хламидии, микоплазмы) могут активно влиять на иммунный ответ ребенка, способствуя, с одной стороны, вторичному инфицированию дыхательных путей, а с другой — увеличению бронхиальной гиперреактивности и развитию бронхоспазма. Кроме того, больные с атопической формой БА генетически предрасположены к персистирующему течению некоторых вирусных и атипичных (внутриклеточных) инфекций [3, 4].

Обсуждая роль респираторной инфекции в развитии и течении БА у детей, нельзя не коснуться вопросов патогенеза заболевания. В настоящее время сформировалась стройная концепция, что ключевую роль в регуляции иммунного ответа при БА играют хелперные Т-лимфоциты (CD4+). При попадании аллергена происходит переработка его антиген-презентирующими клетками (макрофагами и др.), способствующими активации хелперных Т-лимфоцитов (Th0) и в дальнейшем — их пролиферации и дифференцировке. Под воздействием определенного спектра цитокинов может формироваться один из двух вариантов Т-лимфоцитов: Th1, которые продуцируют IL-2 и ИНФ- $\gamma$ , являющийся мощным активатором фагоцитоза, и поэтому занимают центральное место в клеточном иммунном ответе, и Th2, продуцирующие цитокины IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, ответственные за формирование гуморального иммунного ответа. В свою очередь, цитокины Th1 клеток индуцируют дифференцировку Th0 в направлении Th1 и ингибируют образование Th2-клеток, тогда как цитокины, продуцируемые Th2-клетками, вызывают обратный эффект: IL-4 направляет дифференцировку Th0 в сторону Th2.

Вариант иммунного ответа зависит, во-первых, от генетически обусловленных особенностей иммунологических реакций организма (так, у лиц с атопией имеется генетически обусловленная поляризация дифференцировки Th0 по пути Th2), во-вторых, от характера аллергена, в том числе инфекционного. Как известно, внутриклеточные бактерии и вирусы активируют макрофаги и естественные киллеры, которые начинают продуцировать ИНФ- $\gamma$  и таким образом стимулируют дифференцировку Т-лимфоцитов в сторону Th1-клеток, тогда как экстрацеллюлярные аллергены способствуют дифференцировке CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в направлении Th2. IL-4, продуцируемый Th2-хелперами лимфоцитами, играет ключевую роль в переключении В-клетки с синтеза IgG на синтез IgE, который играет центральную роль при атопии, являясь основным иммунологическим маркером сенсибилизации. Помимо IL-4, Th2-клетки продуцируют IL-5, который представляет особый интерес в патогенезе БА как ассоциированный с эозинофильным воспалением. В то же время установлено, что в иммунологическом ответе при некоторых респираторных инфекциях (например, хламидийной) IL-5, в числе других факторов, во многом обуславливает персистенцию микроорганизма. Так как известно, что у больных атопией происходит значимое повышение его продукции, результаты этих исследований позволяют предположить рецидивирующее течение респираторных инфекций у больных с атопическими заболеваниями, в том числе БА.

Таким образом, роль респираторных инфекций у детей с БА — проблема сложная, причем в каждом случае индивидуальная. Рассмотрим подробнее различные варианты взаимоотношений растущего организма, генетически предрасположенного к атопии, к острой респираторной инфекции.

### Провоцирование обострения БА респираторной инфекцией

Многочисленными исследованиями показано, что острые вирусные респираторные инфекции являются одним из основных факторов, вызывающих обострение БА у детей, и, следовательно, усугубляют течение заболевания. Приступ БА на фоне респираторного заболевания обусловлен:

- усилением аллергического воспаления бронхов за счет инфекционного воспаления;
- увеличением бронхиальной гиперреактивности (БГР);
- нарушением нейрогенной регуляции бронхоспазма;
- повреждающим действием вирусов на эпителий дыхательных путей.

Следовательно, возбудитель респираторной инфекции у детей с БА выступает в роли триггера приступа бронхообструкции.

Наиболее значимыми в отношении патологии дыхательных путей у пациентов с БА являются виру-

сы парагриппа 1–3-го типов, гриппа, риновирусы, аденовирусы, РС-вирусы и др. Их биологические свойства, так же как и особенности других микроорганизмов, определяют поражение того или иного отдела респираторного тракта и, следовательно, клинические проявления заболевания. Возраст пациента во многом обуславливает восприимчивость к различным группам вирусов, т. е. этиология острых респираторных инфекций у детей с БА варьирует в разные возрастные периоды (таблица).

Респираторные вирусы повреждают мерцательный эпителий слизистой оболочки дыхательного тракта, увеличивают ее проницаемость для аллергенов, токсических веществ и чувствительность ирритантных рецепторов подслизистого слоя бронхов. Тем самым они повышают бронхиальную гиперреактивность и способствуют развитию бронхоспазма.

Воспалительные процессы, которые развиваются под действием вирусов, приводят к появлению отека слизистой оболочки, гиперсекреции вязкой слизи, ухудшению мукоцилиарного транспорта. Кроме того, вирусы подавляют активность макрофагов и снижают местный неспецифический иммунитет. В результате создаются условия для бактериальной или микст (вирусно-бактериальной) суперинфекции, что, безусловно, приводит к более тяжелому течению обострений, изменению клинической картины заболевания, усилению сенсибилизации. Существенную роль здесь играет повышенное поступление аллергенов во внутреннюю среду организма в силу нарушения барьерных функций поврежденного при вирусной инфекции эпителия дыхательных путей [1, 3, 5–7].

Острая респираторная инфекция провоцирует обострение заболевания у подавляющего большинства детей, страдающих БА. Это привело к тому, что до недавнего времени выделяли так называемую инфекционно-аллергическую форму БА. Однако сейчас установлено, что патогенетическая сущность БА — аллергическое воспаление, а роль инфекции все же вторична. Поэтому согласно современной классификации БА у детей выделяют только 2 формы заболевания: атопическую (она характерна для 95 % детей с БА) и неатопическую. Диагноз "инфекционно-аллергическая БА" в настоящее время считается ошибочным.

**Таблица**  
*Респираторные вирусы, наиболее часто приводящие к обострению БА в различных возрастных группах*

Возраст	Респираторный вирус
До 4 лет	РС-вирус, вирус парагриппа 1–3-го типов, коронавирусы, аденовирус
5–16 лет	Риновирус, вирусы гриппа, парагриппа, РС
Взрослые	Вирус гриппа, риновирус, РС

## Возбудители респираторных инфекций — причинно-значимые аллергены

Сенсибилизирующие свойства вирусов и других возбудителей респираторных инфекций хорошо изучены. У детей с БА выявлена значительно более высокая по сравнению со здоровыми детьми сенсибилизация к вирусам гриппа, парагриппа, адено- и РС-вирусу. Так, сенсибилизация к бактериальным аллергенам по данным кожных скарификационных проб была выявлена у 28 % детей с БА, из них у 30–40 % определялись высокие титры специфических IgE к бактериальным аллергенам. Сенсибилизация к грибам типа *Candida albicans* была обнаружена у 17 % детей с БА (для всех пациентов была характерна полисенсибилизация), к грибам *Aspergillus* — у 10,7 %. Было показано, что наличие очагов хронической инфекции, преимущественно в носоглотке, повышает степень сенсибилизации в связи с персистенцией респираторных вирусов в лимфоидной ткани.

## Изменение иммунного ответа под воздействием респираторных инфекций

В последние годы проведены многочисленные исследования по изучению влияния возбудителей инфекций на иммунитет организма-хозяина. В качестве модели рассмотрим влияние хламидийной инфекции на функции иммунной системы пациентов с atopическими заболеваниями (в том числе с БА).

Хламидии являются облигатными внутриклеточными патогенами, т. е. они способны размножаться только внутриклеточно. Они близки по структуре к классическим бактериям, но не обладают метаболическими механизмами, необходимыми для самостоятельного размножения. Нормальный жизненный цикл хламидий обычно составляет 48–72 ч. Однако при определенных условиях возможна их L-подобная трансформация и персистенция. Персистенция подразумевает долговременную ассоциацию хламидий с клеткой-хозяином, они находятся в жизнеспособном состоянии, но культурально не выявляются. Термин "персистирующая инфекция" означает отсутствие явного роста хламидий, предполагая их существование в измененном состоянии, отличном от их типичных внутриклеточных морфологических форм. При этом происходит задержка в росте хламидий, которая коррелирует с уменьшением метаболической активности, что может также влиять на биохимические и антигенные характеристики персистирующего организма, который становится невозможно обнаружить с помощью обычных диагностических тестов. Однако покоящийся возбудитель сохраняет способность возобновить активный рост и процесс реорганизации в инфекционные формы.

Концепция персистентной хламидийной инфекции не нова. Персистенцию давно принято считать главным фактором в патогенезе хламидийной и некоторых других инфекций. Однако только в научных

исследованиях последних лет появились попытки определить ее причины, изучаются особенности взаимодействия макро- и микроорганизма, механизмы контроля и регуляции внутриклеточного развития хламидийной клетки. Наиболее актуальными представляются исследования по иммунологически индуцированной персистенции. Большинство работ сфокусировано на изучении цитокинов, растворимых медиаторов иммунной системы, которые не оказывают прямого действия на хламидии, а вызывают изменения в иммунной системе организма-хозяина. Показано, что прецедент персистенции могут индуцировать многие факторы иммунной системы: интерфероны, IL-4, -5, фактор некроза опухолей альфа (ФНО- $\alpha$ ), макрофаги и др.

Ключевую роль во взаимодействии хламидийной инфекции с иммунной системой организма-хозяина, определяющей течение заболевания и влияющей на персистенцию хламидий, играет синтез интерферона гамма (ИФН- $\gamma$ ). Хламидии — одни из немногих невирусных патогенов, индуцирующих синтез интерферонов. В настоящее время является установленным, что высокие уровни ИФН- $\gamma$  могут полностью задерживать рост хламидий и, кроме того, способствовать лизису инфицированных клеток с выходом нежизнеспособных форм возбудителя, что и лежит в основе освобождения от инфекции. Низкие уровни ИФН- $\gamma$  индуцируют развитие морфологически аномальных внутриклеточных форм, что приводит к персистенции возбудителя. Учитывая определяющее значение синтеза ИФН- $\gamma$  в течении хламидийной инфекции, одним из наиболее важных моментов освобождения от возбудителя является направление поляризации Т-клеточного ответа организма-хозяина. При активации Т-хелперов-1 (Th1) субпопуляции CD4+ Т-лимфоцитов значительно увеличивается продукция ИФН- $\gamma$ , что может способствовать освобождению от инфекции. В то же время у лиц с генетически обусловленным преобладанием иммунных реакций по типу Т-хелперов-2 (Th2) (например, у больных с atopией) или при наличии других факторов, переключающих Th1-ответ на Th2, резко снижаются возможности организма в подавлении хламидийной инфекции и возрастает вероятность ее персистенции.

Обсуждая иммунитет организма-хозяина при хламидийной инфекции нельзя не учитывать такое важное звено клеточного иммунитета, как фагоцитоз. Хламидийная клетка вырабатывает антилизосомальные ферменты, препятствует перевариванию фагосомы, тем самым резко снижая эффективность фагоцитоза. Таким образом, фагоцитоз при хламидийной инфекции является незавершенным и сопровождается крайне неблагоприятной разновидностью внутриклеточного паразитирования, что вызывает гибель фагоцитов или накопление лейкоцитов с незавершенным фагоцитозом, которые в свою очередь выделяют в пораженный орган большое количество медиаторов воспаления. Кроме то-

го, установлено, что при хламидийной инфекции происходит угнетение активности системы комплемента, снижение синтеза С3а- и С5а-фракций, что приводит к слабому хемотаксису полиморфноядерных лейкоцитов в очаг воспаления и тем самым предрасполагает к затяжному, латентному течению воспалительного процесса.

Итак, хламидии могут изменять реактивность организма-хозяина и тем самым оказывать влияние на течение инфекционного процесса. С другой стороны, исходно организм человека располагает достаточно многочисленными защитными механизмами, направленными на борьбу с такой инфекцией. Следовательно, взаимоотношения в системе "человек-хламидия" достаточно сложны, индивидуальны и чрезвычайно многофакторны. Также необходимо учитывать, что наличие смешанных инфекций, как правило, ухудшает течение и прогноз заболевания [4, 8, 9].

Таким образом, респираторные инфекции вирусной и / или бактериальной этиологии, а также инфекции, обусловленные атипичными возбудителями, могут изменять иммунный ответ человека, увеличивая гиперпродукцию IgE, IL-4, IL-5, ФНО- $\alpha$ , в то же время уменьшая способность к продукции ИФН- $\gamma$ . Течение инфекции приводит к мощному выбросу медиаторов воспаления, определяя развитие аллергической реакции, способствует персистенции возбудителя, облегчает вторичное инфицирование. Больные БА предрасположены к рецидивированию респираторных инфекций, у них отмечается снижение противовирусной и противомикробной защиты.

