

Министерство Здравоохранения Российской Федерации

Уральская государственная медицинская академия

Брезгина Светлана Васильевна

**Бронхообструктивные заболевания у детей в условиях
хронической техногенной нагрузки
(14. 00.09)**

**Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Научные консультанты:

**Доктор медицинских наук
заслуженный деятель науки РФ
профессор О.А.Синявская
Доктор медицинских наук
Л.И. Привалова**

**Екатеринбург
2000**

ОГЛАВЛЕНИЕ

	стр.
ВВЕДЕНИЕ	3-13
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА БРОНХООБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ.	14-42
ГЛАВА 2. ОБЪЕМ ИССЛЕДОВАНИЯ. КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ И ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ФОРМЫ РЕШЕНИЯ ВОПРОСОВ В БОРЬБЕ С АСТМОЙ У ДЕТЕЙ В НИЖНЕМ ТАГИЛЕ.	43-59
<i>Приложения:</i>	
1. Анамнестическая анкета	54-55
2. Клиника	56-57
3. Коды заболеваний (АРЦ г.Н-Тагил)	58-59
ГЛАВА 3. ВЛИЯНИЕ ИНТЕНСИВНОГО ТЕХНОГЕННОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ НИЖНЕГО ТАГИЛА.	60-83
3.1. Характеристика частоты и структуры обструктивных заболеваний органов дыхания за период с 1972 по -1997.	60-75
3.2. Основные эколого- медицинские характеристики Нижнего Тагила.	76-83
ГЛАВА 4. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.	84-114
4.1 Распространенность РОБ, БА и атопии по данным анкетного опроса.	84-91
4.2 Анализ зависимости респираторной симптоматики у детей младшего школьного возраста от ежедневных изменений загрязненности атмосферного воздуха в Нижнем Тагиле.	91-114
4.3 Клинический анализ результатов пилотного исследования.	105-114
<i>Приложение – анкета</i>	114
ГЛАВА 5. КОМПЛЕКСНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАБЛЮДАЕМЫХ ДЕТЕЙ С АСТМОЙ	115-151
5.1 Общая характеристика детей и патологии в их семьях.	115-118
5.2 Ретроспективный анализ заболеваемости наблюдаемых детей	118-126
5.3 Динамика симптомов заболевания в стационаре и характеристика их на доклиническом этапе	126-130
5.4 Сопутствующая патология у наблюдаемых детей с БА.	130-134
5.5 Данные лабораторного исследования	134-151
- Вирусологическое исследование	134
- Биохимическое исследование	135
- Иммунологическое исследование	137
ГЛАВА 6. ПРИНЦИПЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С БРОНХООБСТРУКТИВНЫМ СИНДРОМОМ И АСТМОЙ	152-181
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	182-208
ВЫВОДЫ	209-214
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	212-214
БИБЛИОГРАФИЯ	215-242
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	243-244
АКТЫ ВНЕДРЕНИЯ	245-248

ВВЕДЕНИЕ.

Актуальность проблемы.

Способность аэрополлютантов вызывать бронхоконстрикцию, транзиторное повышение гиперреактивности бронхов (ГРБ) и влиять на аллергический ответ у чувствительных индивидуумов создает условия для формирования респираторных заболеваний у детей, протекающих с бронхообструктивным синдромом (БОС), и атопии. Выявление частоты и структуры данных заболеваний у детей, с ранней диагностикой среди них БА, является актуальной проблемой в условиях длительного экологического неблагополучия.

Международные программные документы: заключение международной педиатрической группы консенсуса по астме (1989, 1991), отчет о международном соглашении по диагностике и лечению бронхиальной астмы (МК, 1992,), совместный доклад Национального института сердца, легких и крови и ВОЗ “Бронхиальная астма. Глобальная стратегия” (GINA, 1995) послужили стимулом к разработке в разных странах собственных национальных и локальных программ, а также к проведению широкомасштабных эпидемиологических исследований.

Эти материалы расширили понятие о БА, в том числе и у детей, подвели черту под рядом ошибочных представлений в учении о ней, особенно длительно удерживающихся в отечественной литературе [131, 22, 39] и позволили сравнить распространенность БА в разных странах.

Изучаются распространенность симптомов, диагнозов и атопии, которые широко варьируют в разных странах. По эпидемиологическим данным, БА болеют от 10 до 15% детского населения земного шара [159, 184, 200]. При этом большинство авторов отмечают рост данного заболевания за последние 2-3 десятилетия как во всем мире, так и у нас в стране [54, 140, 160, 257, 263, 281, 256, 58,62, 76, 57, 39,126, 92].

Но истинные причины реального увеличения распространенности БА у детей остаются неясными. В настоящее время находит признание

возрастающая роль генетической предрасположенности к астме и атопии [131, 183, 142, 220]. Авторы указывают, что генетические факторы и факторы окружающей среды взаимодействуют в комплексе сложным образом вызывая чувствительность к болезни и ее проявлениям.

Одни исследователи склонны считать БА экологически зависимым заболеванием, относя ее к чувствительным маркерам загрязнения атмосферного воздуха [2, 78, 144, 175, 213]. Другие считают вопрос о связи увеличения распространенности БА с загрязнениями атмосферы дискуссионным [44, 242, 262, 222].

Многие отечественные ученые указывают, что доминирующее значение в экологической патологии детского возраста имеют нарушения медленно развивающихся систем: нервной, эндокринной, иммунной, репродуктивной с задержкой развития последних и, как следствие этого, возникающими нарушениями функционирования других органов [122, 49, 3, 14, 34, 32, 18, 21, 30, 107]. При этом возможно накопление “генетического груза популяции”, которое в постнатальном периоде включает и полигенные (мультифакториальные) заболевания, проявляющиеся у 20% населения [33], к каковым относится и БА.

Являясь индукторами аллергических и псевдоаллергических реакций, химические вещества могут способствовать проявлению их и в виде БА [250, 93, 118, 82]. Между тем, наличие неиммунных форм БА является также предметом научных дискуссий в настоящее время и требует уточнения [80, 63]

В классификации БА у детей (1995) подчеркивается, что нозологическую основу БА составляет аллергическое воспаление дыхательных путей и ГРБ. По мнению большинства исследователей , провоцирующее действие неспецифических факторов в развитии астмы у детей является вторичным, чему предшествует сенсibilизация организма и развитие аллергического воспаления бронхов [185].

В настоящее время далека от завершения и дискуссия о дифференцировании ранней астмы у детей и симптома бронхиальной обструкции на фоне респираторной инфекции [41]

Гетерогенность генеза БОС в раннем возрасте, наличие альтернативных заболеваний, протекающих с бронхиальной обструкцией, еще более осложняет диагностику БА в крупном промышленном центре, приводит к частому неоправданному назначению антибиотиков, подавляющему бактериальную флору кишечника, играющую важнейшую роль в формировании нормального иммунного ответа и его развития в раннем детском возрасте [221].

В отечественной и зарубежной литературе мы не встретили работ, посвященных длительному наблюдению распространенности БОЗ с выделением из них БА, особенностям клинического течения и лечения с учетом многофакторного анализа, включая влияние антропогенной химической нагрузки на несколько поколений в семье. Исследование в данном направлении необходимо для уточнения и дополнения представлений о факторах риска, влияющих на формирование БА у детей в условиях хронической индустриальной нагрузки и причинах роста ее. Создание комплекса диагностических и лечебно-профилактических мероприятий, направленных на оптимизацию условий развития детей является приоритетным на современном этапе.

Все отмеченное выше определило цель и задачи исследования.

Цель работы:

Определить особенности формирования и клинических проявлений бронхообструктивных заболеваний у детей с выявлением причин их вызывающих, с разработкой методологических подходов раннего выявления бронхиальной астмы, направлений комплексного лечения и профилактики ее в условиях хронической техногенной нагрузки.

Задачи исследования:

1. Проследить динамику частоты и структуры обструктивных заболеваний органов дыхания у детей (ООБ, ЛТ, РОБ, АБ, БА) за 25 лет по обращаемости в поликлиники и специализированный стационар на фоне изменяющейся экологической обстановки в городе Нижнем Тагиле.

2. Определить распространенность симптомов астмы и атопии у детей с раннего возраста и до 14 лет на основе сплошного анкетирования.

3. Изучить влияние краткосрочных ежедневных изменений уровней загрязнения атмосферного воздуха в Нижнем Тагиле на респираторную систему детей.

4. Проанализировать медико-экологическую ситуацию в городе с целью выявления последствий хронической техногенной нагрузки на здоровье населения.

5. Выявить факторы риска, приводящие к развитию БА и ее обострениям, сопоставив с особенностями клинического течения заболевания, причинами тяжести и эволюцией диагнозов у наблюдаемых детей.

6. Разработать комплекс организационно- методических подходов для раннего выявления БА в условия промышленного города.

7. Обосновать терапевтическую тактику и профилактические мероприятия при БА с учетом ранжирования эндогенных и экзогенных факторов у наблюдаемых детей в условиях длительного экологического неблагополучия.

Научная новизна

Впервые прослежена многолетняя динамика (в течение 25 лет) частоты, структуры и характера клинического течения обструктивных заболеваний органов дыхания у детей (ООБ, ЛТ, РОБ, БА) по обращаемости в поликлиники и в специализированное отделение на фоне изменявшегося уровня загрязнения атмосферы промышленными газами. Выявлена прямая зависимость заболеваемости острым и рецидивирующим бронхитом и

ларинготрахеитом от уровней загрязнения атмосферы раздражающими газами. За время наблюдения снижение частоты острого БОС было незначительным (с 25 до 22 на 1000). Но на фоне снижения бронхитов и ОРЗ стала чаще диагностироваться БА, что в определенной степени связано с улучшением диагностики.

Проведено изучение распространенности БОС, БА и кожных проявлений атопии у детей с помощью опросников в динамике (1989 и 1997г). Выявлено нарастание аллергизации детей с ранними проявлениями аллегодерматозов за эти годы (в 2.5раза). увеличение распространенности БОС в 7.6 раз и гиподиагностика их в поликлиниках.

Впервые в России проведено специальное проспективное эколого-эпидемиологическое исследование по типу панельного с круглосуточным мониторингом нескольких загрязнителей атмосферы, симптомов раздражения дыхательных путей (ДП) и максимальной скорости выдоха (МСВ) в течение 60 дней. Выявлена положительная корреляционная зависимость воздействий краткосрочных изменений уровней загрязнения атмосферного воздуха в Нижнем Тагиле на респираторную систему у детей младшего и среднего школьного возраста даже низких концентраций изучаемых загрязнителей (не превышающих ПДК_{сс}).