### Роль респираторных инфекций в формировании атопии

На основании результатов некоторых исследований было предложено рассматривать вирусную инфекцию, перенесенную в раннем возрасте, как возможную отправную точку в развитии атопии, прежде всего у генетически предрасположенных лиц. Так, в работе *O.L.Frick et al.* сделано заключение, что инфекция верхних дыхательных путей лежит в основе развития атопии у детей из семей, где мать и отец страдают атопическими заболеваниями. А в результате 6-летнего наблюдения за 880 детьми было показано, что вирусная инфекция может влиять на развитие аллергической сенсibilизации с достоверным увеличением общего и специфических IgE-антител [10].

В настоящее время рассматривается целая группа вирусов (РС-вирус, вирус парагриппа), потенциально ответственных за формирование фенотипа астмы в течение первых лет жизни ребенка. В эксперименте было показано, что вирусная инфекция способствует активации Т-клеток и запуску процесса выработки IgE. Респираторные вирусы (особенно РС-вирус) могут повреждать эпителий дыхательных путей, в результате чего усиливается абсорбция аллергенов, что ведет к повышенной сенсibilизации.

Кроме того, в ответ на воздействие инфекционного агента из клеток происходит выброс провоспалительных цитокинов, хемокинов, увеличивается экспрессия молекул адгезии, в то время как способность к продукции ИФН- $\gamma$  снижена.

Касааясь развития аллергии во внутриутробном периоде, важно отметить, что иммунный ответ плода в норме отклоняется в сторону Th2-фенотипа, что может способствовать внутриутробной сенсibilизации. В период беременности антенатальной сенсibilизации плода способствует и нарушение фетоплацентарного барьера вследствие перенесенной матерью ОРВИ. Кроме того, дисбаланс между Th1- и Th2-продукцией сохраняется в раннем детстве, поэтому считают, что самые первые месяцы жизни имеют решающее значение в развитии аллергии. Данные литературы последних лет свидетельствуют, что повторные респираторные инфекции в раннем детском возрасте повреждают незрелую систему иммунитета в виде возможной активации клона Т-хелперов 2-го типа (Th2) и угнетения клона Т-хелперов 1-го типа (Th1), а также подавления супрессорной функции Т-лимфоцитов. Рецидивирующие респираторные инфекции у детей могут способствовать гиперпродукции IgE, снижению синтеза интерферона гамма, развитию гиперреактивности бронхов и сенсibilизации организма к неинфекционным аллергенам. Следовательно, респираторная инфекция является фактором риска, который может иметь отношение к развитию БА в детском возрасте. В то же время результаты других исследований содержат противоречивые сведения о взаимодействии вирусных инфекций и формированием атопического фенотипа, что, безусловно, требует дальнейшего изучения.

### Респираторные инфекции и предотвращение развития аллергии. "Гигиеническая теория"

Некоторые исследователи предполагают, что респираторные инфекции (вирусные и некоторые бактериальные, но не грибковые и паразитарные) у детей раннего возраста могут предупреждать развитие в дальнейшем атопических реакций. В 1989 г. *D.P.Strachan* заметил, что частота поллиноза находится в обратной связи с количеством детей в семье [11]. На основании этих наблюдений он предположил, что инфекции в раннем детстве оказывают протективный эффект против развития аллергии в дальнейшем. Это предположение в дальнейшем получило название "гигиенической теории". Суть ее в том, что ранний контакт с респираторной инфекцией стимулирует у ребенка Th1-ответ, тем самым предотвращая развитие иммунологических реакций в направлении Th2.

С момента этого оригинального наблюдения проведено много исследований, в которых изучалась связь между инфекциями в раннем возрасте и аллергией. Так, воссоединение Германии в 1990 г. обеспечило ученых уникальной возможностью изучать

распространение БА в генетически схожих популяциях, но в разных условиях внешней среды, включая инфекции. Было показано, что дети Восточной Германии чаще болели ОРВИ из-за широкого распространения дошкольных учреждений (ясли, сады), многодетных семей, перенаселенности, тогда как в отношении распространенности БА зависимость была обратной — 3,9 и 5,9 % соответственно.

Таким образом, инфекционный процесс может определять поляризацию иммунного ответа, причем некоторые вирусы и атипичные возбудители активируют Th2-клоны лимфоцитов, что способствует клинической реализации атопии, в то время как *Mycobacterium vaccae*, вирусы гепатита А и кори, некоторые респираторные инфекции, перенесенные в раннем возрасте, поляризуют иммунный ответ в направлении Th1 и препятствуют развитию болезни. Данные исследования актуальны в плане первичной профилактики БА и, несомненно, требуют дальнейшего изучения.

### БА у детей раннего возраста

БА у детей раннего возраста имеет особенности патогенеза, клинического течения и представляет значительные трудности для диагностики. В клинической практике диагноз БА в этом возрасте устанавливается не всегда своевременно. Начальные проявления заболевания у этой группы детей, как правило, носят характер бронхообструктивного синдрома, сопровождающего респираторные вирусные инфекции. Скрываясь под маской ОРВИ с обструктивным бронхитом, БА иногда на протяжении длительного времени не распознается, и больные не лечатся. Сложность дифференциального диагноза БА у детей раннего возраста заключается в том, что, во-первых, приступный период БА часто совпадает с развитием интеркуррентного респираторного заболевания, во-вторых, у детей до 5 лет не представляется возможным проведение функциональных проб. Таким образом, ОРВИ часто выступает в роли разрешающего фактора при атопической БА у детей раннего возраста. Если у ребенка в первые три года имеется аллергическое заболевание (атопический дерматит и др.), отмечено более 3 эпизодов бронхообструктивного синдрома на фоне ОРВИ, есть атопические заболевания в семье, необходимо наблюдать его как больного с БА, включая дополнительное аллергологическое и иммунологическое обследование и решение вопроса о назначении базисной терапии.

В плане дифференциального диагноза целесообразно исключить наличие следующих инфекций (используя, как правило, серологические, реже — культуральные методы и полимеразную цепную реакцию): хламидийной, микоплазменной, цитомегаловирусной, герпетической, токсокароза. В комплексных программах терапии БА необходимо учитывать, что в генезе бронхообструкции у детей первых лет жизни гиперсекреция вязкой слизи и отек преоб-

ладают над бронхоспазмом, что может уменьшить эффективность применяемых бронхолитиков.

### Лечение БА у детей

Наиболее эффективным методом лечения БА является элиминация причинно-значимого аллергена, однако на практике это возможно крайне редко. В настоящее время разработана и внедрена комплексная противовоспалительная (базисная, контролирующая) терапия БА, выбор которой зависит от степени тяжести заболевания. В то же время ОРИ значительно снижают эффективность базисной терапии, способствуют развитию частых обострений БА, ухудшают течение и прогноз заболевания.

Основными направлениями терапии БА у детей являются устранение (уменьшение) контакта с причинно-значимыми аллергенами, контролирующая (базисная) терапия, бронхолитическая терапия, муколитическая терапия, аллерген-специфическая иммунотерапия, лечение сопутствующих заболеваний, профилактика респираторных инфекций, немедикаментозные методы лечения, обучение пациентов. Лечение БА подробно рассматривается в соответствующих руководствах, в том числе в Национальной программе "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика" (2006) [2].

Лечение респираторной инфекции у детей с БА строится согласно основным принципам терапии острых респираторных заболеваний. ОРВИ у детей с БА без адекватного лечения часто принимают затяжное или осложненное течение и, как правило, способствуют развитию приступа бронхообструкции. Безусловно, их лечение должно быть комплексным и строиться индивидуально в каждом конкретном случае. Контролирующую (базисную) терапию БА в острый период респираторной инфекции (на 5–7 дней) увеличивают в 1,5–2 раза.

Учитывая особенности патогенеза заболевания, рациональной стратегией лечения респираторных инфекций является противовоспалительная и местная антибактериальная терапия. Кроме того, в комплексное лечение входят антигистамины последнего поколения и (по показаниям) противовирусные, иммуномодулирующие, муколитические, отхаркивающие, жаропонижающие, противоотечные препараты.

Острые респираторные инфекции у детей с БА иногда могут протекать очень тяжело, с выраженным бронхообструктивным синдромом и симптомами дыхательной недостаточности, токсикозом, гипертермией, синдромом ацетонемической рвоты. Лечение в этом случае должно строиться с учетом необходимой посиндромной терапии. При тяжелом и / или осложненном течении ребенок нуждается в госпитализации и проведении терапии в условиях стационара.

Наилучшей системой профилактики острых респираторных заболеваний у детей с БА, безусловно, является формирование собственного адекватного

иммунного ответа на фоне базисной терапии, соответствующей тяжести заболевания. Способствуют этому здоровый образ жизни, рациональный режим дня, полноценное питание, разнообразные программы закаливания. Профилактика респираторных инфекций предусматривает ограничение контактов ребенка с больными гриппом и ОРВИ, проведение санитарно-гигиенических мероприятий, сокращение использования городского транспорта и удлинение времени пребывания ребенка на воздухе. Частая респираторная заболеваемость тесно связана с пассивным курением, поэтому прекращение его — важное условие лечения и профилактики.

Вакцинация детей с БА должна проводиться согласно национальному календарю прививок во внеприступный период заболевания, однако больных с тяжелой астмой лучше прививать в условиях дневного стационара. Часто возникает вопрос о возможности одновременного проведения календарной вакцинации или гриппозной прививки детям, получающим лечение бактериальными вакцинами. Специальные исследования показали, что такое сочетание не только возможно, но и желательно, поскольку оно может сопровождаться усилением иммунного ответа. Вполне оправдано и совмещение профилактической вакцинации с началом лечения бактериальными вакцинами.

Исходы БА у детей определяются многими факторами, среди которых главное значение придается тяжести течения заболевания и адекватной терапии. Нельзя, однако, не заметить, что к понятию "выздоровление" при БА следует относиться с большой осторожностью, так как в данном случае оно представляет, по сути, лишь длительную клиническую ремиссию, которая может нарушиться под влиянием различных причин.

Таким образом, выбор лечения БА должен быть сделан с учетом тяжести течения и периода заболевания. Однако в любом случае необходим индивиду-

альный подход в выборе средств и методов терапии. Большое значение имеет обучение пациентов и их родителей в астма-школе. В то же время дети с БА нуждаются в своевременном лечении и профилактике респираторных инфекций.

## Литература

1. *Каганов С.Ю.* (ред.). *Бронхиальная астма у детей: Руководство для врачей.* М.: Медицина; 1999.
2. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика". М.; 2006.
3. *Баранов А.А., Балаболкин И.И.* (ред.). *Детская аллергия: Руководство для врачей.* М.: ГЭОТАР; 2006.
4. *Зайцева О.В.* Бронхиальная астма у детей (факторы риска, принципы первичной и вторичной профилактики): Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2001.
5. *Котлуков В.К., Дудина Т.А., Стенина О.И. и др.* Эндокринные механизмы рецидивирования бронхиальной обструкции при частых респираторных инфекциях у детей первых трех лет жизни. В кн.: Тезисы докладов 5-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М.; 1995. № 1471.
6. *Таточенко В.К.* (ред.). *Практическая пульмонология детского возраста: Справочник.* М.; 2006.
7. *Busse W.W., Gern J.E.* *Viruses in asthma.* *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 100 (2): 147–150.
8. *Кузьменко Л.Г., Соколов А.Л., Капустин И.В. и др.* Инфицированность детей с бронхиальной астмой цитомегаловирусом и возбудителями микоплазмоза, пневмоцистоза, хламидиоза. *Педиатрия* 1999; 1: 15–20.
9. *Emre U., Sokolovskaya N., Roblin P.M.* Detection of anti-chlamydia pneumoniae IgE in children with reactive airway disease. *J. Infect. Dis.* 1995; 172 (1): 265–267.
10. *Farooqi I.S., Hopkin J.* Early childhood infection on atopic disorder. *Thorax* 1998; 53: 927–932.
11. *Strachan D.P.* Hay fever, hygiene, and household size. *Brit. Med. J.* 1989; 299: 1259–1260.

Поступила 04.04.07  
© Зайцева О.В., 2007  
УДК [616.248+616.2-022]-053.2

## О календаре иммунопрофилактики

НИИ педиатрии НЦЗД РАМН, г. Москва

V.K. Tatchenko

## About immunoprevention vaccine schedule

Двухсотлетняя история иммунопрофилактики инфекционных заболеваний в конце прошлого века ознаменовалась ликвидацией оспы и почти полной ликвидацией полиомиелита, что наглядно показало ее громадные возможности. Не меньше достижений и в снижении заболеваемости "детскими" инфекциями, на очереди стоит ликвидация кори. Вакцинация признана наиболее эффективной профилактической мерой. В этой связи могут вызвать лишь удивление попытки противодействия, продолжающиеся до сего времени и охотно подхватываемые средствами массовой информации. Временные успехи противников вакцинации, приводившие к снижению охвата прививками, всегда приводили к всплеску заболеваемости и появлению летальных случаев, как, например, в 1970-е гг. в отношении коклюша в ряде стран Европы и Японии. В 1990-х гг. это вызвало беспрецедентную эпидемию дифтерии в СНГ с более чем 100 000 случаев заболевания, из которых более 5 000 имели летальный исход. Прекращение прививок в Чечне привело к вспышке полиомиелита в 1995 г. со 150 парализованными и 6 летальными случаями.

В настоящее время есть вакцины от 47 болезней, на подходе еще минимум 5. Вакцинозависимость человечества — свершившийся факт, как и зависимость от других благ цивилизации, так что речь о прекращении прививок ведут лишь представители маргинальных групп, приверженцы некоторых религиозных сект, отдельные "специалисты" — обычно с неустойчивой психикой. К сожалению, подобные заявления используют как сенсацию средства массовой информации, хотя они и оказывают все меньше влияния на население. Так, за последние годы в России произошло увеличение охвата детского населения прививками с 60–70 % в начале 1990-х гг. до 90–97 % в последние годы при резком сокращении списка противопоказаний, причем это не увеличило частоту осложнений (в основном легких), число которых составляет 250–350 в год [1].

Модернизация Национального календаря иммунопрофилактики проходила параллельно с принятием Федерального закона об иммунопрофилактике РФ в 1998 г.; в новой редакции (табл. 1) в соответствии с Приказом Минздрава РФ № 229 от 27.06.2001 г. [2] заложены положения, соответствующие рекомендациям ВОЗ как по набору вакцин, так

и по противопоказаниям, методам и срокам их введения. Он содержит ряд важных общих положений: в нем впервые указаны не конкретные вакцины, подлежащие введению, а инфекции, против которых они используются; это открывает перед населением возможность использовать более совершенные вакцины отечественного и зарубежного производства, лицензированные в России. Календарь рекомендует одновременное введение всех вакцин разными шприцами в разные участки тела, поскольку это создает полноценный иммунный ответ и не учащает побочные реакции. (БЦЖ во избежание контаминации шприцов и игл вводят отдельно.)

Первую прививку, против гепатита В, делают в первые 12 ч жизни, что гарантирует защиту всех детей от вертикальной передачи инфекции, в том числе тех, чьи матери не прошли тестирования на HBsAg или у которых был получен ложноотрицательный результат; эта схема удобнее и с организационной точки зрения [3]. Возражения некоторых специалистов, основанные на возможном взаимодействии данной вакцины и БЦЖ, не нашли подтверждения как в специальном исследовании [3], так и в результате анализа частоты осложнений БЦЖ за последние 6 лет. Календарем также предписывается вакцинация от гепатита В подростков в возрасте 13 лет, т. е. до начала их приобщения к рискованным формам поведения. При таком подходе удалось изменить тенденцию заболеваемости этой инфекцией: более чем двукратное ее нарастание в 1990-е гг. сменялось четырехкратным снижением (с 42,1 на 100 тыс. населения в 2000 г. до 10,44 в 2004 г.). В 2006–2007 гг. выделены средства для массовой вакцинации против гепатита В всего детского и ряда групп взрослого населения, что позволит приблизить уровень заболеваемости к существующему в развитых странах. Эта прививка, практически не дающая осложнений, стала первой, способной существенно снизить распространенность рака печени.

Вакцинация БЦЖ в первые дни жизни показала свою эффективность в России и многих других странах, способствуя снижению заболеваемости, в первую очередь, генерализованными формами туберкулеза. Судя по последним данным, она сокращает и инфицированность детей [4]. К недостаткам этой вакцины относится сравнительно большое число осложнений (в России порядка 250 случаев в год, их

доля в общей массе поствакцинальных осложнений превышает 85 %), среди которых холодные абсцессы в месте введения и лимфадениты составляют 87 % (из них более 10 % — свищевые формы) и требуют длительного специфического лечения. Частота осложнений первичной БЦЖ-вакцинации составила 28,1 на 100 тыс. привитых, 1-й ревакцинации — 6,1 и 2-й ревакцинации — 4,4 (по данным 56 регионов РФ, давших наиболее полные сведения). Еще более тревожна численность остеоитов — около 100 случаев в год у детей 0–2 лет, из которых лишь 10–15 % диагностируются как БЦЖ-остеоиты. Иммунологическое исследование позволяет утверждать, что остеоиты развиваются в основном у детей с врожденными дефектами в системе интерферон гамма-И12, тем не менее частота остеоитов (10,3 на 100 тыс. привитых новорожденных) при улучшении эпидемиологической ситуации в стране станет неприемлемой. Переход на вакцинацию только вакциной БЦЖ-М с уменьшенным числом нежизнеспособных микробных тел уже претворяется в жизнь, эта мера должна снизить число осложнений, в том числе остеоитов.

В России с 1997 г. не отмечены случаи полиомиелита, что подтверждено Сертификационной комиссией ВОЗ. Продолжение вакцинации до полной ликвидации этой инфекции в мире необходимо. Проблема состоит в том, что используемая в нашей стране оральная полиовакцина (ОПВ) при всей ее безопасности вызывает случаи вакцино-ассоциированного полиомиелита (10–12 случаев в год, обычно у детей с гуморальными формами иммунодефицита, чаще с изолированным дефицитом IgA). Многие развитые страны перешли на инактивированную полиовакцину (ИПВ), которая, хотя и на порядок дороже ОПВ, не дает таких осложнений.

Первичная серия вакцинации АКДС против дифтерии, столбняка и коклюша, проводимая с возраста 3 мес. с ревакцинацией в 18 мес., позволяет практически полностью защитить детей от первых 2 из этих инфекций. К сожалению, постпрививочный иммунитет против коклюша кратковременный, поэтому в школьном возрасте заболеваемость им вакцинированных в раннем детстве — не редкость. Это сдвиг очевиден, хотя диагностика коклюша при отсутствии типичных реприз и сложности бактериологического подтверждения оставляет желать лучшего. Специальные исследования, однако, показывают, что в школьном возрасте данная инфекция является большой проблемой. Так, в США в 1997–2000 гг. 60 % случаев коклюша были зарегистрированы у детей старше 10 лет [5]. В России коклюшем страдают 20–25 % длительно кашляющих детей и подростков [6].

Изменить ситуацию могла бы повторная ревакцинация АКДС перед школой, однако она не проводится из-за значительной реактогенности цельноклеточной вакцины, входящей в АКДС. В США, Японии, странах Западной Европы в календарь прививок вводится 2-я ревакцинация бесклеточной коклюшной вакциной, намного менее реактогенной.

Очевидно, что такая тактика позволила бы снизить заболеваемость коклюшем школьников и в нашей стране, а также распространение ими инфекции среди детей первых месяцев жизни, еще не привитых полностью. Сдерживающими факторами являются высокая цена бесклеточной вакцины и отсутствие отечественного ее производства.

Для первичной иммунизации против коклюша АКДС остается основной вакциной; несмотря на свою реактогенность, она обуславливает лишь единичные осложнения (10–12 по России в год), причем вопреки утверждениям за последние годы не было ни одного летального исхода либо развития стойких неврологических нарушений. А такие реакции, как лихорадка и фебрильные судороги, предупреждает назначение парацетамола. Не подтвердилась и связь АКДС с развитием бронхиальной астмы (БА), относительный риск развития которой у привитых цельноклеточной вакциной составил 0,92 (для других вакцин этот показатель был выше 1,0) [7]. Некоторое снижение заболеваемости БА отмечено и другими авторами [8]. Это может быть связано с тем, что цельноклеточная вакцина, в отличие от бесклеточной, вызывает Т-хелперный ответ 1-го типа, аналогичный таковому бактериальных лизатов [9, 10].

Прививки против краснухи в новом календаре охватывают 3 возраста — всех детей в возрасте 1 года и 6 лет (вместе с прививками против кори и паротита), а также девочек 13 лет и молодых женщин детородного возраста, имея целью предупреждение синдрома врожденной краснухи (СВК). Своевременность этой меры объясняется снижением иммунной прослойки до 60–65 % среди девушек, не посещавших ясли [11].

Принят план элиминации кори в России к 2010 г., включающий достижение высокого уровня охвата прививками против кори в возрасте 1 года и 6 лет, что позволяет обеспечить во всех регионах высокий (более 95 %) уровень невосприимчивости в школьном и подростковом возрастах, при котором прекратится передача кори. В настоящее время из-за недостаточного охвата прививками в прошлом более 80 % всех случаев заболевания развивается у лиц старше 15 лет. Задача по элиминации кори успешно выполняется — во многих регионах РФ ее случаи отсутствуют.

Прививки против эпидемического паротита в прошлом проводились хуже, чем против кори, так что восприимчивость и заболеваемость подростков по-прежнему высоки. В этих условиях однократная вакцинация школьников ("подчистка") отечественной дивакциной "корь–паротит" позволила бы ускорить процесс элиминации паротита, в ряде регионов такая мера вполне оправдана и в отношении кори. В Финляндии элиминация краснухи и паротита с помощью двукратной вакцинации тривакциной достигнута в 1999 г., что способствовало ежегодному предотвращению до 50 случаев СВК и около 1 000 случаев менингита и орхита [12].

В списке противопоказаний к вакцинации приведен минимум позиций, поскольку многими исследованиями, в том числе отечественными, доказано, что большинство детей с хронической патологией, особенно тяжело переносящих инфекции, могут быть эффективно и безопасно привиты [13, 14]. В дополнение к приказу Минздравсоцразвития № 229 были опубликованы Методические указания, в которых содержатся рекомендации по вакцинации детей с различной патологией [15].

Календарь иммунопрофилактики по эпидемиологическим показаниям, кроме особо опасных инфекций (чума, туляремия, сибирская язва, бешенство, лептоспироз, бруцеллез, лихорадка Ку, брюшной тиф), предусматривает проведение и других прививок некоторым группам населения в ситуациях риска. В эндемичных местностях предусмотрена вакцинация против клещевого энцефалита (начиная с возраста 4 лет), на территориях с заболеваемостью выше 100 на 100 тыс. населения — вакцинация детей против гепатита А, в очагах менингококковой инфекции серотипов А и С — детей старше 2 лет и взрослых, а также в организованных группах при росте заболеваемости в 2 раза. Большое значение имеет вакцинация против гриппа лиц старше 60 лет, с хроническими заболеваниями, часто болеющих детей, медицинских работников, военнослужащих и работников сферы обслуживания. Контингенты вакцинируемых против гриппа детей в 2006 г. будут расширены за счет школьников.

Успехи по внедрению в практику Национального календаря иммунопрофилактики не должны заслонять перспективы расширения спектра управляемых инфекций, которое стало возможным благодаря достижениям биотехнологии, пока не используемым нашим здравоохранением. В различных странах в календари прививок включены конъюгированные вакцины против инфекции, вызванной *Haemophilus influenzae* типа *b* (Хиб-инфекции), пневмококковой и менингококковой инфекций, иммуногенные у детей первых месяцев жизни (полисахаридные вакцины в этом возрасте не иммуногенны). Рутинно прививают и от ветряной оспы, ротавирусной инфекции, гепатита А и гриппа.

Вакцина против вируса ветряной оспы — опоясывающего лишая успешно применяется во всем мире у детей с лейкозом и другими злокачественными заболеваниями, у которых инфекция часто протекает очень тяжело. Массовая профилактика ветряной оспы осуществляется в Японии, США, Канаде, ряде стран Европы, где была доказана ее экономическая целесообразность. В России вакцина проходит лицензионные испытания, она совершенно необходима онкогематологическим больным, находящимся на иммуносупрессии.

Диарейные болезни также становятся объектом массовой вакцинопрофилактики, что в первую очередь связано с созданием вакцин против ротавирусной инфекции. После неудачного опыта использо-

вания в 1999 г. вакцины, приготовленной из ротавирусов обезьян, повышавшей у грудных детей риск инвагинации кишечника, с 2006 г. в США начата массовая вакцинация вакцинами нового поколения на основе ротавирусов человека. Их эффективность достигает 80 %, что позволяет резко сократить число госпитализаций детей с тяжелыми формами ротавирусного гастроэнтерита, нуждающихся во внутривенной гидратации.

Хиб-инфекция вызывает тяжелый гнойный менингит, пневмонии, эпиглоттит. В странах, внедривших этот вид вакцинации, помимо практически полной ликвидации гемофильного менингита достигнуто снижение на 80 % заболеваемости пневмонией с плевритом данной этиологии [16]. В Чили среди детей в возрасте от 4 мес. до 2 лет, получивших 2 и более дозы Хиб-вакцины, по сравнению с невакцинированными заболеваемость тяжелой пневмонией любой этиологии снизилась на 22–26 % [17]. В России *H. influenzae* типа *b* обуславливает до 40 % всех менингитов у детей в возрасте до 6 лет, около 10 % тяжелых пневмоний [18]. Минздрав РФ рекомендует проводить прививки гемофильными вакцинами, зарегистрированными в России, но из-за высокой цены они не включены в Национальный календарь. Отечественная вакцина находится в фазе разработки.