Доказана эффективность методики мониторинга симптомов и МСВ для диагностики БА, определения тяжести течения ее и выявления ГРБ. Впервые установлена астма у 35 из 83 участников. Выявлен высокий уровень распространенности ГРБ у детей в районе исследования, составивший 87% -у детей, имевших БОС в предшествующие исследованию 24 месяца.

Впервые нами разработаны и апробированы клиничко-анамнестические анкеты, позволяющие выявлять и оценивать минимальные симптомы клинически выраженной ГРБ и эквиваленты БА у детей с атопической конституцией в младенческом и раннем возрасте, необходимых для своевременной диагностики и эволюции ее, возможных факторов риска,

триггеров и создания базы данных. Определен уровень, причины и отдаленные последствия гиподиагностики БА.

Ретроспективный, генеалогический (в 3 поколениях) и клинико-лабораторный анализ 388 детей с БА в специализированном отделении и в динамике, позволил выявить накопление в семьях основных факторов риска развития БА, формирующих гиперреактивный статус у родившихся детей. Выявленная гиперчувствительность к воздействию сочетанных специфических и неспецифических триггеров, способствовала обострению как респираторных так и кожных симптомов атопии в условиях многокомпонентной хронической химической нагрузки. Это обусловило истинный рост и особенности клинического течения БА в регионе. Клинически выраженные симптомы ГРБ на различные неспецифические раздражители отмечены у 60.7% больных в период ремиссии, а у 22% больных они обусловили дебют БА, который в 50% случаев отмечался в раннем возрасте.

В работе представлен опыт внедрения рекомендаций Международного Консенсуса 1992г и Национальной программы по Диагностике и Лечению Бронхиальной Астмы (1996г) в практику детского здравоохранения Нижнего Тагила в период с 1994 по 1998г. Между тем, первая Национальная программа в России "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика" была опубликована значительно позднее, в 1997г.

Обоснованы принципы раннего комплексного дифференцированного лечения и профилактики БА у детей с учетом выявленных клинико-этиопатогенетических особенностей, дополняющих рекомендации МК и Национальных программ с введением терапии, коррегирующей механизмы развития неиммунных реакций и иммунологической недостаточности. Это в конечном итоге привело к раннему выявлению легких форм и снижению числа детей с тяжелыми и среднетяжелыми формами БА.

Практическая значимость

В течение 25 лет практическая деятельность педиатров -пульмонологов осуществлялась на основе постоянного внедрения новых методологий (бронхологических, аллергологических, иммунологических, функциональных), дополняющих представления о патогенезе, диагностике и лечению БОЗ в созданном аллерго-респираторном отделении. Это позволяло не только оказывать более квалифицированную помощь больным детям Нижнего Тагила и других городов Свердловской области, но и вести долгосрочные научные наблюдения, представленные в данной работе.

Целенаправленное многолетнее повышение уровня образования медицинских работников по актуальным для региона экопатологическим проблемам БОЗ и аллергии и просвещение населения города в этом направлении, с использованием всех местных средств массовой информации (что особенно важно в условиях дефицита участковых врачей в городе), способствовало выработке у медицинских работников повышенной настороженности к данной патологии, отработке единой тактики в трактовке симптомов заболевания, своевременной обращаемости родителей непосредственно в АРЦ.

Наряду с улучшением ранней диагностики и своевременного лечения указанных заболеваний у детей, это обеспечило активное участие родителей в проведении эпидемиологических исследований и принятие управленческих решений органами власти. Материалы наших наблюдений были использованы при решении вопроса об отнесении данной территории к зоне "Чрезвычайной Экологической Ситуации" (1993г.) с принятием Федеральной целевой программы по оздоровлению окружающей Среды и населения города до 2000 г. (1995г.). Созданный Финансово-Инвестиционный фонд при администрации города в рамках этой программы помогал решать организационные и инвестиционные вопросы для детей с БА и АД по разработанной нами антиастматической программе. Институтом Устойчивых Сообществ и Агенством Охраны Окружающей Среды(США) были выделены

2 Гранта по нашим проектам “Ребенок и астма в условиях чрезвычайной экологической ситуации” (№ 5801-130/ 02, 1996- 1997) и “Возьмем астму под контроль”, (№ 029-43/2, 1998-1999), обоснованных результатами данных исследований и позволивших распространять их на новые слои детского населения. Эти гранты способствовали обеспечению детей города современными антиастматическими препаратами, спейсерами, ингаляторами и пикфлоуметрами.

Наш опыт методологии диагностики, лечения и организации борьбы с астмой может быть использован во всех промышленных городах с экологическим неблагополучием.

Внедрение результатов работы

Разработанные нами клиничко-анамнестические карты, методы диагностики, поэтапное дифференцированное лечение и профилактика, организационно-образовательные формы по борьбе с БОЗ и БА внедряются в детские медицинские учреждения области, специализированные детские дошкольные учреждения, используются в образовательном процессе врачей, студентов УГМА.

Опыт деятельности АРЦ и изучения распространенности БОС с выявлением из них БА у детей используется в реализации программы медико-профилактических и реабилитационных мероприятий для населения г. Первоуральска, подверженного воздействию вредных выбросов СУМЗа., 1999г.

Опыт реализации локальной антиастматической программы с помощью проектов, при финансовой поддержке ISC-USAID грантами, пользуется спросом на тиражирование в РФ (Кабардино-Балкария, Бурятия, Артемовск).

Методология проведенного нами эпидемиологического исследования по выявлению связи между загрязнениями и симптомами раздражения дыхательных путей, может быть рекомендована для внедрения в практику здравоохранения также и с целью диагностики БА.

Материалы диссертации использовались при составлении (совместного с Областным центром санэпиднадзора) информационного письма № 16/2 -67 (12.03.99, Екатеринбург) и информационно-методического письма “Бронхиальная астма у детей в промышленном городе” № 181 (4.08.99. Н.Тагил)

Апробация работы

Материалы диссертации докладывались на Международной конференции “ За здоровье детей и экологическую безопасность Уральского региона”(Екатеринбург. 1993), областных клинических конференциях Екатеринбург (1995, 1996, 1997, 1998), Североуральск (1996). Первоуральск, (1998), на рабочем совещании по обучению больных бронхиальной астмой в рамках Международной конференции” Стратегия лечения и профилактика бронхиальной астмы, Москва, (1996), на международных конференциях “Экологические проблемы промышленных зон Урала” (Магнитогорск, 1997), на 10 и 11 конференциях Международного общества экологической эпидемиологии совместно с Международным обществом анализа экспозиции (Бостон, США, 1998г, Афины, Греция, 1999г.), на региональной международной выставке- семинаре “Уралэкология”, (Екатеринбург 1998,1999 гг.), на 5-м Всемир. Конгрессе ВФАК ЮНЕСКО “На стыке континентов, на рубеже тысячелетий” Екатеринбург, 1999г., на Международном семинаре по экологической эпидемиологии и принятию решений в Российской Федерации: современный опыт и дальнейшие действия (Афины, Греция, 1999г), на семинаре грантополучателей проекта РОЛЛ, проводимом Институтом Устойчивых Сообществ (США) 2-3.11.1999 г в. Полевском и 14-15.12.99 в г. Новокузнецке, на проблемной комиссии по педиатрии УГМА (1999)

Публикации. По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, 1-методические рекомендации и 2 информационно -методических письма

Основные положения, выносимые на защиту

1. Развитие респираторной патологии бронхо-обструктивного типа у детей, проживающих в зоне интенсивного техногенного загрязнения комплексом взвешенных частиц сложного химического состава и раздражающих (пульмонотоксичных) газов, тесно связано с хроническим воздействием этого комплекса, а её обострения – с периодическими или даже кратковременными подъёмами действующих концентраций загрязнителей атмосферы.
2. Хроническое комплексное воздействие промышленных химических веществ в крупном центре черной металлургии способствовало формированию особой группы детей с гиперчувствительностью к воздействию специфических и неспецифических факторов, клиническим проявлением которой являются аллергические и псевдоаллергические реакции с раннего возраста, в том числе и БА, протекающие на фоне полисиндромных патологических нарушений, поступательно накапливающихся во втором-третьем поколении и усугубляющихся в связи с ухудшением социально-экономической обстановки.
3. Характерной клинической особенностью БА у наблюдаемых детей явилось ее раннее проявление в виде повторяющихся кратковременных симптомов, отмечаемых в половине случаев уже в первые три года жизни, развитие их на фоне частых обострений атопического дерматита (у 91%) и рецидивирующей носоглоточной и бронхитической инфекции у половины детей, особенно в раннем возрасте, отягчающей течение болезни. Провоцирующими факторами дебюта БА являлись : у 42% больных - определенные аллергены, у 35 % - ОРВИ и у 22% - различные неспецифические факторы. В последующем нарастала роль аллергенов с поливалентной сенсibilизацией (у 83%).
4. На территории с длительным экологическим неблагополучием у 67.7% больных атопической БА выявлено преобладание неспецифических триггеров в развитии симптомов (сочетание иммунных и неиммунных

механизмов); “чисто” аллергениндуцированные варианты отмечены нами в 30% случаев, а неиммунные- у 2.3%. Эффективность антиастматического лечения (согласно консенсуса) и профилактика обострений повышается при раннем выявлении минимальных симптомов БА (пароксизмы кашля и/или “свистящего” дыхания на физнагрузку и ночью) и включении в комплекс терапевтических средств, подавляющих развитие неиммунных механизмов атопии и ГРБ и иммунномодуляторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА БРОНХООБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ.

Определение круга заболеваний, протекающих с бронхообструктивным синдромом (БОС) у детей и критериев их диагностики является чрезвычайно необходимым и трудным в практическом здравоохранении.

Согласно принятой в 1995 г. классификации, бронхитом называется воспалительное заболевание бронхов различной этиологии (инфекционной, аллергической, физико-химической). Критериями диагностики бронхита являются кашель, сухие и разнокалиберные влажные хрипы, рентгенологически - отсутствие очаговых и инфильтративных изменений в легочной ткани.

Еще в 1975г специальный комитет, созданный ВОЗ и Европейским обществом клинической физиологии дыхания, определил обструкцию дыхательных путей как “сужение или окклюзию дыхательных путей, она может быть результатом скопления материала в просвете, утолщения стенки, сокращения бронхиальных мышц. уменьшения сил ретракции легкого. разрушения дыхательных путей без соответствующей потери альвеолярной ткани и (или) компрессии дыхательных путей” [96].