Используемые сейчас менингококковые полисахаридные вакцины типов А и С слабо иммуногенны у детей в возрасте до 2 лет, на долю которых падает основная масса заболеваний. Конъюгированная с белком вакцина типа С успешно применялась в Англии для массовой вакцинации (несмотря на ее высокую цену — порядка 35 долларов США за 1 дозу), что привело к сокращению заболеваемости менингитом этой этиологии на 76 %, а у детей до 2 лет — на 92 % [19]. Конъюгированная 4-валентная менингококковая вакцина включена в Календарь прививок США для подростков 11–12 лет и студентов колледжей, живущих в общежитии.

От пневмококковой инфекции (пневмонии, отита, гнойного менингита) ежегодно в мире погибает 1 200 тыс. человек, а распространение во многих странах устойчивых штаммов этого возбудителя резко повышает стоимость лечения и усложняет его. Полисахаридная 23-валентная вакцина "Пневмо 23", зарегистрированная в России, эффективно предупреждает пневмонию и другие заболевания этой этиологии у пожилых лиц, а также у больных (старше 2 лет) с аспенией, диабетом, некоторыми видами дефицита компонентов комплимента, но она неэффективна у детей первых месяцев жизни. Применение ее у детей в туберкулезных санаториях, домах ребенка и интернатах приводит не только к резкому сокращению носительства пневмококков с 40 до 15 %, но и к 7-кратному снижению респираторно-вирусной заболеваемости (ОРВИ, бронхиты, пневмонии), по-видимому, по тому же механизму, что и при использовании бактериальных лизатов [20].

Большим достижением стало создание пневмококковых конъюгированных поливалентных вакцин, включающих 7–11 наиболее часто встречающихся серотипов пневмококков. Наибольший опыт накоплен в США в отношении 7-валентной вакцины "Превнар". Включенные в нее серотипы (4, 6В, 9V, 14, 18С, 19F, 23F) охватывают 87 % изолятов этого возбудителя от больных детей в США. Эта вакцина вводится трехкратно начиная с 2 мес., и уже первые результаты показали снижение на 87 % числа случаев пневмококковой пневмонии, на 83 % — менингитов и на 65 % — перфоративных отитов, вызванных включенными в вакцину серотипами пневмококков, сократилась на 87,3 % у детей до 1 года, на 58,1 % у детей до 2 лет и на 62,4 % у детей до 5 лет. При этом не отмечалось повышение заболеваемости, вызванной не включенными в вакцину серотипами [21]. Безопасной и эффективной она была и для детей, родившихся недоношенными [22]. В отношении всех форм острого среднего отита эффективность оказалась низкой — всего 7 %, что объясняется полиэтиологичностью заболевания, но в отношении тяжелых и рецидивирующих отитов эффект оказался намного выше. Массовое применение вакцины приводит к резкому снижению носительства вакцинных серотипов пневмококка у детей 2–24 мес. жизни (с 22 до 2 %) при некотором увеличении носительства невакцинных штаммов (с 7 до 16 %). Важно, что вакцинация сокращает носительство резистентных пневмококков, в том числе и в дошкольных учреждениях [23]. В одном из исследований показано, что за 4 года рутинного применения 7-валентной вакцины, по сравнению с предыдущими годами, отмечено уменьшение числа пневмококковых бактериемий у детей до 2 лет на 68 %, 2–4 лет — на 70 %, у взрослых 18–49 лет — на 42 % и у лиц старше 64 лет — на 30 %. Снижение частоты бактериемий у невакцинированных старших детей и взрослых рассматривается как результат снижения носительства — правда, в условиях более мягкой сезонной респираторно-вирусной заболеваемости [24].

Несмотря на высокую стоимость вакцины (65 евро за 1 дозу), она широко используется в США, Великобритании, Австрии. Для России набор серотипов пневмококков в 7-валентной вакцине не вполне адекватен, поскольку отсутствуют серотипы 1 и 3, вызывающие наиболее тяжелые плевропневмонии [25, 26]. И в США отмечен некоторый рост таких заболеваний у детей, среди которых серотипы 1 и 3 занимают соответственно 34 и 20 % [27].

Внедрение конъюгированных вакцин повлекло за собой снижение частоты бактериемий у детей 3–36 мес. жизни. Так, среди детей, у которых отме-

чалась высокая температура без явного очага инфекции, Хиб-вакцинация сократила частоту бактериемий с 10 до 2 % и менее, а затем — и до 0,7 % [29].

В США для иммунизации призывников используется аденовирусная вакцина, позволяющая предотвратить вспышки этой инфекции в казармах. Идет разработка вакцины против РС-вируса, ее применение в грудном возрасте позволило бы предупредить обструктивный бронхит и бронхиолит, а также, возможно, БА, в генезе которой этому вирусу многими авторами отводится заметная роль [30].

Заканчивается многоцентровая апробация (в том числе и в России) папилломавирусной вакцины фирмы, которая надежно защищает от заражения основными серотипами этого вируса, обуславли-

Таблица

Календарь профилактических прививок России, 2002 г.

Возраст	Наименование прививки <sup>1</sup>
12 ч	1-я вакцинация — гепатит В <sup>2</sup>
3–7 дней	Вакцинация — туберкулез
1 мес.	2-я вакцинация — гепатит В
3 мес.	1-я вакцинация — дифтерия, коклюш, столбняк, полиомиелит
4,5 мес.	2-я вакцинация — дифтерия, коклюш, столбняк, полиомиелит
6 мес.	3-я вакцинация — дифтерия, коклюш, столбняк, полиомиелит. 3-я вакцинация — гепатит В
12 мес.	1-я вакцинация — корь, эпидемический паротит, краснуха
18 мес.	1-я вакцинация — дифтерия, коклюш, столбняк, полиомиелит
20 мес.	2-я вакцинация — полиомиелит
6 лет	2-я вакцинация — корь, эпидемический паротит, краснуха
7 лет	2-я вакцинация — дифтерия и столбняк. 1-я ревакцинация — туберкулез <sup>5</sup>
13 лет	Вакцинация против вирусного гепатита В <sup>3</sup> Вакцинация против краснухи (девочки) <sup>4</sup>
14 лет	3-я ревакцинация — дифтерия, столбняк, полиомиелит Ревакцинация — туберкулез <sup>6</sup>
Взрослые	Ревакцинация — дифтерия и столбняк каждые 10 лет

Примечания:

1 — Прививки в рамках Национального календаря проводятся вакцинами отечественного и зарубежного производства, зарегистрированными и разрешенными к применению в установленном порядке в соответствии с инструкциями по их применению.

2 — Дети, родившиеся от матерей — носительниц вируса гепатита В или больных гепатитом В в 3-м триместре беременности прививаются по схеме 0–1–2–12 мес.

3 — Вакцинация против гепатита В в 13 лет проводится ранее не привитым по схеме 0–1–6 мес.

4 — Вакцинация против краснухи проводится девочкам в 13 лет, ранее не привитым или получившим только одну прививку.

5 — Ревакцинация против туберкулеза проводится не инфицированным микобактериями туберкулеза туберкулиноотрицательным детям.

6 — Ревакцинация против туберкулеза в 14 лет проводится не инфицированным микобактериями туберкулеза туберкулиноотрицательным детям, не получившим прививку в 7 лет.

7 — Применяемые в рамках Национального календаря профилактических прививок вакцины (кроме БЦЖ), можно вводить одновременно разными шприцами в разные участки тела или с интервалом в 1 мес.

8 — При нарушении срока начала прививок последние проводят по схемам, предусмотренным настоящим календарем и инструкциями по применению препаратов.

ющими более 70 % рака шейки матки. Нетрудно представить себе профилактический эффект массовой вакцинации девочек-подростков этой вакциной, особенно в регионах, где не налажен регулярный скрининг этого вида патологии.

Уже созданы вакцины-кандидаты для профилактики цитомегаловирусной инфекции, разрабатываются вакцины против вируса простого герпеса, так что есть надежда со временем получить не только надежное средство первичной профилактики этой инфекции, но и способ борьбы с ее болезненными рецидивами. На очереди и инфекционный мононуклеоз, вызываемый вирусом Эпштейна-Бара, — заболевание, играющее немалую роль и в развитии иммунопролиферативных процессов.

Очень важная проблема иммунопрофилактики в XXI веке — повышение стоимости вакцин. Дело в том, что возможности создания дешевых вакцин практически исчерпаны, все новые вакцины на 1-2 порядка дороже старых, что требует больших затрат на массовую прививочную кампанию. В настоящее время в России именно недостаток федеральных средств задерживает расширение спектра инфекций, управляемых средствами иммунопрофилактики, хотя экономическая эффективность таких программ, как правило, не вызывает сомнений, как и необходимость максимально возможной защиты здоровья детей в условиях снижения рождаемости.

В этих условиях привлечение средств населения для предупреждения "некалендарных" инфекций обещает, по крайней мере, расширение индивидуальной защиты детей. Большие возможности этого подхода стали очевидными после начала импорта вновь лицензированного бесклеточного аналога АКДС — вакцины "Инфанрикс": десятки тысяч доз были буквально "сметены с прилавка" коммерческими центрами иммунопрофилактики. Вакцины — это те же лекарства, только намного более эффективные, так что увеличение их доли в структуре трат на продукцию фарминдустрии весьма желательно.

## Литература

1. Федеральный Центр Государственного санитарно-эпидемиологического надзора Министерства Здравоохранения РФ. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации в 2002-2003 гг.: Информ. сборник. М.; 2004.
2. О национальном календаре профилактических прививок и календаре прививок по эпидемическим показаниям. Приказ МЗ РФ № 229 от 27. 06.2001 г. М.; 2001.
3. Фролова Г.С. Оптимизация схемы вакцинации против гепатита В в современных условиях: Дис. канд. ... мед. наук. М.; 1999.
4. Soysal A., Millington K.A., Bakir M. et al. Effect of BCG vaccination on risk of Mycobacterium tuberculosis infection in children with household tuberculosis contact: a prospective community-based study. *Lancet* 2005; 366: 1443.
5. Pertussis — United States, 1997–2000. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2002; 51: 73–76.
6. Эпидемиологические аспекты коклюша в Российской Федерации. Особенности вакцинопрофилактики в современных условиях: (Пособие для врачей). М.: МЗ РФ; 2005.
7. Цит. по реферату: *J. Pediatr. Infect. Dis.* 2002; 21 (6): 498.
8. Henderson J., North K., Griffiths M. Pertussis vaccination and wheezing illnesses in young children: prospective cohort study. *The Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood Team. Brit. Med. J.* 1999; 318 (7192): 1173–1176.
9. Ausiello C.M., Urbani F., la Sala A. et al. Vaccine- and antigen-dependent type 1 and type 2 cytokine induction after primary vaccination of infants with whole-cell or acellular pertussis vaccines. *Infect. and Immun.* 1997; 65 (6): 2168–2174.
10. Ryan M., Murphy G., Ryan E. et al. Distinct T-cell subtypes induced with whole cell and acellular pertussis vaccines in children. *Immunology* 1998; 93 (1): 1–10.
11. Краснуха / Семериков В.В., Лаврентьева И.Н., Таточенко В.К. и др. Пермь; СПб.; М. 2002.
12. Peltola H., Davidkin I., Paunio M. et al. Mumps and rubella eliminated from Finland. *J. A. M. A.* 2000; 284 (20): 2643–2647.
13. Костинов М.П. (ред.) Основы вакцинопрофилактики у детей с хронической патологией. М.: Медицина для всех; 2002.
14. Костинов М.П. Вакцинация детей с нарушениями в состоянии здоровья. 3-е изд. М.: Медицина для всех; 2002.
15. Медицинские противопоказания и проведение профилактических прививок препаратами национального календаря прививок: Метод. указания. М.: Минздрав России; 2002.
16. Petrola H. Haemophilus influenzae type b disease and vaccination in Latin America and the Caribbean. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1997; 16 (8): 780–787.
17. Levine O.S., Lagos R., Munos A. Defining the burden of pneumonia in children preventable by vaccination against Haemophilus influenzae type b. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1999, 18 (12):1060–1064.
18. Таточенко В.К., Катосова Л.К., Федоров А.М. Гемофильная инфекция типа b и перспективы борьбы в России. *Дет. инфекции* 2003; 4: 51–54.
19. Newsletter. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2001; 20 (3): A15.
20. Костяная И.Е., Мейснер А.Ф., Аксенова В.А., Батуро А.П. Опыт применения вакцин "Пневмо 23" и "Ваксинрип" у инфицированных микобактериями туберкулеза детей групп риска. *Вакцинация* 2002; 1 (19): 10–11.
21. Black S.B., Shinefield H.R., Hansen J. et al. Postlicensure evaluation of the effectiveness of seven valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2001; 20 (12):1105–1107.
22. Shinefield H., Black S., Ray P. et al. Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2002; 21 (3):182–186.
23. Dagan R., Givon-Lavi N., Zamir O., Fraser D. Effect of a nonavalent conjugate vaccine on carriage of antibiotic-resistant Streptococcus pneumoniae in day-care centers. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2003; 22 (6): 532–539.
24. Shafinoori S., Ginocchio C., Greenberg A.J. et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccine and the severity of winter influenza-like illnesses on invasive pneumococcal infection in children and adults. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2005; 24 (1): 10–16.

25. *Таточенко В.К., Катосова Л.К., Уланова М.А. с соавт.* Серотипы пневмококка у детей, больных острой пневмонией. Журн. микробиол. 1990; 5: 3–9.
26. *Козлов Р.С.* Пути оптимизации мониторинга, профилактики и фармакотерапии пневмококковых инфекций: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Смоленск; 2004. Lee G.M., Harper M.B. Risk of bacteremia for febrile young children in the post-*Haemophilus influenzae* type b era. Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 1998; 152: 624–628.
28. *Byington C., Korgenski K., Daly J. et al.* Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal parapneumonic empyema. Pediatr. Inf. Dis. J. 2006; 25 (3): 250–254.
29. *Herz A., Greenhow T., Alcantara J et al.* Changing epidemiology of outpatient bacteremia in 3- to 36-month-old children after the introduction of the heptavalent-conjugated pneumococcal vaccine. Pediatr. Infect. Dis. J. 2006; 25 (4): 293–300.
30. *Kneyber V.C.J., Kimpfen J.L.* Current concept on active immunization against respiratory syncytial virus for infants and young children. Pediatr. Infect. Dis. J. 2002; 201 (7): 685–696.

Поступила 19.05.06  
© Таточенко В.К., 2007  
УДК 615.37

В № 2 журнала "Пульмонология" за 2007 год в статье Лощилова Ю.А. "Патологическая анатомия пневмокониоза" подписи к рис. 1 и 3 не соответствуют иллюстративному материалу. Приводим рисунки в истинном порядке.

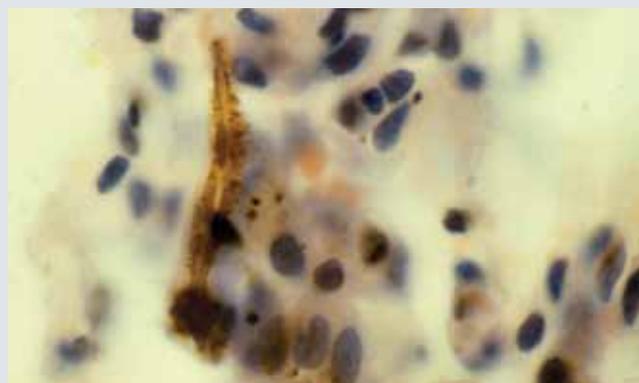


Рис. 1. Правое легкое. Трансбронхиальная биопсия из В2. Воздействие асбестосодержащей пыли — 21 год. "Асбестовое тельце" в альвеолярной области легкого. Окраска гематоксилином и эозином; × 400

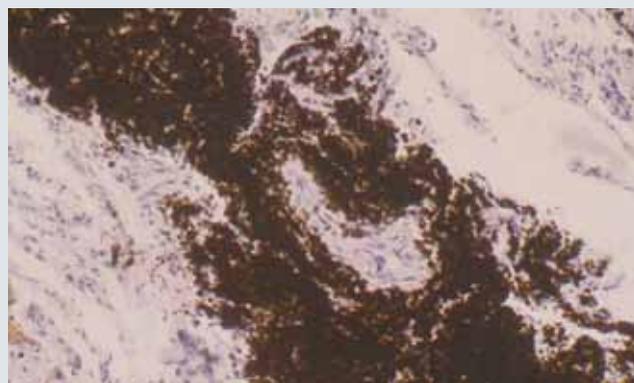


Рис. 3. Правое легкое. Трансбронхиальная биопсия из В2. Констриктивный лимфангит у промышленного рабочего, контактировавшего со сварочным аэрозолем 17 лет. Окраска гематоксилином и эозином; × 400

## Клинические варианты патологии легких при синдромах Марфана и Элерса–Данлоса

ФГУ "Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава", г. Москва

*M.D.Shakhnazarova, N.N.Rozinova, A.N.Semyachkina*

## Clinical variants of lung pathology in Marfan's and Ehlers–Danlos syndromes

В структуре заболеваний органов дыхания у детей важное место занимают наследственные болезни. Генетически детерминированная патология легких является объектом пристального внимания исследователей, считающих разработку лечебно-диагностической программы в данном направлении одной из наиболее сложных проблем современной пульмонологии. Тяжесть наследственно обусловленных болезней легких, их рецидивирующий и хронический характер приводят к инвалидизации больных, снижению качества их жизни, что делает проблему не только медицинской, но и социальной. Среди пациентов с хроническими заболеваниями легких такие патологии выявляются в 5 % случаев [1].

На патологию легких при моногенных заболеваниях соединительной ткани было впервые обращено внимание в 1926 г., когда у больного с синдромом Марфана обнаружили эмфизему правого легкого с одновременным недоразвитием левого легкого [2]. Частота поражений органов дыхания при синдроме Марфана составляет 10 % [3–5] и 12 % — при синдроме Элерса–Данлоса [5]. По нашим сведениям, хронические заболевания бронхолегочной системы были диагностированы у 25 % больных с данными синдромами. Эти цифры получены в результате обследования 114 больных с синдромами Марфана (14 детей) и Элерса–Данлоса (100 детей) в возрасте 1,5–17 лет. Более высокий процент, возможно, объясняется выборочным контингентом больных в отделениях пульмонологии и генетики Московского НИИ педиатрии и детской хирургии.

Патогенез бронхолегочных изменений при моногенных болезнях соединительной ткани сложен. Основную роль отводят нарушениям легочной архитектоники [6]. Известно, что эластический каркас легкого закладывается на 4–5-м месяцах эмбриогенеза, затем после рождения и формируется в юности. При моногенных заболеваниях соединительной ткани, в частности при синдроме Марфана, эластические волокна в альвеолярных перегородках появляются раньше и тем самым нарушают возрастные закономерности формирования эластического каркаса легких. У лиц с моногенными заболеваниями соединительной ткани, судя по результатам гистоло-

гических исследований [7], выявляются деструкция межальвеолярных перегородок, изменение мышечно-хрящевого каркаса трахеобронхиального дерева, его повышенная растяжимость. Все это обуславливает экспираторный коллапс бронхов, развитие клапанного механизма бронхиальной обструкции с последующей задержкой воздуха в терминальных респираторных отделах с формированием эмфизематозных булл.

Возникновение бронхолегочной патологии при моногенных болезнях соединительной ткани связывают также с деформациями грудной клетки, которые, как правило, при этом наблюдаются.

Частота деформаций грудной клетки у больных с синдромами Марфана и Элерса–Данлоса колеблется, по данным разных авторов, от 42 % [8] до 78 % [9], при этом воронкообразная деформация грудной клетки появляется и встречается чаще, чем килевидная. Это подтверждают и результаты наших исследований. Различные деформации грудной клетки были выявлены у 60 % обследованных больных, при этом воронкообразная деформация наблюдалась у  $\frac{2}{3}$  из них. Обращало на себя внимание, что при синдроме Марфана (14 больных) деформации грудной клетки имели место у всех без исключения больных и нередко сочетались с выраженным сколиозом.

Деформация грудной клетки приводит к частичному сдавлению и торсии бронхов, сжатию легочной ткани, изменению структуры и функции дыхательной мускулатуры, следствием чего является уменьшение количества функционирующей легочной паренхимы и нарушение вентиляции [6, 10]. Воронкообразная деформация грудной клетки вызывает ограничение экскурсии легких и нарушение присасывающего действия отрицательного внутригрудного давления из-за ригидности грудной клетки, снижение экскурсии диафрагмы, сдавление и деформацию просвета трахеи и крупных бронхов. При килевидной деформации происходит ротация сердца, перекрут крупных сосудов, деформация просвета бронхов [11].

Изменения в легких при моногенных заболеваниях соединительной ткани многообразны. Наиболее частая легочная патология — буллезная эмфизема. В литературе это состояние описывается как

"буллезная болезнь" [12], "буллезное легкое" [3], "буллезная легочная дисплазия" [13] и "сотовое легкое" [5, 14]. Буллы могут быть различных размеров — от гигантских до мелких, выявляемых лишь при компьютерной томографии. Судя по имеющимся в литературе данным, эмфизема диагностируется у 5 % [15], а по другим сведениям — у 10 % [4] больных с синдромом Марфана. Случаи буллезной эмфиземы описаны в детском и подростковом возрасте [16].

Одним из наиболее типичных легочных проявлений синдромов Марфана и Элерса—Данлоса, а, по сути, следствием буллезной эмфиземы, считается спонтанный пневмоторакс. *Л.И.Дворецкий и соавт.* [2] указывают на него как на зачастую первую причину обращения таких больных к врачу. В литературе описаны различные варианты спонтанного пневмоторакса у пациентов с данной патологией. Острое течение заболевания с выраженным болевым синдромом, быстрым развитием дыхательной недостаточности характерно для разрыва больших субплеврально расположенных эмфизематозных булл и поступления большого количества свободного воздуха в плевральную полость [13]. Разрыв мелких булл может протекать в стертой форме, нередко выявляемой лишь при рентгенологическом исследовании [2].

*J.Hall et al.* [17] провели ретроспективный анализ 249 историй болезни пациентов с синдромом Марфана. Частота спонтанного пневмоторакса у них составила около 4 %. Более высокую его частоту у лиц с тем же синдромом приводят *J.Wood et al.* [15]. При изучении 100 историй болезни спонтанный пневмоторакс был выявлен в 16 % случаев, причем у 6 % пациентов он был двусторонним.

Под нашим наблюдением находилось 5 детей с синдромом Элерса—Данлоса, осложненным спонтанным пневмотораксом. Важно подчеркнуть, что именно разрыв легкого позволил впервые заподозрить, а затем и установить у них наличие дисплазии соединительной ткани. Спонтанный пневмоторакс возможен в различных возрастных периодах. У 3 наших больных он произошел в периоде новорожденности, у 2 других был диагностирован в 16-летнем возрасте. Разрыв легкого происходил как внезапно, без предшествующего заболевания, так и на фоне острог хронического легочного заболевания или его обострения (пневмония, поликистоз легких). Причиной пневмоторакса при данных заболеваниях могло быть истончение стенок альвеол вследствие редукции измененных эластических волокон при инфекционно-воспалительных поражениях легких и перерастяжения альвеолярным выпотом.

Отмечена возможность рецидивирования спонтанного пневмоторакса [18–20]. Так, *N.Yoshimura et al.* [21] наблюдали 17-летнего больного с синдромом Марфана, у которого спонтанный пневмоторакс повторялся 11 раз в течение 3 лет. *A.Yellin et al.* [22] приводят семейный случай многократного рецидивирования спонтанного пневмоторакса у отца и двух сыновей с синдромом Марфана.

Мы также наблюдали случаи рецидивирующего пневмоторакса. У одного из больных рецидив произошел через 2 нед., у другого — через 8 мес. после первого разрыва. По тяжести состояния одному из них была проведена лобэктомия. Следует отметить, что у 2 детей спонтанный пневмоторакс носил семейный характер.

Наиболее тяжелые осложнения при синдромах Марфана и Элерса—Данлоса — кровохарканье и легочные кровотечения [23]. По данным *J.Ayres et al.* [24], кровохарканье регистрируется у 1/4 части больных с синдромом Элерса—Данлоса. Слабость стенок кровеносных сосудов при моногенных заболеваниях соединительной ткани способствует формированию аневризм и может в случае их разрыва привести к обильным кровотечениям, опасным для жизни [19]. Имеется описание смертельного исхода вследствие легочного кровотечения у больного с синдромом Элерса—Данлоса [25]. *T.Phan et al.* [26] и *S.Dowton et al.* [27] наблюдали у таких пациентов спонтанный гемопневмоторакс.

Нарушение эвакуаторной функции, застой бронхиального секрета создают предпосылки для наслаивания инфекции, формирования у больных с моногенными заболеваниями соединительной ткани хронического воспалительного бронхолегочного процесса. При этой патологии могут возникать бронхоэктазы [28].

Известно, что моногенные болезни соединительной ткани могут сочетаться с врожденными пороками развития, такими как трахеобронхомегалия, кистозная гипоплазия легких [29], трахеобронхомаляция [30], викарная эмфизема одного легкого на фоне недоразвития другого, уменьшение числа легочных долей [11].

Мы наблюдали хронические воспалительные заболевания легких у 15 % детей с синдромами Марфана и Элерса—Данлоса. Это были больные с бронхоэктатической болезнью, хроническим бронхитом, инфицированными пороками развития (поликистозом легких). Также при данных синдромах нередко выявляются аллергические поражения легких. Под нашим наблюдением находилось 62 ребенка с различными аллергическими заболеваниями органов дыхания, большую их часть составили больные с бронхиальной астмой (БА) — 43 пациента. БА у больных с моногенными болезнями соединительной ткани характеризовалась ранней манифестацией клинических проявлений и тяжестью течения, что обуславливало необходимость применения ингаляционных кортикостероидов. Следует подчеркнуть, что астма у всех больных носила атопический характер, что подтверждалось высоким уровнем IgE в сыворотке крови, поливалентным характером сенсибилизации, наследственной отягощенностью по аллергическим заболеваниям, а также наличием сопутствующих аллергических поражений у этих больных. Таким образом, несмотря на высокую частоту сочетания с синдромами Марфана и Элерса—Данлоса,

атопическая БА не может рассматриваться как проявление моногенных заболеваний соединительной ткани. Она является самостоятельной нозологической формой, сопутствующей им.