Признаком обструкции дыхательных путей является своеобразное, достаточно характерное изменение дыхания в виде “свистящего выдоха”. Свистящее дыхание появляется при возрастании скорости воздушного потока вследствие сужения просвета дыхательной трубки и появления турбулентности.

Физиологическое объяснение этому феномену состоит в том, что

обструкция мелких дыхательных путей ведет к производству форсированного выдоха с положительным внутригрудным (внутриплевральным) давлением. Хотя обструкция мелких бронхов является наиболее частой причиной генерируемого в крупных бронхах свистящего дыхания, обструкция в крупных бронхах и трахеи тоже может быть причиной этого феномена.

В терминологии обструктивного синдрома, особенно у детей первых лет жизни, в практическом здравоохранения нашей страны до сих пор сохраняется путаница. Наиболее часто употребляется термин “ обструктивный синдром” [43,84] и “астматический синдром” [23,29,121] сопутствующий острой респираторной инфекции у детей первых лет жизни.

За рубежом основными причинами свистящего дыхания на первом году жизни принято считать бронхолит вызываемый вирусными инфекциями [25, 205, 274] При этом указывается, что трудно решить не является ли обструктивный эпизод первым приступом бронхиальной астмы [244, 285], вызванной вирусной инфекцией. При бронхолите сужение мелких дыхательных путей развивается вследствие воспаления бронхиального эпителия, в то время как при бронхиальной астме их сужение является следствием комбинации отека слизистой, гиперсекреции слизи и спазма гладких мышечных волокон в стенке бронха [27]. Наиболее частой причиной бронхолита считается респираторно-синцитиальный вирус (РС-вирус), который колонизирует эпителий бронхов. реплицируется в нем и вызывает его некроз и пролиферацию. Имеет место так же отек слизистой и секреция слизи содержащей толстые пробки из некротического детрита, сужающие просвет бронхов [295]. Кроме РС-вирусов при бронхолите нередко

обнаруживают и другие вирусы, такие как парагриппозный, гриппозный, адено - и риновирусы, а также микроорганизмы -микоплазма, хламидии [172]. Основными критериями бронхоолита являются: экспираторная одышка с хрипами, слышными из верхних дыхательных путей, тяжелое лихорадочное состояние с явлениями ринита и фарингита, возраст детей менее 2-х лет, повышенная прозрачность легких с периферической инфильтрацией при рентгенологическом исследовании, нормальный уровень сывороточного иммуноглобулина Е, незначительная эффективность бронхолитической терапии, отсутствие повторных подобных заболеваний [246].

Риск развития бронхита возрастает при нарушении механизмов местной защиты (МЗ) бронхолегочной системы от внедрения патогена на территорию респираторного эпителия. Особенно это важно в случае рецидивов БОЗ. Выделяют несколько звеньев МЗ: 1)-мукоцилиарный аппарат, связанный с реснитчатыми клетками и реологическими свойствами слизи, 2)-гуморальное звено- иммуноглобулины, лизоцим, лактоферрин, антипротеазы, комплемент, интерферон и 3)-клеточное звено, включающее альвеолярные макрофаги нейтрофилы и лимфоциты, а также бронхоассоциированная лимфоидная ткань [61, 48,108].

Основной защитный механизм респираторного тракта представляет мукоциллиарный аппарат. Нарушение его эскалаторной функции является ведущим звеном в развитии БОЗ. Источником бронхиального секрета являются бокаловидные клетки, трахеобронхиальные железы, продукты процессов дегенерации клеток и образование экссудата. Физиологическая роль бронхиального секрета заключается в образовании защитного слоя для тонкого эпителиального покрова бронхов от повреждающего воздействия факторов внешней

среды. Известно, что эффективность очищения бронхов зависит от реологических свойств бронхиального секрета (способность к текучести материала), координированной работы реснитчатого аппарата, сокращения гладкой мускулатуры стенок бронхов [133].

Во многочисленных исследованиях есть указания на то, что вирусы, табачный дым, пыль, химические вещества, находящиеся в атмосфере промышленных городов, являются дополнительной нагрузкой на цилиарный аппарат и даже могут временно остановить движение ресничек [130]. Наряду с этим, те же факторы способствуют гиперсекреции слизи с нарушением ее реологических свойств. Скопление слизи в просвете бронхов может привести к обструкции их, что способствует усиленному сокращению гладкой мускулатуры.

Особенно легко подобная картина может развиваться у детей первых лет жизни в силу анатомофизиологических особенностей органов дыхания: узость дыхательных путей и богатая васкуляризация слизистой бронхов, повышенная осмофильность тканей, вследствие чего отек слизистой бронхов возникает у детей быстрее и легче, чем у взрослых, большая вязкость бронхиального секрета, усугубляющего обструкцию мелких бронхов и нарушение мукоциллиарного клиренса [210,245]. Имеют значение также недостаточная эластичность легких [241], способствующая раннему закрытию бронхов еще до окончания выдоха, а гораздо большее количество бокаловидных клеток в бронхах детей, по сравнению со взрослыми, облегчает выраженность гиперсекреции слизи [210]. Доминирующая иннервация субмукозных желез носит холинергический характер.

Указанные механизмы могут способствовать развитию ОСТРОГО и РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХИТА (РОБ) в условиях

повышенного загрязнения атмосферы промышленных городов, который нередко протекает как раздражающий, реактивный(за счет отека, гиперсекреции), представляя собой защитный механизм на повышение концентраций раздражающих аэрополлютантов у особо чувствительных детей. Эта форма бронхитов описана автором в 1984 г. Проявляются они в виде легкого короткого эпизода БОС или в более тяжелой и затяжной клинической форме, на фоне ОРВИ, уже носящей признаки вирусного или бактериального воспаления, выявляемого при бронхоскопии. Диагноз подобной формы РОБ мы считали правомочным только для детей младшего дошкольного возраста, как переходный, когда эпизоды БО повторялись более 3 раз в году и не укладывались в существующие классификационные определения РОБ, БА и астматического бронхита (АБ). Данные варианты РОБ были широко распространены в нашем городе при массивных концентрациях раздражающих газов в атмосфере города. В отличие от бронхиальной астмы обструктивные эпизоды не имели приступообразного характера и не развивались в ответ на воздействие неинфекционных аллергенов.

Необходимо исключать всевозможную генетически детерминированную патологию, способную поддерживать рецидивы бронхиальной обструкции.

Одной из них может быть ПЕРВИЧНАЯ ЦИЛИАРНАЯ ДИСКИНЕЗИЯ, при которой обнаружены ультраструктурные дефекты строения ресничек, отмечается тотальное или парциальное нарушение цилиарной активности [133]. При этом асинхронные движения ресничек не обеспечивают эффективности МЦК, что и определяет многообразие клинических проявлений заболевания: рано начавшийся рецидивирующий кашель с отделением гнойной мокроты, постоянные

влажные хрипы с явлениями рецидивирующего упорного БОЗ с прогрессирующей тенденцией к хронизации [288], которая у 90% больных с данной патологией формируется в первые 2 года жизни. Рецидивирующие упорные отиты с понижением слуха, гнойные синуситы также могут быть обусловлены первичной патологией цилиарного аппарата и настораживают в плане ее диагностики. Специальные диагностические тесты позволяют диагностировать данное заболевание.

БОС у детей раннего возраста может легко развиваться на фоне врожденных и наследственных заболеваний или аномалий органов дыхания, который чаще проявляется на высоте острой вирусной инфекции с тенденцией к затяжному рецидивирующему течению, в силу создающихся нарушений местной защиты бронхов. Все они относятся к генной патологии.

ТРАХЕОБРОНХОМЕГАЛИЯ, или синдром Мунье-Куна- врожденное расширение трахеи или бронхов. В качестве причины аномалии рассматривается дефект эластических волокон и гладкой мускулатуры в стенке бронхов [34,299]. Клинически отмечается появление рецидивирующих трахеобронхитов с битональным раздражающим кашлем. При бронхоскопии обнаруживается ненормальное расширение просвета трахеи или крупных бронхов. В следствие слабости стенок они могут спадаться на выдохе вплоть до полного закрытия. С помощью бронхографии, компьютерной томографии устанавливается размер и распространение расширения. При этом изменения могут распространяться вплоть до сегментарных бронхов [34].

Врожденное недоразвитие или отсутствие хрящей бронхов на уровне от 2 до 8 генерации (сегментарные и субсегментарные бронхи),

описанное впервые в 1960 г. Вильямсом и Кемпбеллом. Лишенные хрящевой опоры, бронхи становятся мягкими и легко спадаются. При этом наблюдаются нарушения в нижних отделах легких - вздутие легочной ткани, как при эмфиземе. Клинические симптомы в виде бронхиальной обструкции и бронхопульмональной инфекции появляются очень рано, чаще на первом году жизни. Начало чаще острое, на фоне ОРВИ и сопровождается тяжелой дыхательной недостаточностью [111], свистящим дыханием, слышимым на расстоянии. Характерным клиническим признаком синдрома является постоянная одышка, усиливающаяся при физической нагрузке. Больных беспокоит постоянный кашель.

Внедрение компьютерной томографии может способствовать улучшению диагностики данного порока (выявление генерализованных бронхоэктазов с характерным "баллонизирующим" расширением на вдохе [125,136]).

ОБЛИТЕРИРУЮЩИЙ БРОНХОЛИТ (ОББ)-под этим термином описываются в литературе наиболее тяжелые случаи бронхиальной обструкции на фоне аденовирусной инфекции [206]. Есть предположение, что он является следствием инфекции, наслоившейся на врожденную основу т.к., как правило, его обнаруживают при синдроме Вильямса -Кемпбелла [190]. Клинически также преобладает дыхательная недостаточность с выраженными симптомами обструктивного бронхита с хронификацией по типу БОЗ и прогрессирующей легочно-сердечной недостаточностью. Морфологической основой ОББ является распространенное гранулематозное поражение эпителия преимущественно терминальных бронхов с облитерацией их и развитием местного эндартериита с

выраженным сужением ветвей легочной а иногда и бронхиальной артерии.

Респираторные бронхиолы остаются нетронутыми. Результатом облитерации бронхов является развитие либо ограниченного пневмосклероза, либо дистрофии легочной ткани (без выраженного склероза) с резким нарушением легочного функционального кровотока. Ограниченная облитерация описывается как синдром МАК-ЛЕОДА.

Рентгенологическая ранняя картина пестрая: участки пониженной прозрачности чередуются с воздушными, местами сливаются.

На бронхограммах определяется деформация проксимальных отделов, обрыв. на 2/3 укорочение их и не заполнение периферических отделов [34].

В клинической картине ОББ в начале болезни преобладают явления острого бронхиолита, который принимает затяжное течение. По данным С.В.Рачинского, В.К. Таточенко (1978) при развитии синдрома Мак-Леода для большей части больных характерно развитие астматического синдрома с упорными приступами. часто устойчивыми к спазмолитической терапии. Заболевание может наблюдаться и у детей раннего возраста.

АСПИРАЦИОННЫЕ БРОНХИТЫ - под этим термином объединены различные формы патологии бронхов, причиной которых является острая или хроническая аспирация жидкости, приводящая к развитию затяжного или рецидивирующего бронхита или пневмонии. Причинные факторы очень многообразны. Чаще всего может иметь место нарушение акта глотания, возникающее при парезах глотательных мышц (следствие родовой травмы, либо системное заболевание нервно-мышечного аппарата -миастения. прогрессирующая мышечная

дистрофия) или нарушении координации их деятельности а также при парезе мягкого неба. Морфологические дефекты структур рта, глотки и гортани, включая врожденный стридор, могут быть причиной аспирации пищи у детей первого года жизни. Другая группа причин аспирации связана с нарушениями функции пищевода. И третья- эзофаго - трахеальные фистулы и сообщения между бронхом и пищеводом.

У многих больных развивается обструктивный синдром, который со временем обострения сопровождается типичными астматическими приступами. Аускультативная картина может сохраняться и без признаков ОРВИ. Но характерной особенностью является исчезновение или уменьшение хрипов после кашля, хорошая прибавка в весе и хорошее самочувствие. Появление кашля или расстройства дыхания во время кормления или изменения положения ребенкастораживают врача в отношении возможности аспирационного процесса. Особенно это касается грудных детей с поражениями нервной системы. Методом диагностики, кроме внимательного, целенаправленного анамнеза, является контрастное исследование пищевода в положении на спине. боку и животе, в случаях затяжных рецидивирующих обструктивных бронхитах.

При аспирации твердых предметов в бронхи развивается БРОНХИТ НА ПОЧВЕ ИНОРОДНЫХ ТЕЛ. Для детей после второго полугодия жизни это не редкое явление. Аспирация инородных тел всегда сопровождается немедленно развивающимся приступом кашля, что является первым диагностическим критерием при сборе анамнеза, касающегося начала заболевания. Если момент аспирации не был замечен, то после внедрения инородного тела через несколько дней развивается упорный бронхит, сопровождающийся постоянным кашлем и обструктивным

феноменом на выдохе. Симптомы обструктивного бронхита усиливаются при присоединении ОРВИ. Бронхоскопия завершает диагноз.

Последние годы появились работы, указывающие на появление бронхолегочных дисплазий у детей-заболевание, развивающееся вследствие повреждения незрелой легочной ткани при искусственной вентиляции легких в период новорожденности [157]. Клинически эта приобретенная патология также проявляется выраженным БОС, особенно на высоте ОРВИ, как и все выше изложенные.

Кроме того, в плане дифференциальной диагностики при наличии БОС, особенно при тенденции его к затяжному и рецидивирующему течению, у детей младшего возраста представляют наследственные заболевания легких и наследственная патология с поражением легких.

Вероятно, чаще встречается, чем диагностируется генетически детерминированный синдром А1-АНТИТРИПСИНОВОЙ недостаточности (ААТ). В организме человека ААТ выполняет защитную роль, являясь важнейшим сывороточным ингибитором хемопсина, трипсина и, что особенно важно эластазы и нейтральной протеазы. Установлено, что эластаза и баланс эластаза-антиэластаза играет главную роль в развитии первичной эмфиземы легких [286,195]. Существует мнение, что недостаточность ААТ является предрасполагающей основой, а в реализации заболевания играет роль ряд факторов и прежде всего ОРВИ. Известно более 25 аллелей ААТ.

Хроническая обструктивная патология легких обычно формируется в возрасте 30-40 лет [40]. Но имеются описания случаев у детей, когда прогрессирующее БОЗ легких началось на 2-м году жизни после коревой пневмонии [286]. Прогрессирующая одышка-наиболее

характерный и ранний клинический признак болезни. Типичным клиническим проявлением дефицита ААТ является эмфизема. Время ее появления во многом связывается с уровнем недостаточности ААТ. Бронхообструкция наступает вследствие потери эластичности соединительной ткани, а не в результате бронхоспазма. В случае классической обструктивной патологии легких диагноз основывается на клинических, функциональных, рентгенологических признаках эмфиземы легких, результатах определения уровня А1-антитрипсина в сыворотке крови и его фенотипировании.

В последние годы предпринимаются попытки установить взаимосвязь дефицита ААТ с различными формами БА. Высказывается мнение, что низкий уровень ААТ может при участии А1-макроглобулинов способствовать более массивному и быстрому освобождению биологически активных веществ (БАВ), определяющих развитие аллергических реакций [34]. У больных с тяжелой формой БА, а также у детей неатопической БА. по некоторым данным встречаются аномальные варианты сывороточного ААТ- MZ. MS и др.

Постоянный кашель в грудном возрасте, а в последующем упорный, коклюшеподобный - одно из наиболее характерных проявлений муковисцидоза (МВ), хотя приступообразный кашель, уже в этом возрасте, может быть эквивалентом приступов бронхиальной астмы.

Муковисцидоз - наследственное заболевание, обусловленное системной дисфункцией экзокринных желез. За последние годы стремительно развивалось научное познание о МВ, механизмах его развития, на клеточном и молекулярном уровне. Заболевание развивается в результате мутации гена. В настоящее время известно

более 400 мутаций, из которых в Европе и России наиболее часто встречается мутация F-508 [6]. Следствием данного дефекта является увеличение вязкости секрета, приводящее к закупориванию протоков экзокринных желез в тех органах, в эпителиальных клетках которых нарушена функция хлоридных каналцев. Патология легких занимает особое место в клинической картине МВ. Патологический процесс в легких начинается с рождения ребенка [24]. В просвете бронхов формируется густой и вязкий секрет, приводящий к нарушению мукоциллиарного клиренса с развитием хронического гнойного обструктивного бронхита. Диагностика типичных тяжелых случаев обычно не вызывает затруднений. Повышенное содержание хлоридов в поте (выше 60 мэкв/л) и генная диагностика являются основными завершающими ее критериями.

Одной из причин формирования рецидивирующих и хронических обструктивных заболеваний бронхолегочной системы является первичная иммунная недостаточность (ПИН). Уровень и качество дефекта определяет картину заболевания. Клинические симптомы поражения бронхолегочной системы при иммунодефицитном состоянии наблюдаются рано, обычно на первом году жизни. При этом респираторная патология, как правило, является первым проявлением ПИН, она имеет тенденцию к непрерывно рецидивирующему течению с признаками инфекционного процесса по типу бронхита, с явлениями выраженной обструкции при обострении и определении обструктивного и рестриктивного типа нарушения функции внешнего дыхания вне его. У таких больных часто наблюдаются сопутствующие гнойные отиты, синуситы, воспалительные заболевания кожи, слизистых оболочек. Все это позволяет заподозрить данную патологию, проводить специальные

иммунологические исследования и иммуннокоррекцию с подбором адекватной комплексной терапии [31]

Затяжные и рецидивирующие БОЗ необходимо дифференцировать и с такими редкими заболеваниями, протекающими с поражением соединительной ткани легких и сосудов (альвеолокапиллярный блок), как: фиброзирующий альвеолит, гемосидероз, альвеолярный протеиназ, первичная легочная гипертензия. Первым симптомом при этих болезнях может быть длительный упорный кашель и дыхательная недостаточность при физической нагрузке, возможно и свистящее дыхание, в последствие присоединяются уже более патогномичные симптомы, отличающие их от бронхитов, как самостоятельных нозологических заболеваний [45,67, 31].

В плане дифференциальной диагностики БА у детей с упорным течением необходимо также иметь ввиду ЭКЗОГЕННЫЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ АЛЬВЕОЛИТЫ (ЭАА), представляющие собой большую группу заболеваний, протекающих с диффузным поражением легких в результате аллергической реакции легочной ткани на повторяющиеся, достаточно интенсивные и продолжительные ингаляции органической и животной пыли и химических вещества (например толуола, тяжелых металлов, медикаментов). При этом выраженные изменения отмечаются в интерстиции легких, в альвеолах и мелких бронхах. Воспалительные реакции сопровождаются формированием гранулем и развитием фиброза [124].

В настоящее время известно более 20 видов ЭАА. Раньше эта патология описывалась как “легкое фермера, птицевода, голубевода” Источниками патогенного воздействия может быть плесневое сено, зерно, ячмень, загрязненная мука, плесень сыра, компост грибов, пыль

эскрементов лесных птиц, волнистых попугаев, канареек, голубей, корма для рыб, птиц, что особенно важно учитывать в педиатрической практике в связи с содержанием указанных патогенов в квартирах. Хотя в основном данная патология считается чаще профессиональной, однако отмечается в литературе рост ЭАА и среди детей [239]. Нередко имеются случаи злокачественного течения этого процесса. Отмечается массовость заболевания, вызванного токсико-аллергическим воздействием экологических факторов - загрязнение воды, воздуха, почвы. Этиологическим агентами ЭАА могут быть также микроорганизмы (термофильные актиномицеты, грибы, простейшие, грамотрицательные бактерии и др.). Патогенез данного заболевания сложен. Большое значение имеет иммунокомплексный механизм аллергии, но отмечается и образование АТ, чаще ИГГ₄. [1].

Клиника его очень разнообразна. Чаще отмечается остро возникающее гриппоподобное состояние, сопровождающееся фебрильной температурой, приступом удушья или сухого кашля, диссеминацией в легких. Эти явления проходят при элиминации виновного патогена. Рецидивирующие приступы лихорадочной реакции в сочетании с одышкой и симптомами интерстициальных поражений легких (рентгенологическая картина, функциональные пробы, наличие ГРБ) и выявление в анамнезе контакта с АГ позволяют заподозрить ЭАА.