Вместе с тем можно полагать, что дисплазия соединительной ткани и скелетные аномалии, присущие данным синдромам, могут в определенной степени способствовать ее раннему проявлению и тяжести течения. С целью оценки рентгено-функциональных особенностей легких у пациентов с синдромами Элерса–Данлоса и Марфана мы обследовали группу детей (52 ребенка), не имевших хронических заболеваний легких. Представляет интерес, что, несмотря на отсутствие клинически выраженной легочной патологии, при исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) у этой группы детей были выявлены признаки обструктивного синдрома в виде снижения ОФВ<sub>1</sub>, ПСВ, МОС<sub>75%</sub>. Обструктивные изменения подтверждались результатами рентгенографии в виде повышенной прозрачности легких, расширения межреберных промежутков, низко расположенного уплощенного купола диафрагмы. О наличии обструкции свидетельствовала также плетизмография, выявившая значительное повышение бронхиального сопротивления, а также увеличение остаточного объема легких (ООЛ) более чем вдвое. Отмечена определенная зависимость между глубиной вентиляционных нарушений и характером и степенью деформации грудной клетки, присущей этим синдромам. Наибольшие снижения объемно-скоростных показателей были отмечены у детей с воронкообразной деформацией грудной клетки II–III степени. Следует специально подчеркнуть, что даже при отсутствии деформаций грудной клетки при синдромах Марфана и Элерса–Данлоса нередко выявлялось нарушение ФВД.

Примечательно, что у части больных с моногенными заболеваниями соединительной ткани выявлялись рентгенологические признаки эмфиземы легких, которая диагностировалась главным образом у пациентов школьного возраста, однако в ряде случаев наблюдалась и у детей первых лет жизни. Рентгенологические признаки эмфиземы не всегда сочетались с функциональными проявлениями обструктивного синдрома. Следовательно, бронхиальная обструкция не может рассматриваться как единственная причина формирования эмфиземы легких у больных с синдромами Марфана и Элерса–Данлоса. Генетически обусловленный дефект строения компонентов соединительной ткани обуславливает снижение эластической тяги легких, обеспечивающей стабильность просвета бронхов, приводит к коллапсу мелких бронхов на выдохе, задержке воздуха в альвеолах, их перерастяжению, формированию эмфиземы.

Таким образом, патология бронхолегочной системы — нередкое проявление моногенных заболеваний соединительной ткани. Поражение легких при синдромах Марфана и Элерса–Данлоса отличается клинико-морфологическим полиморфизмом, в зна-

чительной степени определяет тяжесть течения этих синдромов, а иногда и их исход. Бронхолегочная патология может быть проявлением или осложнением основного заболевания, как, например, эмфизема или спонтанный пневмоторакс, а также сопутствовать ему с большей или меньшей частотой, как, например, БА или воспалительные заболевания легких.

## Литература

1. Каганов С.Ю., Розинова Н.Н. Место врожденной и наследственной патологии в пульмонологии детского возраста. В кн.: Вельтишев Ю.Е., Каганов С.Ю. Врожденные и наследственные заболевания легких у детей. М.; 1986. 14–19.
2. Дворецкий Л.И., Агеев А.Т., Аксюк З.Н. Рецидивирующий спонтанный пневмоторакс как проявление синдрома Марфана. Пульмонология 1994; 3: 88–91.
3. Kolekar S, Sandaram P. Bullous lungs: diverse aetiology. Postgrad Med J 2002; 78 (925): 689–692.
4. Foster M.E., Foster D.R. Bronchiectasis and Marfan syndrome. Thorax 1989; 44: 978–979.
5. Cohen M., Steven A. Sahn. Bronchiectasis in Systemic Diseases. Chest 1999; 116: 1063–1074.
6. Яковлев В.М., Нечаева Г.И. Кардио-респираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани (патогенез, клиника, диагностика, лечение). Омск: Омская гос. мед. акад. 1994; 217.
7. Кадурин Т.И. Наследственные коллагенопатии. СПб.: Невский диалект 2000.
8. Oyama K., Adachi T., Kanzaki M. et al. Corrective surgery for pectus excavatum in patients with Marfan syndrome. Kyobu Geka 2002; 55 (8): 623–627.
9. Семячкина А.Н. Клинический полиморфизм наследственных болезней соединительной ткани у детей. Дис. ... докт. мед. наук. М 1995.
10. Викторова И.А. Клинико-биохимическая диагностика дисплазии соединительной ткани: Дисс. ... д-ра мед. наук. Омск; 1993.
11. Потапов В.В. Клинико-функциональная оценка кардиореспираторной системы при некоторых проявлениях наследственной дисплазии соединительной ткани (синдрома Марфана, врожденных деформаций грудной клетки). Дисс. ... канд. мед. наук. Омск; 1994.
12. Tewari S.C., Jayaswal R., Jetley R.K. et al. Pulmonary bullous disease in Marfan syndrome. J. Assoc. Physicians India 1990; 38 (8): 587–589.
13. Rigante D., Segni G., Bush A. Persistent spontaneous pneumothorax in an adolescent with Marfan's syndrome and pulmonary bullous dysplasia. Respiration 2001; 68 (6): 621–624.
14. Dominguez R., Weisgrau R.A., Santamaria M. Pulmonary hyperinflation and emphysema in infants with the Marfan syndrome. Pediatr. Radiol. 1987; 17 (5): 365–369.
15. Wood J.R., Bellamy D., Child A.H., Citron K.M. Pulmonary disease in patients with Marfan syndrome. Thorax 1984; 39: 780–784.
16. Shinonaga M, Yamaguchi A, Yoshiya K. VATS-stepwise resection of a giant bulla in an oxygen-dependent patient. Surg. Laparosc. Endosc. 1999; 9 (1): 70–73.
17. Hall J.R., Pyeritz R.E., Dudgeon D.L., Haller Jr.J.A. Pneumothorax in the Marfan syndrome: prevalence and therapy. Ann. Thorac. Surg. 1984; 37: 500–504.

18. *Нечаев В.И., Хованов А.В., Крылов В.В.* Современный взгляд на проблему спонтанного пневмоторакса. Пробл. туб. 2002; 4: 50–53.
19. *Herman T.E., McAlister W.H.* Cavitory pulmonary lesions in type IV Ehlers-Danlos syndrome. *Pediatr. Radiol.* 1994; 24 (4): 263–265.
20. *Nishida M., Maebeya S., Naitoh Y.* A case of bilateral pneumothorax in the patient with Marfan syndrome. *Kyobu Geka* 1996; 49 (7): 591–594.
21. *Yoshimura N., Asada T., Matsuda H. et al.* A case of Marfan syndrome with recurrent bilateral pneumothorax and anuloaorticectasia. *Kyobu Geka* 1990; 43 (2): 157–159.
22. *Yellin A., Shiner R.J., Lieberman Y.* Familial multiple bilateral pneumothorax associated with Marfan syndrome. *Chest* 1991; 100 (2): 577–578.
23. *Watanabe A., Kawabata Y., Okada O. et al.* Ehlers-Danlos syndrome type IV with few extrathoracic findings: a newly recognized point mutation in the COL3A1 gene. *Eur. Respir. J.* 2002; 19 (1): 195–198.
24. *Ayres J.G., Pope F.M. et al.* Abnormalities of the lungs and thoracic cage in the Ehlers-Danlos syndrome. *Thorax* 1985; 40: 300–305.
25. *Yost B.A., Vogelsang J.P., Lie J.T.* Fatal hemoptysis in Ehlers-Danlos syndrome. Old malady with a new curse. *Chest* 1995; 107 (5): 1465–1467.
26. *Phan T.G., Sakulsaengprapha A., Wilson M., Wing R.* Ruptured internal mammary artery aneurysm presenting as massive spontaneous haemothorax in a patient with Ehlers-Danlos syndrome. *Aust. N. Z. J. Med* 1998; 28 (2): 210–211.
27. *Dowton S.B., Pincott S., Demmer L.* Respiratory complications of Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Clin. Genet.* 1996; 50 (6): 510–514.
28. *Saito H., Iijima K., Dambara T. et al.* An autopsy case of Marfan syndrome with bronchiectasis and multiple bullae. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1992; 30 (7): 1315–1321.
29. *Shivaram U., Shivaram I., Cash M.* Acquired tracheobronchomegaly resulting in severe respiratory failure. *Chest* 1990; 98 (2): 491–492.
30. *Oh A.Y., Kim Y.H., Kim B.K. et al.* Unexpected tracheomalacia in Marfan syndrome during general anesthesia for correction of scoliosis. *Anesth. Analg.* 2002; 95 (2): 331–332.

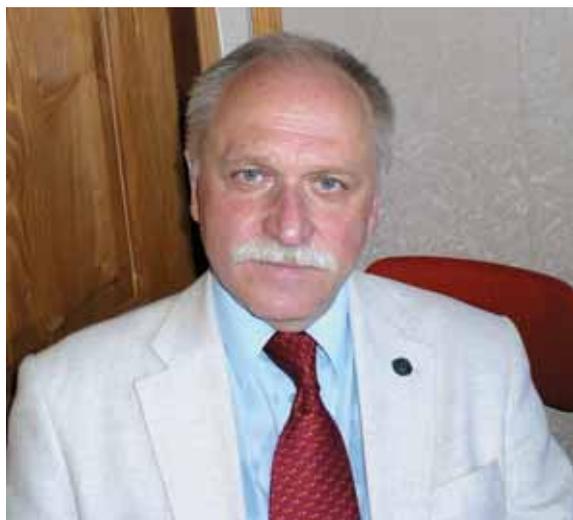
Поступила 29.03.07

© Коллектив авторов, 2007

УДК [617.577-007.61+616.5-007.281]-07:616.24-07

## Зубков Михаил Николаевич К 60-летию со дня рождения

### Zubkov Mikhail N. To the 60th birthday



28 февраля 2007 г. исполнилось 60 лет доктору медицинских наук, профессору, заместителю главного врача по консультативно-диагностическому центру ГКБ № 23 им. Медсантруд Михаилу Николаевичу Зубкову.

Выпускник МОЛГМИ им. Н.И.Пирогова, он был зачислен в аспирантуру при кафедре микробиологии и в 1975 г. защитил кандидатскую диссертацию "Антигенные особенности стабильных длительно культивируемых Л-форм сальмонелл и их ревертантов" под руководством проф. В.С.Левашова. После окончания аспирантуры Михаил Николаевич в течение трех лет работал ассистентом на кафедре, проводя занятия со студентами по всем разделам дисциплины. В 1977 г. он приходит работать в Центральную клиническую больницу Четвертого Главного управления при МЗ СССР (ныне Правительственный медицинский центр РФ) на должность заведующего бактериологическим отделением ЦКДЛ. Высокая профессиональная эрудиция, целеустремленность и проявившиеся организаторские способности не могли быть не замечены, и в 1980 г. на базе бактериологического отделения создается Централизованная лаборатория клинической микробиологии, которую М.Н.Зубков возглавлял до 1993 г. Развитие лаборатории было основано на принципе комплексного подхода к изучению этиологии инфекционного процесса, а активное сотрудничество с главным пульмонологом Четвертого главного управления акад. А.Г.Чучалиным позволило развить новое направление некультуральной экспресс-диагностики бронхолегочных инфекций и

сепсиса. Опыт работы с Л-формами неоднократно помогал М.Н.Зубкову выделять их из крови у септических больных, когда традиционные методы были не эффективны. За заслуги в повышении уровня микробиологической диагностики гнойно-воспалительных заболеваний он был отмечен значком "Отличнику здравоохранения" и памятной медалью "Ветеран Центральной клинической больницы".

В 1989 году М.Н.Зубков защитил докторскую диссертацию "Бактерии родов *Moraxella* и *Acinetobacter* и их роль в патологии человека", в 1994 г. перешел в НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского в лабораторию микробиологии, эпидемиологии и антимикробной химиотерапии на должность ведущего научного сотрудника, а в 1995 г. возглавил лабораторию микробиологии ЦИТО им. Н.Н.Приорова, где проработал 5 лет. В 1997 г. он получил звание профессора. С 1999 г. М.Н.Зубков работает в Городской клинической больнице № 23 им. Медсантруд в должности заместителя главного врача по консультативно-диагностическому центру, является консультантом по антимикробной химиотерапии клинической больницы Управления делами Президента Российской Федерации, читает лекции на сертификационном цикле на кафедре инфектологии ММА им. И.М.Сеченова. Имеет 2 высшие квалификационные категории — врача-бактериолога и врача — клинического фармаколога. Круг его научных интересов переместился в область изучения факторов, способствующих формированию антибиотикорезистентности микроорганизмов, и путей ее преодоления. В течение 8 лет он был вице-президентом Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ).