Одной из сложных тем в пульмонологии считаются астматические реакции у пациентов страдающих аллергией, которые ингалировали споры грибов. Исследования последних лет свидетельствуют о повсеместном и неуклонном росте количества грибковых заболеваний, в частности ГРИБКОВЫХ поражений дыхательной системы. Считается, что

400 видов грибов могут быть причинами заболеваний органов дыхания-пневмомикозов [278]. Среди факторов риска, усугубляющих течение легочных микозов, наибольшее значение имеют функциональные, иммунные, эндокринные и врожденные анатомические нарушения [8].

У здоровых людей споры редко ведут себя как патогены, но у страдающих аллергией они могут индуцировать астматические реакции. Результатом первичного иммунного ответа организма может быть грибковая астма, которая рассматривается как неинфекционный процесс. G Fitz (1997) отметил, что в США риск летального исхода больных с астмой возрастает в 200 раз при воздействии плесневых грибов. В случае же инфекционного процесса, характеризующегося периодом персистенции грибов в дыхательных путях, их ростом и генерализацией, у страдающих аллергией развивается заболевание, которое чаще обусловлено грибами рода *Aspergillus* и носит название "АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ БРОНХОЛЕГОЧНЫЙ АСПЕРГИЛЛЕЗ" (АБЛА). Ранняя диагностика последнего очень важна для своевременного начала специфического лечения. Частота аспергиллеза у больных БА в России достигает 17-35%. [64]. Высокий уровень при БА эозинофилов и ИГЕ-более 1000 нг/мл. персистирующие инфильтраты в легких, наличие проксимальных или дистальных бронхоэктазов, определяемых посредством компьютерной томографии. определение специфических АТ, положительные PRIC-тесты являются диагностическими критериями АБЛА. Сочетание данного заболевания с БА, значительно отягощает течение последней, что требует специальной терапевтической тактики.

Ученые многих стран мира исследовали вопрос о взаимосвязи обструктивного синдрома при острых вирусных респираторных

заболеваний у детей раннего возраста с БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ [172,246,161,285,295]. Одни высказывали мнение о большой общности этих групп больных, другие отрицали связь между этими заболеваниями.

Астма длительное время рассматривалась как классическое аллергическое заболевание. Но в 80-е годы за рубежом и у нас в стране стала распространяться так называемая широкая точка зрения в отношении термина “бронхиальная астма” [116, 150]. Сторонники этого подхода основными чертами бронхиальной астмы считали обратимость и повторяемость эпизодов сужения мелких воздухоносных путей, указывая, что в качестве этиологических факторов могут выступать как аллергические, так и неаллергические -инфекция, физическое напряжение, химические вещества, холод, психогенные факторы и др. [294,296].

В 1989г был издан первоначальный отчет небольшой группы ведущих врачей -педиатров мира, специализирующихся по заболеваниям органов грудной клетки-рекомендации по лечению астмы у детей. В 1991г члены Международной Педиатрической Группы Консенсуса усовершенствовали свои первоначальные предложения и рекомендовали новый план последовательной, эффективной и безопасной помощи пациентам с астмой. С первого отчета определение астмы описывалось как «состояние, характеризующееся свистящим дыханием и/ или кашлем с такой клинической картиной, при котором астма наиболее вероятна, а другие , более редкие состояния, исключены» [50].

Вероятность диагноза астмы, как указывалось в данном документе, увеличивается при наличии таких признаков, как

периодичность возникновения симптомов, ночные приступы, сезонные изменения и симптомы, вызванные контактом с аллергенами или физическим усилием. Атопический анамнез у пациента или в его семье также является важным критерием. Кроме того, имеет важное значение при постановке диагноза и быстрота ответа на пробное противоастматическое лечение.

Наиболее дискуссионным на протяжении ряда лет был вопрос по поводу определения астмы. С физиологической точки зрения, основными характеристиками астмы являются бронхиальная гиперреактивность и переменная бронхиальная обструкция бронхов [27]. Бронхиальная гиперреактивность приводит к сужению дыхательных путей в ответ на различные раздражители (слишком быстрая и слишком сильная реакция). С клинической точки зрения бронхиальная обструкция проявляется в виде повторных эпизодов кашля, свистящего дыхания и диспноэ. Но попытки дать определение астмы исходя из обструкции ДП и гиперреактивности их были отвергнуты, поскольку не давали объяснения механизма возникновения заболевания [80].

В марте 1992г в США, на заседании Американской Ассоциации Аллергологов и Иммунологов был представлен отчет о международном соглашении по диагностике и лечению бронхиальной астмы, объединивший результаты совместного исследования ученых многих стран.

Одной из основных целей, стоящих перед членами рабочей группой было изучение возможности разработки единого для всех стран подхода к диагностике и лечению бронхиальной астмы, выявление областей для научных исследований, которые помогли бы преодолеть

различия и неточности в понимании этиологии астмы и ее лечения.

В этом документе впервые было дано рабочее определение БА, как самостоятельной нозологической единицы- “это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором участвуют различные виды клеток, включая тучные клетки и эозинофилы. У предрасположенных индивидуумов это воспаление вызывает развитие симптомов, обычно связанных с распространенной, но непостоянной обструкцией дыхательных путей, которая часто обратима, спонтанно или под влиянием терапии. а также сопровождается повышением чувствительности дыхательных путей к различным внешним раздражителям” [86,97]. Здесь же педиатрам рекомендовалось избегать таких терминов, как бронхит со свистящими хрипами, синдром свистящих хрипов у младенцев, или рецидивирующий бронхиолит, указывается на необходимость использования правильного термина- “бронхиальная астма”, чтобы с полным правом разработать стратегию противоастматической терапии.

Всеми авторами подчеркивается сложность диагностики астмы у грудных детей и младшего возраста, т.к. основывается она исключительно на клинических симптомах, главными из которых для БА является кашель и/ или свистящее дыхание, появляющиеся чаще на фоне респираторных вирусных инфекции и тогда ошибочно диагностируется бронхит или пневмония [86] Кроме того, указывалось что в этой возрастной группе существует высокая вероятность альтернативных причин, повторяющегося кашля и свистящего дыхания, о чем описывается в данном обзоре.

В программном документе ВОЗ (1993), по борьбе с острыми респираторными инфекциями, первый эпизод обструктивного

заболевания у детей первого года жизни рассматривается как бронхиолит, тогда как повторные обструктивные эпизоды обозначаются как астма [27]. Там же указывается, что если первый эпизод свистящего дыхания развивается у ребенка старше 1 года, то есть вероятность, что они будут повторяться и в последующем у него будет диагностирована астма. И для него рекомендуется термин "возможно астма". Таким образом наличие даже одного приступа астмы достаточно для постановки диагноза БА.

Многие страны мира разработали и внедрили свои национальные программы по борьбе с бронхиальной астмой. Благодаря этим программам были внедрены в практическую медицину современные научные знания в области аллергологии и пульмонологии и достигнуты успехи в улучшении качества жизни у данной группы больных.

Одними из лучших в мире клинических рекомендаций по БА признаны изданные Педиатрической Ассоциацией Великобритании совместно с Торкавальным обществом. В 1997 г. этому документу была дана высокая оценка практическими врачами Великобритании [102].

Обобщив накопленный опыт в разных странах, Национальный Институт Здоровья США выступил с глобальной инициативой по борьбе с БА (1993). В 1995г Ученым Медицинским Советом был одобрен "Международный Консенсус по лечению и диагностике бронхиальной астмы", а в 1996г на 6-ом Национальном конгрессе по болезням органов дыхания был представлен русский перевод совместного доклада Национального института здоровья США и ВОЗ: "Бронхиальная астма-Глобальная стратегия" (GINA).

В 1997г. Всероссийское общество пульмонологов и Союз педиатров России опубликовали Национальную программу,

составленную на основе изложенных выше -“ Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика”, который является первым документом в отечественной педиатрии, направленным на формирование единой позиции в борьбе с БА у детей в нашей стране. Программа включает систематизированные последние мировые сведения, касающиеся детской астмы, а также большой собственный клинический опыт рабочей группы экспертов. Все упомянутые документы базируются на симптомах астмы, пикфлоуметрии- методике контроля за состоянием бронхиальной проходимости, образования больных и фармакотерапии заболевания.

В данном руководстве БА определена как “заболевание, развивающееся на основе хронического аллергического воспаления бронхов, их гиперреактивности и характеризующееся периодически возникающими приступами затрудненного дыхания или удушья в результате распространенной обструкции, обусловленной бронхоконстрикцией, гиперсекрецией слизи, отеком стенки бронхов”.

Наряду с типичной клинической картиной, протекающей в виде затрудненного дыхания, пароксизмов экспираторного удушья, астматического бронхита, указывается на возможность атипичных форм БА, выражающихся приступами спастического кашля, которые раньше считались “малыми формами респираторного аллергоза”.

Исходя из данных принципиальных положений, предлагается исключить разделение астмы на аллергическую, инфекционно-аллергическую и смешанную.

Современная трактовка БА, основанная на признании нозологической принадлежности ее - это качественно новая ступень в понимании болезни [296]. Хотя аллергия всегда рассматривалась как

воспаление, однако только в настоящее время в основу трактовки астмы положена воспалительная концепция. С помощью бронхиальной биопсии, бронхоальвеолярного лаважа и аутопсии лиц, погибших от внелегочных причин страдавших БА, но имевших при жизни стойкую ремиссию, показано, что воспаление характерно для всего периода болезни, а “тлеющий” воспалительный процесс обнаруживается при минимальных проявлениях БА и даже в состоянии стойкой ремиссии [101]. Воспаление в дыхательных путях носит чаще аллергический характер. Морфологические данные при БА у детей, с хроническим аллергическим воспалением свидетельствуют о серьезных изменениях бронхиального дерева в виде- повреждения мерцательного эпителия, увеличения эозинофилов, тучных и бокаловидных клеток пролиферации миофибробластов, отложении коллагена в базальной мембране и ее утолщении, гипертрофии и гиперплазии гладкой мускулатуры бронхов, отеке слизистой оболочки, склерозировании подслизистого слоя и перибронхиальной ткани [101, 80].

Воспалительный процесс приводит к бронхиальной обструкции, которая подразделяется на 4 формы: острая бронхоконстрикция вследствие спазма гладких мышц, подострая - вследствие отека слизистой дыхательных путей, хроническая - образование вязкого бронхиального секрета, особенно обтурирующего терминальный отдел бронхов (при этом развивается своеобразный симптомокомплекс, получивший название “немое легкое”, протекающий с признаками нарастающей дыхательной недостаточности и может не сопровождаться манифестными приступами удушья, что усыпляет бдительность как пациента, так и родителей и врачей) и, наконец, склеротический процесс стенки бронхов, сопровождающийся структурной перестройкой [26].

Вопрос о неиммунологических формах астмы у детей до настоящего времени является предметом научных дискуссий [24,63]. Большинство исследователей считают провоцирующее воздействие неспецифических факторов на развитие приступов БА вторичным, которому предшествует аллергическое воспаление бронхов. Между тем, Д.К. Новиков (1991, 1997) указывает: “ деление БА на аллергическую и псевдоаллергическую формы отражает принцип единой классификации аллергических заболеваний”. Представление о псевдоаллергии, как феномене, протекающем без участия иммунных механизмов, начало формироваться в конце 70- начале 80 годов [95, 93,252,267]. Затем стало включаться в классификации различных аллергических заболеваний, в том числе и БА [104,117].

Согласно Международного Конценсуса БА подразделяется на экзогенную- с известными этиологическими факторами и эндогенную -с неизвестными эндогенными факторами.

ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИМИ факторами риска, приводящими к развитию астмы общепризнан: наследственность, атопия и гиперреактивность.

В лейкоцитарном антигене человека (HLA) находятся дополнительные гены, которые у ряда индивидуумов управляют специфичностью иммунного ответа к распространенным аллергенам [282, 238].

Многие годы ученых привлекали вопросы по изучению механизмов наследования атопии. Развитие молекулярной генетики значительно расширило возможности в данной проблеме. Обсуждается возможность участия в развитии атопии около 20 генов. Для многих из них определена локализация и связь с различными признаками атопии.

Их обнаружили на 4,5,6,7, 11, 13, 14 хромосомах [181,183] и условно разделили на 4 класса: 1- гены, в общем предрасполагающие к развитию атопии,(включение ИГЕ опосредованного воспаления,) и увеличение общего ИГЕ; 2 класс- гены, влияющие на специфический ИГЕ ответ; 3 класс-гены, влияющие на бронхиальную гиперреактивность, независимо от атопии и 4 класс- гены, определяющие не ИГЕ ответ в виде воспаления.

Генетическая основа бронхиальной астмы представлена комбинацией генетически независимых друг от друга составляющих болезни: предрасположенности к развитию атопии. к продукции ИГЕ-антител определенной специфичности и бронхиальной гиперреактивности [216,32, 153,23, 273, 142, 220]. Описаны основные гены предрасположенности .находящиеся в хромосомах 5 и 11, при этом основная роль отводится кластерам генов ИЛ-4 [182]. Высказывается предположение о роли в развитии БА генного локуса, кодирующего В2- адренорецептор

Таким образом, набор генов, передающийся по наследству и пенетрантность этих генов составляют основу развития атопии, астмы и гиперреактивности.

Имеются исследования показывающие, что атопический статус лиц, не страдающих астмой, не влияет на риск развития болезни у их родственников, однако у больных астмой наличие атопии способствует прогрессированию болезни. Предполагается ,что аллергия и астма наследуются независимо. Риск возникновения астмы у ребенка от родителей, страдающих аллергией, в 2-3 раза выше, когда семейный анамнез астмы сопровождается одним из проявлений атопии [282].Подобным образом возрастает распространенность астмы у

потомков. если у родителей имеется признаки и гиперреактивности бронхов (ГРБ) и атопии.

ГРБ- это повышенный ответ бронхов в форме спазма на различные раздражители - аллергены и неспецифические факторы (химические. физические или фармакологические). Неспецифические стимулы провоцируют рефлекторный бронхоспазм путем стимуляции сенсорных рецепторов в дыхательных путях. [86,82,249,51]. ГРБ является центральным патогенетическим звеном в патогенезе астмы.

Повышает вероятность заболевания астмой каждый из генетических факторов предрасположенности , а их комбинация приводит к высокому риску реализации болезни при минимальном участии окружающей среды.

P Holt (Австрия,1995) высказывает предположение, что программа на атопическую БА на всю последующую жизнь формируется у атопиков в периоде новорожденности и раннего детства. Атопиками становятся индивидуумы, у которых, вероятно, по наследственным генетическим причинам дифференцировка T-Li памяти на определенный аллерген реализуется преимущественно в субпопуляции CD₄ - T-хелперов. 2 типа. Возможно, причина состоит в дефекте биосинтеза интерферонов [220].

В программных документах четко определены экзогенные факторы, вызывающие воспаление в дыхательных путях при БА- "ИНДУКТОРЫ". К ним относятся вдыхаемые вещества, которые у предрасположенных к аллергии лиц выступают как аллергены (аллергены помещений -продукты жизнедеятельности клещей домашней пыли, тараканов, шерсть и перхоть домашних животных. пыльца растений, грибы. профессиональные факторы, лекарства). Вакцинация,

особенно АКДС. может у части детей явиться пусковым фактором для манифестации БА. Роль вирусной инфекции изучается.

К факторам, вызывающим обострения БА и поддерживающим воспалительный процесс- “ТРИГGERАМ” в МК отнесены: респираторные вирусная инфекция, аллергены, физическая нагрузка, холод, влажность, гроза, колебания барометрического давления, эмоциональные напряжения, пищевые продукты, в особенности пищевые добавки-эмульгаторы, красители, салицилаты, ароматизаторы, консерванты и др., внешние и внутренние поллютанты (химические загрязнения помещений. табачный дым при пассивном курении, промышленные загрязнения атмосферы).

W Busse с соавт.(1993) отмечают, что прямых свидетельств того, что вирусная инфекция может вызывать БА нет [162], хотя хорошо известно, что вирусная инфекция может приводить к утяжелению астмы, действуя таким образом как триггер. У детей, по мнению многих авторов, острые респираторные инфекции являются одним из важнейших факторов, способствующих возникновению БА [164, 201, 276]. Очевидно также участие РВИ в формировании ГРБ у здоровых людей. Воздействие вирусного агента, приводя к десквамации эпителиальных клеток ДП, активизирует ирритантные рецепторы, что проявляется гипервосприимчивостью к ингаляционным патогенам, холодному воздуху, поллютантам окружающей среды. В совокупности с повышенной чувствительностью вагусных окончаний и нарушениями активности регуляторных пептидов (являющихся мощными регуляторами бронхиального тонуса [118]) в ДП это может вызывать бронхиальную обструкцию. Определенное значение придается

назогаусному рефлексу, посредством которого респираторный вирус может способствовать формированию ГРБ и бронхоконстрикции.

Повреждение вирусом цилиндрического мерцательного эпителия ДП, облегчает доступ аллергенов и микроорганизмов к подслизистому слою. Способствует этому ухудшение мукоциллиарного клиренса, облегчающее продвижение бактерий в нижние отделы ДП, а также подавление фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов. В результате создаются условия для формирования вирусно-бактериальных ассоциаций [215, 25, 165, 187, 192]. Микс-инфекция приводит к более тяжелому течению обострений БА и изменению клинической картины заболевания [167]. Чаще всего при этом выявляется инфицирование *Mycoplasma pneumoniae*, что сопровождается присоединением интоксикационного синдрома, увеличением лихорадочного периода, преобладанием признаков воспаления верхних дыхательных путей.

При наличии приступов удушья диагностика бронхиальной астмы не вызывает затруднений, Труднее диагностируется астма при наличии эпизодов затрудненного дыхания, кашля приступообразного, свистящих хрипов, при аускультации, особенно при форсированном выдохе, Иногда такие состояния наблюдаются ночью или утром и полностью проходят днем. Хотя чихание, кашель и затрудненное дыхание являются наиболее типичными симптомами астмы, такое состояние часто принимают за хронический бронхит или непрекращающуюся простуду. Зачастую весьма трудно распознать астму у детей, родители которых не могут точно описать имеющиеся у них симптомы. В связи с нераспознаванием астмы легкого течения распространенность БА у нас в стране по официальным данным очень занижена, а больные не

получают своевременно необходимого лечения, а напротив, получают слишком много абсолютно не нужных медикаментов, еще более аллергизирующих организм ребенка. Диагностика БА становится более уверенной при наличии связи эпизодов затрудненного дыхания с экзогенными аллергенами, наследственной предрасположенности к БА и атопическими проявлениями.

Нераспознавание астмы у взрослых случается гораздо реже, чем нераспознавание астмы у детей, которую зачастую в этом случае относят к вирусным инфекциям и считают бронхитом- отмечает Гарольд Нельсон из Национального Европейского Центра Медицины (1997).

Проводимые за рубежом исследования с помощью опросников указывают на увеличение распространенности БА за последние 2-3 десятилетия среди детей и молодых лиц [140, 159,160,287,257].Но не до конца ясно выявлено ли действительное распространение БА, или просто частота распространения симптомов. Высказывается также предположение, что возможно это объясняется лучшим распознавание болезни и растущим осознанием опасности ее, которая привела к ранней диагностике мягких форм.

Многие авторы связывают отмечаемый за последние годы рост БА в значительной мере с загрязнениями окружающей среды ксенобиотиками, относя данное заболевание к чувствительным маркерам загрязнения атмосферного воздуха[2,44,54,78,32]. В некоторых исследованиях была показана значительная связь аэрополлютантов, таких как окислы азота, озон, кислые частицы, с симптомами и обострениями БА [279,216]. Но несмотря на это, высказывается предположение, что длительное воздействие поллютантов может предрасполагать к более сложным и осложненным

формам респираторных заболеваний, и вопрос о наличии связи между увеличением случаев БА и загрязнением окружающей среды, полагают, нельзя считать законченным [262,242].

G Dtborah (1996) описывает, что по данным Национального комитета по борьбе с астмой в Великобритании около 3 млн. людей страдает этим заболеванием и каждые 25 лет число их удваивается. В мире распространенность астмой составляет примерно 1: 10. В целом аллергия поражает более 20% населения. При этом обращается внимание на важность изучения загрязнения воздуха окружающей среды в индукции аллергии. Такие поллютанты, как NO_2 , SO_2 , O_3 (озон) вовлекают в аллергические заболевания дыхательные пути, понижая порог чувствительности к аллергенам и неспецифическим стимулам. В качестве других причин отмечаются увеличение аллергенов в пищевых продуктах [185].