М.Н.Зубков — член ревизионной комиссии Всероссийского общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов, член редколлегии журналов "Пульмонология" и "Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия", сопредседатель научной секции "Инфекционная патология легких" Российского респираторного общества. Подготовил 6 кандидатов наук, опубликовал 288 научных работ, имеет 2 авторских свидетельства.

*Редколлегия журнала "Пульмонология" и сотрудники ГКБ № 23 им. Медсантруд и ФГУ КБ УДП РФ сердечно поздравляют юбиляра и желают ему счастья, здоровья и дальнейших творческих успехов.*

Н.А.Генне<sup>1</sup>, Н.А.Мокина<sup>2</sup>, Т.М.Битюцкая<sup>3</sup>

## Опыт организации реабилитационных мероприятий у детей с бронхиальной астмой в современном специализированном санатории

1 — Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, г. Москва

2 — кафедра профессиональных болезней и клинической фармакологии СГМУ, г. Самара

3 — Самарский областной детский санаторий "Юность", г. Самара

*N.A. Gheppae, N.A. Mokina, T.M. Bityutskaya*

## Organizational experience of rehabilitation of asthma children in a modern specialized sanatorium

В течение последних десятилетий увеличилось количество негативных явлений в состоянии здоровья детей и подростков. Происходит как абсолютный, так и относительный рост врожденных и наследственных заболеваний, отмечается тенденция к хронизации неинфекционных соматических заболеваний, характеризующихся тяжелым течением и склонностью к вовлечению в патологический процесс нескольких органов и систем. При хронических бронхолегочных заболеваниях, таких как бронхиальная астма (БА), могут возникнуть выраженные нарушения в состоянии здоровья детей, которые приводят к ограничению жизненных и социальных функций, свойственных их возрасту, а в наиболее тяжелых случаях — к социальной недостаточности, что служит основанием для оформления инвалидности. В этой связи важно использовать все те возможности отечественной системы здравоохранения, которые пользуются признанием во всем мире. Важным этапом специализированной медицинской помощи является санаторный этап, позволяющий применить полный комплекс необходимых диагностических и лечебно-реабилитационных мероприятий у детей с БА — от функциональных и лабораторных исследований и коррекции фармакотерапии до немедикаментозных методов лечения. Реабилитационные программы при БА у детей являются сегодня неотъемлемой интеграционной частью эффективного ведения больных с данной патологией и позволяют расширять перспективу научной и практической областей медицины с целью снижения негативных последствий как для ребенка и семьи, так и для общества в целом [1–3].

Сегодня врач-педиатр поликлиники может направить ребенка, страдающего БА, как в профильный санаторий федерального значения, так и в местный специализированный санаторий или пульмонологическое отделение регионального многопрофильного санатория, что имеет преимущества как с точки зрения экономической целесообразности, так и отсут-

ствия периода адаптации к другой климатической зоне. Местные специализированные детские санатории, как правило, расположены в пригородных зеленых зонах и предлагают необходимые виды реабилитационной терапии: бальнеотерапию, физиотерапию, аэрозольные кабинеты, различные водные процедуры, проведение физических упражнений и дыхательной гимнастики, специальные методы лечения (спелеотерапия, гипоксическая тренировка, грязелечение и др.). Современное оснащение детских санаториев позволяет проводить реабилитационные мероприятия, направленные на поддержание длительной ремиссии и полноценное восстановление респираторной функции. Наряду с этим достоинствами санаторного этапа являются возможность последовательного и упорядоченного клиничко-функционального обследования, широкого выбора средств фармакотерапии с наличием продолжительного периода для подбора дозы базисных препаратов и разработки перспективного плана ведения пациента, под наблюдением опытного пульмонолога, что немаловажно в условиях дефицита специализированной помощи ребенку с БА.

Как показывает опыт Самарского областного детского санатория (СОДС) "Юность", проведение данных мероприятий, которые могут осуществляться, например, в рамках работы Центра профилактики и реабилитации для детей с бронхиальной астмой (рис. 1), позволяет облегчить тяжесть течения заболевания и снизить последующую инвалидизацию при БА у детей.

На сегодняшний день важной проблемой остается гиподиагностика БА у детей. Как известно, чем раньше установлен диагноз и назначена корректная базисная терапия, тем лучше краткосрочный и отдаленный прогноз заболевания. Согласно Национальной программе "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика" [1], ранняя диагностика астмы должна быть ориентирована прежде всего на выявление легкой БА. В то же время, по

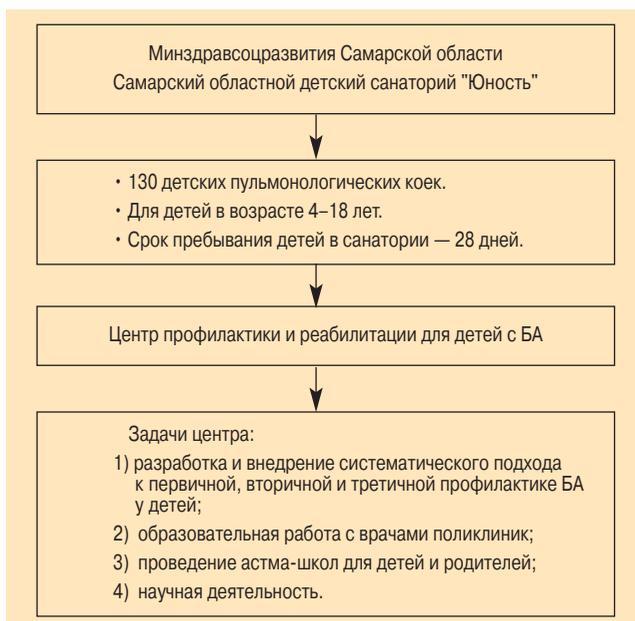


Рис. 1. Организационно-методическая структура Самарского областного детского санатория "Юность"

данным СОДС "Юность", большинство детей с БА, поступающих на лечение в санаторий, имеют диагноз среднетяжелой и тяжелой БА (рис. 2).

Преобладание в диагностике этих форм заболевания, составляющих группу риска по дальнейшей инвалидизации и усилению социального бремени заболевания, подтверждает дальнейшую персистенцию в амбулаторной практике таких диагнозов, как "рецидивирующий трахеобронхит" и "астматический бронхит", при соответствующей неадекватной терапии. В специализированном пульмонологической санатории, где получают лечение как дети с установленным заболеванием, так и относящиеся к группе риска, уточнение и верификация диагноза легкой БА имеет большое практическое значение.

В условиях современного подхода к терапии БА у детей (Национальная программа "Бронхиальная аст-

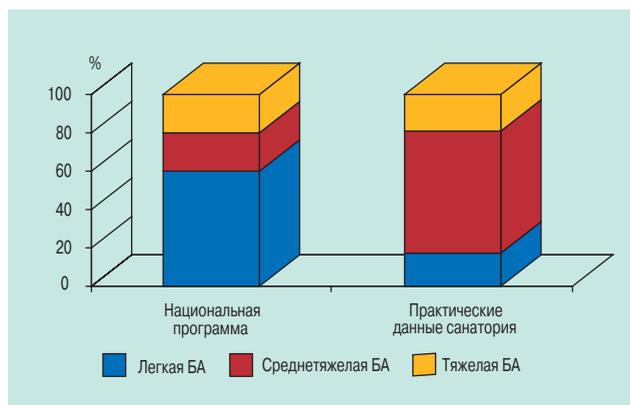


Рис. 2. Сопоставление данных Национальной программы и практических данных санатория по распределению детей с БА по степеням тяжести

ма у детей. Стратегия лечения и профилактика") [1], отработка программ базисной терапии на санаторном этапе является необходимой основой реабилитационных мероприятий, а поддержка длительной эффективности программы реабилитации должна проводиться в тесном взаимодействии с амбулаторным звеном (рис. 3).

В рамках работы Центра профилактики и реабилитации для детей с бронхиальной астмой в СОДС "Юность" была разработана и внедрена программа по оптимизации ведения детей с БА, поступающих на санаторное лечение, направленная:

- на повышение эффективности образовательных программ для детей и родителей;
- разработку оптимального клинико-функционального контроля эффективности терапии БА в санатории и после выписки из санатория.
- реализацию эффективных программ базисной терапии при БА у детей на санаторном этапе и после выписки — на поликлиническом;
- создание и контроль плана ведения после завершения программы реабилитации;

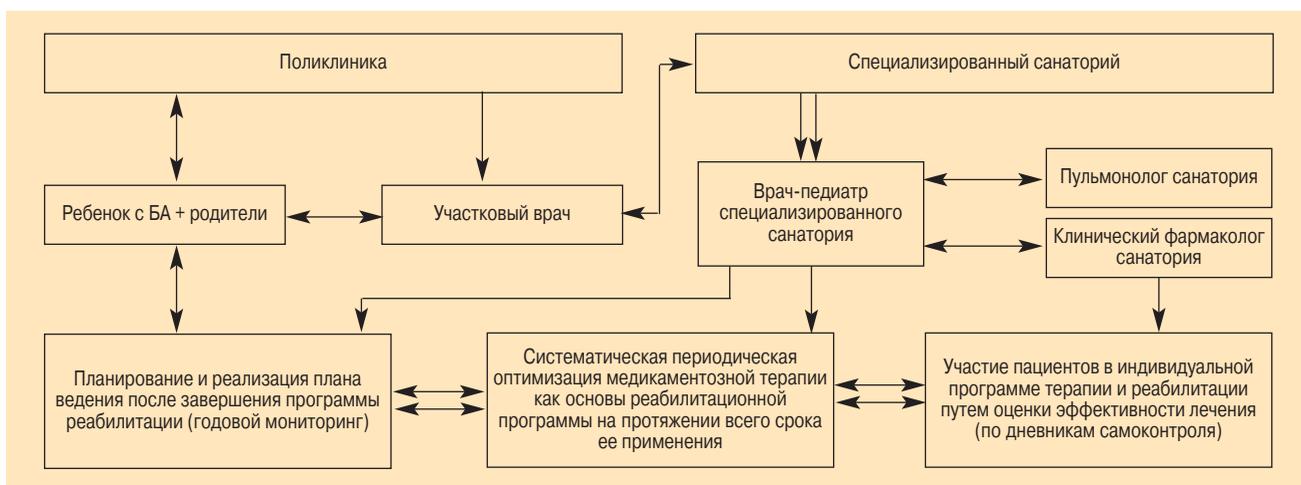


Рис. 3. Программа поддержки длительной эффективности программы реабилитации

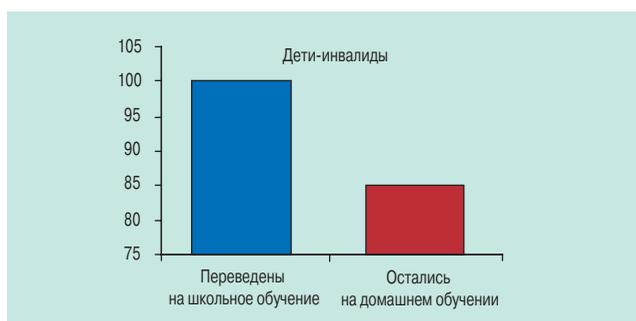


Рис. 4. Внедрение результатов программы оптимизации фармакотерапии в практику санатория ( $n = 180$ )

- формирование модели комплексной программы реабилитации с использованием адекватной медикаментозной и немедикаментозной терапии.

Для повышения эффективности образовательных программ для детей и родителей в санатории проводится астма-школа для родителей [4, 5]. Кроме того, дополнительно внедрен принцип непрерывного астма-образования: вводная образовательная беседа врача, индивидуальные и групповые занятия для детей с привлечением психолога и среднего медперсонала, заключительная образовательная беседа врача с разработкой подробного перспективного плана ведения ребенка.

Функциональный мониторинг проводится как в период пребывания ребенка в санатории (динамическая пикфлоуметрия, спирометрия), так и после выписки (динамическая пикфлоуметрия с ведением дневника пациента) в рамках долгосрочного плана ведения больного. В условиях современного пульмонологического санатория эффективным

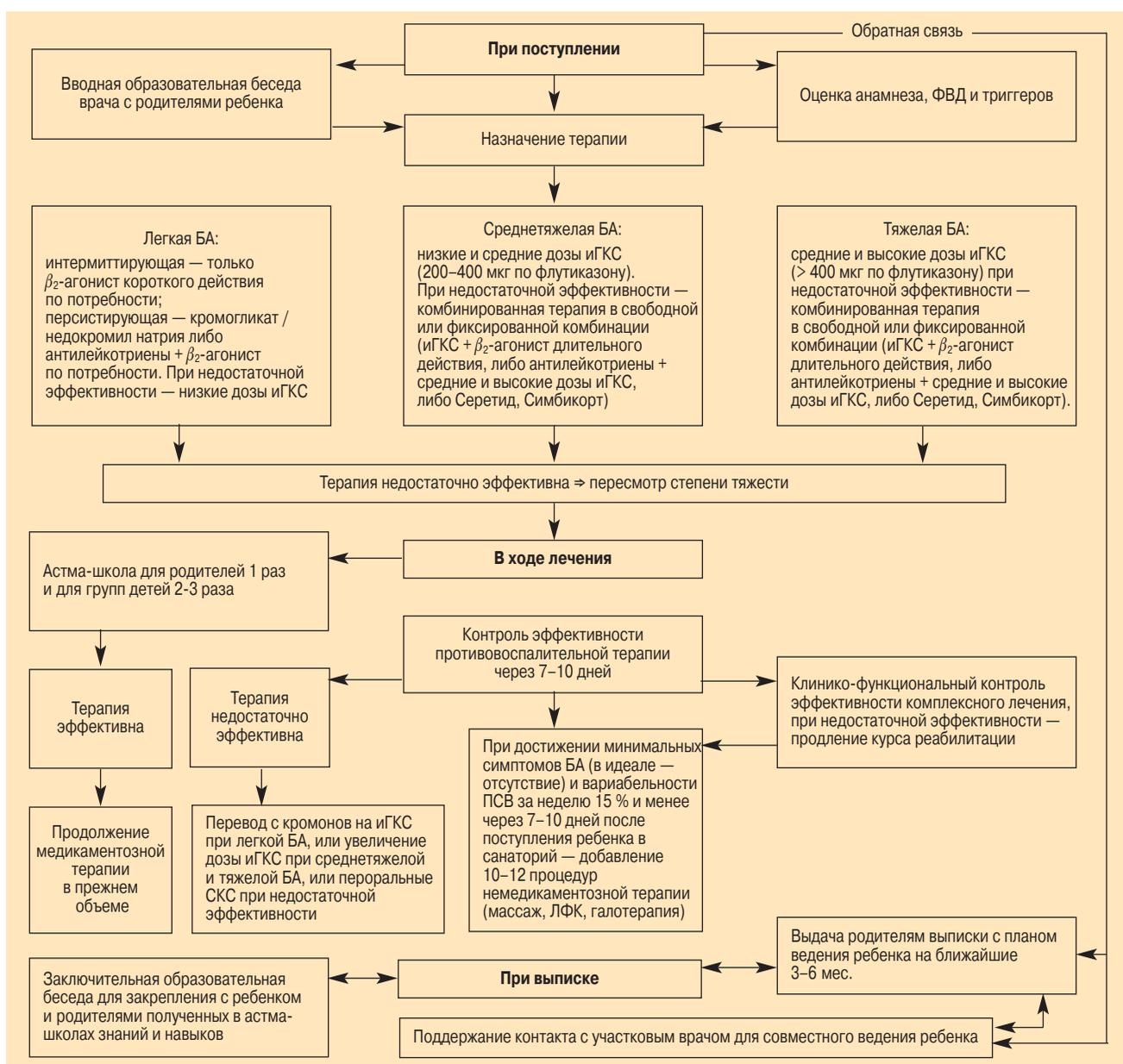


Рис. 5. Алгоритм комплексной программы реабилитации при БА у детей

является применение более глубоких методов исследования ФВД, таких как бодиплетизмография, а также новых методов, например акустического компьютерного анализа дыхательных звуков (бронхофонографии), основанного на регистрации (сканировании) респираторного цикла, в частности с помощью отечественной компьютерной программы "Паттерн".

В рамках стратегии Национальной программы в СОДС "Юность" разработаны и внедрены оптимизационные схемы фармакотерапии при всех степенях тяжести БА. Так, при легкой персистирующей БА реалистичной альтернативой низким дозам ИГКС показали себя антилейкотриены, что проявилось как в улучшении функциональных показателей, так и в достоверном снижении частоты дневных и ночных симптомов БА наряду с сокращением частоты применения препарата неотложной помощи. При среднетяжелой и тяжелой БА удалось в 4 раза сократить число детей-инвалидов, получавших высокие дозы ИГКС, за счет перехода в процессе мониторинга на комбинированные препараты, содержащие будесонид / формотерол и сальметерол / флутиказона пропионат. При этом дополнительным показателем эффективности терапии у детей-инвалидов с тяжелой БА, наблюдаемых в течение 2-годового мониторинга (2004–2006 гг.) явилась возможность для части детей сменить домашнее обучение на школьное, что значительно повысило степень их социализации и, как следствие, качество жизни (рис. 4).

Необходимо отметить, что преимуществом санатория является возможность как коррекции базисной терапии под контролем пульмонолога и в рамках реализации мероприятий медицинской реабилитации, так и уместного применения немедикаментозных методов лечения, среди которых: ингаляционная (небулайзерная) терапия, спелеотерапия, кинезиотерапия, физиотерапия и др. [6–8]. Кинезиотерапия, в частности, является одним из популярных немедикаментозных методов лечения при бронхолегочной патологии и включает массаж, лечебную физкультуру с применением активных, пассивных упражнений, упражнений на расслабление и координацию, силовой тренировки с гимнастическими мячами, упражнений на батуте, что способствует повышению общей эффективности комплексного лечения. Также важными факторами здесь является правильная организация режима дня и досуга детей и рациональная психолого-педагогическая коррекция.

В СОДС "Юность" разработан и внедрен алгоритм комплексной программы терапии и реабилитации детей с БА, применение которого позволяет улучшить результаты реабилитации детей с БА и краткосрочный и отдаленный прогноз заболевания, в рамках мероприятий вторичной и третичной профилактики (рис. 5).

## Заключение

- Специализированный пульмонологический санаторий приобретает сегодня новую важную роль в осуществлении программ реабилитации и профилактики детей с БА.
- В условиях специализированного санатория на основе Национальной программы может быть эффективно реализована модель оказания лечебно-профилактической помощи детям с БА с учетом клинических и социально-экономических аспектов проблемы.
- В условиях интеграции санаторного этапа и амбулаторного звена возможно наиболее эффективное достижение оптимальных показателей лечения и профилактики БА у детей.
- Реабилитация детей с БА в специализированном пульмонологическом санатории представляет собой комплексный процесс, направленный на восстановление здоровья ребенка и обеспечение его активной и полноценной жизни в условиях современного общества.

## Литература

1. *Генне Н.А., Мизерницкий Ю.Л., Ревякина В.А., Намазова Л.С.* (науч. ред.) Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика. 2-е изд. М.: 2006.
2. *Разумов А., Пономаренко В., Пискунов В.* Здоровье здорового человека (основы восстановительной медицины) / Под ред. В.С.Шинкаренко. М.: Медицина; 1996.
3. *Лильин Т.Е.* (ред.). Современные технологии реабилитации в педиатрии. М.: Изд-во "ЛЮ Московия"; 2003. т. 1–3.
4. *Генне Н.А., Ревякина В. А.* Аллергия у детей. Основы лечения и профилактики. Образовательная программа. М.: 2002.
5. *Boulet L.* How to make asthma education happen. West Indian. Med. J. 2003; 52 (suppl. 7):10–3.
6. *Верихова Л.А.* Спелеотерапия в России (теория и практика лечения хронических заболеваний респираторного тракта в подземной сальвинитовой спелеолечебнице и наземных сальвинитовых спелеоклиматических камерах). Пермь; 2000.
7. *Hondras M.A., Linde K., Jones A.P.* Manual therapy for asthma (Cochrane review). Cochrane library. Oxford; 2002; iss. 3.
8. *Orhan F., Sekerel B.E., Kocabas C.N. et al.* Complementary and alternative medicine in children with asthma. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2003; 90 (6): 611–615.
9. *Авдеев С.Н.* Комбинированные ингаляционные препараты — новый подход к лечению бронхиальной астмы. Рус. мед. журн. 2001; 9 (21): 15.
10. *Geppе N.A., Mokina N.A.* The experience of study of comparative efficiency of seretide, fluticasone and beclametasone at children. In: Abstracts of 14-th ERS annual congress. Glasgow; 2004. 165s, 1067.

Поступила 17.04.07  
© Коллектив авторов, 2007  
УДК 616.248-053.2-036.8



В г. Сан-Франциско состоялся конгресс Американского торакального общества (ATS), научная программа которого, несомненно, связана и с деятельностью Европейского респираторного общества (ERS). Здесь были определены приоритеты в развитии респираторной медицины. В первую очередь, это исследование инфекционных заболеваний дыхательных путей, к которым относятся пневмонии, вызываемые возбудителями, имеющими множественную лекарственную устойчивость. Сходная эпидемиологическая ситуация уже складывалась в отношении туберкулеза еще в начале 1990-х гг., и теперь те же проблемы коснулись больных, переносящих острую пневмонию. Кроме того, частые обострения при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), инвалидизирующие и приводящие к быстрому ее прогрессированию, также связаны с тем, что формируются возбудители с множественной лекарственной устойчивостью. Вопрос респираторной инфекции каждый год приобретает новые оттенки и обязательно поднимается на конгрессах ATS и ERS.

Значительные усилия пульмонологов сегодня сосредоточены на ХОБЛ, которая выходит уже на одно из первых мест в группе хронических заболеваний человека. Драматизм ситуации заключается

в том, что по научным прогнозам данная патология к 2020 г. может оказаться на 3-4 месте по количеству смертей среди пациентов, в то время как число других социально-значимых заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, СПИД, туберкулез, будет сокращаться. Однако в данной области имеются и новые исследовательские достижения. В частности, у пациентов появляются определенные перспективы, связанные с ранней диагностикой и ранним началом медикаментозной интервенции. Достигнуты успехи и в борьбе с табакокурением — следует отметить, что они в значительной степени коснулись и России.

Остаются тяжелые группы больных инвалидизирующего течения ХОБЛ на фоне хронической дыхательной недостаточности, у которых лекарственная терапия приносит малый успех, однако благодаря немедикаментозным методам лечения в их ведении наметился некоторый прогресс. Так, после имплантации фистолы, соединяющей бедренную артерию и вену, в правый отдел сердца возвращается кровь, обогащенная кислородом. Приходя в малый круг кровообращения, она снимает некоторые вазоконстрикторные рефлексы, связанные с гипоксическими состояниями.

Немедикаментозные методы лечения активно внедряются в процесс лечения и других заболеваний. В бронхоскопии посредством термопластики достигается локальное повышение температуры в дыхательных трубках, что оказывается достаточно эффективным в лечении так называемых тяжелых злокачественных форм бронхиальной астмы. Наконец, большое внимание уделяется борьбе с синдромом гиперинфляции у пациентов как с тяжелой астмой, так и с ХОБЛ. Данная методика, которая может стать альтернативой редукции легочной ткани, заключается в формировании феномена гиповентиляции с целью влияния на развитие гиперинфляции.

# Пульмикорт®



## Суспензия®



### Единственный глюкокортикостероид для небулайзерной терапии<sup>1</sup>

#### Показания к применению:

Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь лёгких, как поддерживающее противовоспалительное лечение глюкокортикостероидами для взрослых и детей, начиная с 6 месячного возраста

#### Режимы дозирования:

	Дети (от 6 мес)	Взрослые
рекомендованные начальные дозы	0,25-0,5 мг/сутки	1-2 мг/сутки
поддерживающая терапия	0,25-2 мг/сутки	0,5-4 мг/сутки

**Примеры применения:** 1 или 2 раза в сутки.

Рекомендуемые дозы не зависят от массы тела!

При достижении стабильного контроля необходимо понизить дозу до наименьшей эффективной.

#### Дозы Пульмикорта суспензии для небулизации:

Доза в мг	Объём суспензии Пульмикорта для небулизации	
	0,25 мг/мл	0,5 мг/мл
0,25	1 мл*	-
0,50	2 мл	-
0,75	3 мл	-
1,00	-	2 мл
1,50	-	3 мл
2,00	-	4 мл

\*Необходимо добавить 0,9% NaCl до объёма 2 мл

#### Преимущества Вашего выбора:

- Пульмикорт суспензия применяется для ингаляций с использованием соответствующего небулайзера, оснащённого мундштуком и специальной маской. Небулайзер соединяется с компрессором для создания необходимого воздушного потока (5-8 л/мин), объём заполнения небулайзера должен составлять 2-4 мл.
- Для применения Пульмикорта суспензии не подходят ультразвуковые небулайзеры!
- Пульмикорт суспензию можно смешивать с 0,9% раствором натрия хлорида или с растворами тербуталина, сальбутамола, натрия кромогликата и ипратропия бромидом.
- После ингаляции следует прополоскать рот водой.
- Если Вы пользуетесь маской, убедитесь, что при ингаляции маска плотно прилегает к лицу. После ингаляции промойте кожу лица водой.

1. Зарегистрированный в России с 1999 года, Рег. Св-во П. № 019829/01-2002.

Для получения дополнительной информации о препарате  
обращайтесь в представительство компании:

AstraZeneca

АстраЗенека ЮК Лимитед

119991, Россия, г. Москва, ул. Вавилова, дом 24, строение 1,

тел. +7-495-799-5699, факс. +7-495-799-5698