Как видно из представленного обзора имеется достаточно оснований для распространенности респираторных заболеваний с БОС в промышленных городах с интенсивной техногенной хронической нагрузкой. Но для практического здравоохранения, так же как и для научных исследований, крайне необходима четкая идентификация бронхолегочных заболеваний у детей, протекающих с обструктивным синдромом, с выделением из них ранней астмы. БА является чрезвычайно актуальной проблемой не только педиатрии, но и клинической медицины в целом. Начавшись в детстве, болезнь может сохраняться и во взрослом состоянии, что требует своевременного выявления ее и лечения. Международный Консенсус по астме (1992) значительно расширил возможности в этом плане

Особенности окружающей среды отдельных регионов являются

реальным фактором неблагоприятного воздействия на здоровье ребенка, что проявляется в специфике заболеваемости детского населения. Несомненно прослеживается определенная связь в структуре заболеваемости с экологическими особенностями региона. Отбор легко доступных для учета болезней и состояний является принципиально важным, позволяя преодолеть недоучет клинических проявлений. В клинической эпидемиологии выделены “маркерные” болезни и состояния, которые могут рассматриваться как индикатор “ качества” окружающей среды по определенным видам химических веществ [61,224, 103]. Изучению данных вопросов посвящены следующие главы.

ГЛАВА 2. ОБЪЕМ ИССЛЕДОВАНИЯ. КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ И ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ФОРМЫ РЕШЕНИЯ ВОПРОСОВ В БОРЬБЕ С АСТМОЙ У ДЕТЕЙ В НИЖНЕМ ТАГИЛЕ.

Низкая укомплектованность участковыми врачами (в Н.Тагиле составляет 18%) практически лишает оказания квалифицированной помощи детям на поликлиническом этапе лечения. С 1974 года на базе специализированного аллерго-пульмонологического отделения, располагающего бронхологическими, аллергологическими, иммунологическими, вирусологическими, функциональными методами диагностики и лечения, а так же гала-фитогипокси-терапией, проводилась целенаправленная отработка единой тактики по выявлению и лечению больных с БОЗ в городе. Специалисты активно, постоянно информировали население о причинах развития этих заболеваний у детей, об изменяющихся возможностях отделения с внедрением новых методов обследования и лечения через местные средства печати, телевидения, радио.

В это отделение в обязательном порядке направляются из всех педиатрических учреждений города дети с клиническими проявлениями нарушения бронхиальной проходимости. Благодаря хорошо поставленной информации населения таких детей в отделение иногда приводят родители, минуя районные поликлиники. С 1971 по 1997г в отделении было обследовалось 20119. С различными формами бронхиальной обструкции было 6453 детей. Из них: 1177-с острым обструктивным бронхитом (ООБ),1253- с рецидивирующим обструктивным бронхитом (РОБ), 3178- с диагнозом БА.

При методическом руководстве, осуществляемом отделением, повысилось качество дифференциальной диагностики острых респираторных, в том числе бронхообструктивных заболеваний (БОЗ) у детей в целом по городу.

Интересующую нас информацию о структуре бронхолегочных заболеваний (БЛЗ) мы получали через медстатистиков детских поликлиник города путем анализа по статистическим талонам. Нами разработана специальная

схема сбора информации, которая не предусмотрена министерскими отчетами, и она прилагалась вместе с формой 12, как расширение 8 класса при годовых отчетах поликлиник. К 1980г. постоянно меняющаяся структура БЛЗ у детей стабилизировалась. Выяснилось, что дети нашего города в 7.6 раз чаще болеют бронхитами, чем пневмонией.

Отработка топической диагностики БЛЗ позволила нам изучить наличие связи БОЗ с изменениями воздушных загрязнений в атмосфере города в течение 25 лет.

Следует отметить, что в наше специализированное отделение и на консультативный прием обращались дети с длительно сохраняющимися или часто повторяющимися симптомами, либо с выраженным удушьем.

Многообразие причин развития БОЗ у детей и клинических вариантов их течения, существенно изменившихся с начала 90-х годов, значительный разрыв между знаниями и возможностями диагностики и лечения в специализированном отделении и поликлиниках, побуждало нас искать новые организационные формы выявления и лечения данной категории больных.

В 1994 году был пересмотрен подход в диагностике БА и РОБ. Взяв за основу определение бронхиальной астмы у детей в Заключении Международной Педиатрической группы Консенсуса по Астме(1991), наличие симптомов клинически выраженной гиперреактивности бронхов (ГРБ) в виде повторяющегося бронхоспазма (кашель и/или свистящее дыхание) и обратимой бронхиальной обструкции, которые стали считать главными критериями в диагностике БА. Очень тщательно выяснялись у родителей проявления заболевания, с целью диагностирования БА и определения тяжести ее, наличие факторов, способствующих развитию аллергического воспаления (индукторов) с сопутствующим сужением дыхательных путей и ГРБ и факторов, ускоряющих острый спазм бронхов у чувствительных детей (триггеров) при каждом эпизоде БОС. Особое внимание уделяем уточнению клинических проявлений первых в жизни ребенка эпизодов БО и симптомов ГРБ в анамнезе с выявлением наиболее вероятных индивидуальных факторов риска раз-

вития БА и ее обострений. Индивидуальная информация собиралась по разработанным нами специальным анкетам, с использованием справочника кодов, имеющего 51 пункт вопросов с различными вариантами ответов (Приложение 1). На основании этих анкет была составлена электронная база данных. Структура таблиц данных включает в себя 255 пунктов анамнестической анкеты, 175- клинической анкеты, а также отражение лечения и регрессии симптомов за период наблюдения. Анамнестическая анкета заполняется только при первой госпитализации с начала создания базы(1995г). При последующих госпитализациях заполняется только клиническая часть, результаты обследования и лечения. Выписки выдаются на руки с полной информацией согласно данных анкет, включая результаты клинико-лабораторного и инструментального исследования. Это значительно облегчает контроль за эффективностью лечения и эволюцией болезни при наблюдение за ребенком при диспансерном осмотре и последующей госпитализации.

Диагноз БА мы считаем более вероятным, когда периодически возникающие симптомы (кашель, и/ свистящее дыхание) имели связь с определенным аллергеном, физическими усилиями, раздражающими веществами, эмоциями, вирусной инфекцией, а также ночной или сезонный характер симптомов, наличие атопического анамнеза у ребенка и родителей. Эффективность антиастматических препаратов, особенно при остром БОС, аллергодиагностика, повторяемость симптомов, подтверждали диагноз. Для первичной диагностики БА у детей мы предпочитаем госпитализировать детей в стационар при обострении болезни.

У детей после 6 лет активно используем измерение вариабельности бронхиальной проходимости с помощью пикфлоуметрии в течение 2 недель, и данных спирометрии в стационаре, что значительно облегчало установление диагноза

При трактовке диагноза мы учитывали этиологический фактор, реализующий развитие начальных симптомов болезни и пытались определяться с индивидуальным патогенетическим механизмом, в соответствии с после-

дующими клиническими проявлениями и триггерами. Первоначально мы выделили 4 основных варианта БА. Это облегчало нам построение индивидуального плана патогенетического лечения. При детальном анализе, проведенном у 388 больных БА детей (с использованием клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования) эти варианты распределились следующим образом:

1. **Атопическая** астма (АА)- преимущественно аллерген-индуцированная (иммунная), при установлении связи симптомов болезни с какой-нибудь определенной группой АГ в анамнезе и наличия “фактора элиминации”, независимо от клиники на момент осмотра. С этой формой БА было 72.1% детей.

2. **Инфекционно -зависимая** астма (ИА), или вирус индуцированная, когда типичные приступы БА преимущественно сопровождали каждую вирусную инфекцию, имеющую явную клиническую выраженность, склонность к персистирующему течению и частоту, Мы не могли найти связи с каким-то определенным АГ. Эта группа детей составила 2,7 % случаев.

3. **Сочетанная БА** - этот вариант астмы обозначали у детей с преобладающей клиникой по типу **ИА**, но отмечавших также симптомы, связанные с определенными аллергенами и другими причинными факторами. Таких больных оказалось 24,8% . При этом варианте часто симптомы кашля или свистящего дыхания развивались также по типу псевдоаллергических реакций на широкий спектр пищевых продуктов и разнообразные неспецифические факторы. Чаще эта форма БА наблюдалась у детей младшего возраста.

4 **“Первично-паторецепторная”** БА (ПРА)- мы взяли под наблюдение 3 детей (0.45%) в возрасте до 2 лет с первых проявлений в виде повторяющихся кратковременных эпизодов спастического кашля или свистящего дыхания, связанных только с различными неспецифическими стимулами, чаще физическим усилием, эмоциями, резкими запахами. В последующем у этих детей отмечались клинически оформленные приступы астмы на контакт с аллергенами.

При рецидивирующей инфекции бронхов грань между РОБ и БА, клинически трудно уловима, особенно вирус-зависимой ее формой. Главными критериями РОБ считали отсутствие клинических признаков бронхоспазма, возраст ребенка не старше 5 лет, а также эффективность антиастматической терапии.

Распределение по тяжести течения БА проводили соответственно МК (1992) по четырем ступеням. Легкую интермитирующую БА. выставляли детям, имеющим кратковременные симптомы ГРБ (при наличии всех остальных критериев астмы) в ответ на контакт с провоцирующими факторами, не зависимо от клиники при обращении, которая порой была обусловлена вирусной инфекцией с явлениями бронхита, затяжным носоглоточным процессом, и пр. Таким образом мы пытались отграничить острую аллергическую или неиммунную реакцию бронхов от персистирующего иммунного воспаления дыхательных путей. Главным ориентиром было качество жизни ребенка после лечения и потребность в использовании β -агонистов.

В своей работе мы с 1994г. использовали также алгоритм диагностики БА (Adapted from National Asthma Education Program Expert Panel Report. Publication № 91-3042 A, June 1991), адаптировав его к детям младшего возраста, добавлением в схему квадрат “Детям до 5 лет...” (Рисунок 2.1) Для исключения альтернативных БОЗ, мы составили рабочую схему дифференциально-диагностического алгоритма, на основе литературных данных и собственных многолетних клинических наблюдений (Таблица 2.1).

Таблица 2.1

Алгоритм дифференциальной диагностики бронхообструктивных заболеваний у детей

Первый эпизод БОС- острая обструкция бронхов (БО)

Более трех эпизодов БОС- рецидивирующая БО

Острое местное воспаление	Персистирующее воспаление	Структурная перестройка эпителия
1. Обратимая БО	2.Затяжная БО	3.Необратимая БО
Бронхиальная астма легкая, 1-2 ступень	Бронхиальная астма средней тяжести, 3 ступень	Бронхиальная астма тяжелая, 4 ступень

1. Бронхиолит, острый обструктивный бронхит (РС-ПГ-АДЕНОВИРУСЫ, МИКОПЛАЗМА, ПНЕВМОЦИСТЫ ХЛАМИДИИ И ДР.)	1. РОБ (инфекционный эндобронхит или ирритантный).	1. Муковисцидоз.
2. ГРБ : чрезмерное возбуждение местных и центральных рефлексов.	2. Бронхопульмональная дискинезия (после ИВЛ в период новорожденности).	2. Облитерирующий бронхиолит.
	3. Незрелость и пороки развития бронхов (Мунье-Куна, Вильямса-Кемпбелла, Мак-Леода).	3. Первичная легочная гипертензия.
	4. Аспирационные бронхиты (гастрозофогальный рефлекс и др. причины).	4. Пороки развития сосудов легких.
	5. Инородные тела бронхов.	5. α 1-антитрипсиновая недостаточность.
	6. Аллергический экзогенный альвеолит.	6. Синдром первичной цилиарной дискинезии.
	7. ВПС.	7. Идиопатический фиброзирующий альвеолит (Хаммана-Рича).
	8. Аллергический бронхолегочный аспергиллёз.	8. Обструктивные поражения легких при ПИДС.
		9. Первичный легочный гемосидероз.
		10. другие наследственные заболевания с явлениями ХОБ.

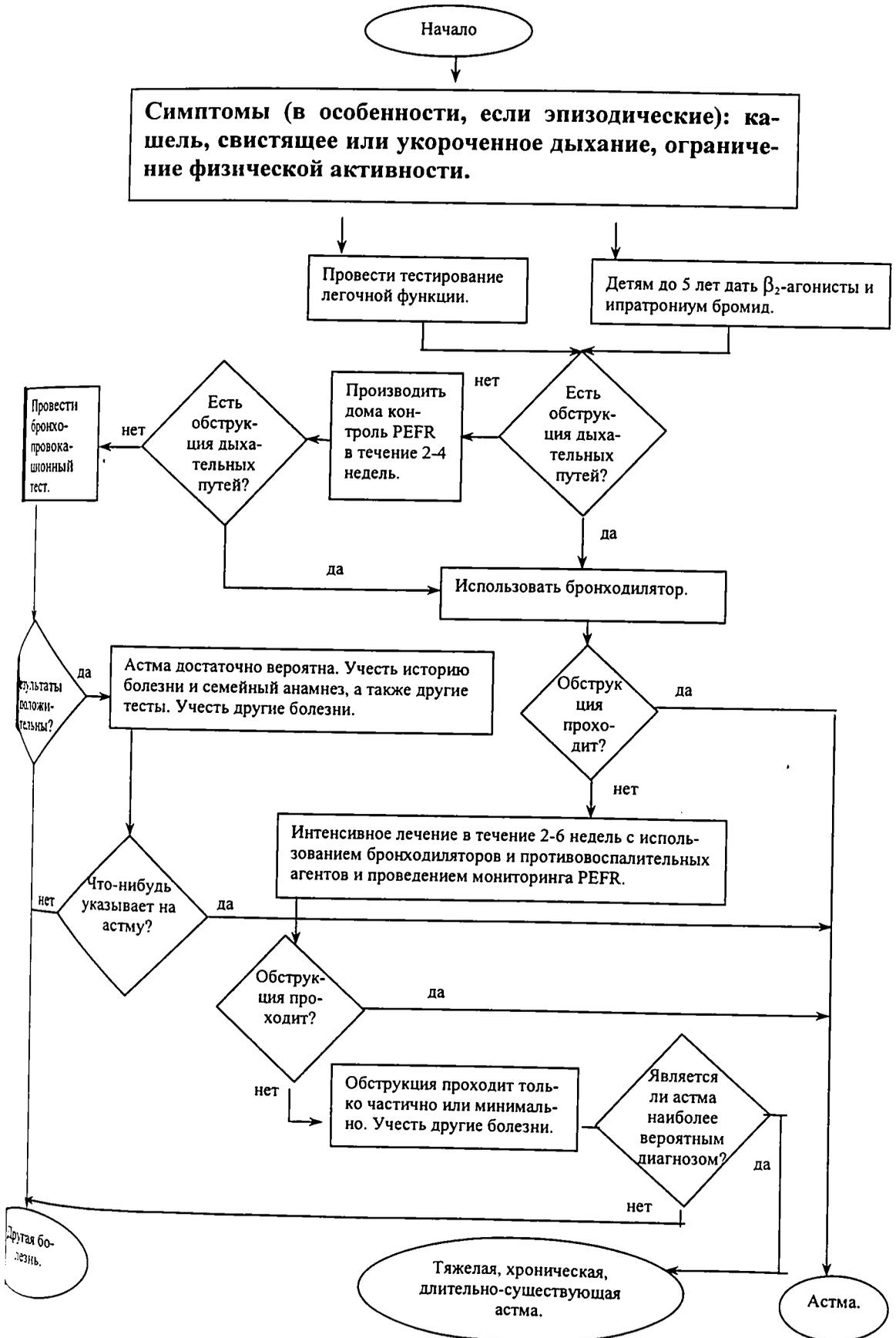
Диагностика

1. Клиника (обратимость БО, частота, длительность, наличие инфекционного синдрома).	5. Компьютерная томография.
2. Анамнез - целенаправленный и полный.	6. Специфическая диагностика.
3. Рентгенография грудной клетки.	7. Функциональная диагностика.
4. Эффективность патогенетической терапии.	8. УЗИ сердца.
5. Бронхологическое исследование.	9. Генная диагностика.

Все эти виды обструкции проявляются на высоте вирусной инфекции, а все заболевания третьей группы имеют сходство с клинической картиной бронхиальной астмы, трудно поддающейся лечению (эндогенной).

Примечание: ГРБ- гиперреактивность бронхов, РОБ- рецидивирующий обструктивный бронхит, ИВЛ-искусственная вентиляция легких, ВПС-врожденные пороки сердца, ПИДС-первичное иммуно-дефицитное состояние, ХОБ- хронический обструктивный бронхит, УЗИ- ультразвуковое исследование.

Рис.2.1 Алгоритм для диагностики астмы у детей.



Все национальные программы по борьбе с астмой в мире рекомендуют раннее, «агрессивное» лечение как базисное, так и превентивное согласно тяжести болезни. И главное направление этих программ ориентирует врачей на раннее выявление данного заболевания и обучение врачей, родителей и пациентов. С 1994г. мы работали над внедрением рекомендаций МК(1992) в нашем городе.

Для внедрения в жизнь программных пунктов МК и систематизации целенаправленной работы, было разработано положение об Аллерго-респираторном центре (АРЦ), его структурных единицах, (отделение с алерго- и диспансерным кабинетом, кабинеты аллерголога в поликлиниках, специализированные дошкольные учреждения), штатах, функциональных обязанностях персонала. Разработана документация для сбора информации о больном и создания электронной базы данных, а также различные учетные формы, для последующего анализа. С администрацией города решены вопросы финансирования деятельности АРЦ, утвержденного на базе специализированного отделения (1994).

С 1995г. полностью реконструирован и оснащен специализированный детский аллергокомбинат, курируемый АРЦ, ориентированный на оздоровление профильных больных дошкольного возраста, С 1997г. перепрофилировано еще одно детское дошкольное учреждение с той же целью.

С февраля 1995г. начала функционировать при АРЦ Астма-школа (АШ) по обучению родителей, дети которых страдают бронхиальной астмой. Взята за основу программа лечения астмы (с МК 1992г.), включающая шесть частей:

- Обучение больных с целью достижения партнерства в лечении астмы.
- Оценка и мониторинг тяжести астмы с помощью симптомов и, если это возможно, измерение функционального состояния легких.
- Возможность избежать воздействия факторов риска астмы или их контроль

- Разработка индивидуальных планов для проведения длительного лечения
- Создание плана лечения обострений
- Обеспечение регулярного наблюдения

Для обучения в АШ в первую очередь приглашались родители, чьи дети обследуются в отделении, для облегчения контакта с врачом. Постоянно при сборе анамнеза, мы обнаруживали насколько низка медицинская грамотность населения, а зачастую и медиков, что еще больше осложняло течение заболевания. С началом работы АШ и показом занятий по телевидению, спрос на обучение в ней резко возростал. Всего обучено за это время 469 родителей. У 52,5% детей, обследованных в отделении и находящихся в банке данных, родители прошли обучение в АШ. В дальнейшем они имели возможность осуществлять диспансерное наблюдение своим лечащим врачом так же в фиксированные дни. Мы ведем учет регрессии симптомов с помощью ведения дневника самоконтроля и коррекцию лечения.

За основу программы занятий с родителями первоначально была взята рекомендуемая направленность материалов: "Методика проведения занятий для больных бронхиальной астмой в астма-школе" и "12 рассказов о бронхиальной астме" [105,16,17, 28] с собственными добавлениями исходя из региональной специфики и особенностей течения болезни у детей. Используются также лицензионные видеофильмы и другие иллюстрационные материалы по БА.

Важным считаем подчеркнуть ответственность родителей за течение болезни, выявление причин, провоцирующих симптомы ее и при возможности целенаправленное устранение их. Главной задачей считаем воспитание у родителей адекватного отношения к болезни и антиастматическим препаратам. Мы демонстрируем все препараты, пикфлоуметры, спейсеры, ингаляторы, объясняя механизмы действия и обучая технике их использования, а также дневники самоконтроля и истории болезни наших особо исполнительных пациентов.

Наряду с указанным мы провели тематические семинары по программе астма-школы с врачами, заведующими поликлинических отделений, медработниками дошкольных учреждений, с целью понимания многих вопросов, связанных с БА и организацией медицинского обслуживания данной категории больных.

В 1996г. была составлена АНТИАСТМАТИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА для детей на основе совместного доклада Всемирной Организации Здравоохранения и Национального института Сердце, Легкие, Кровь(США) "Бронхиальная астма. Глобальная стратегия" (1995г.), адаптированная конкретно на условия нашего города. Основными задачами ее являются: раннее выявление детей страдающих БОЗ, главной из которых является бронхиальная астма, назначение, своевременного, поэтапного дифференцированного лечения, решение вопросов обеспечения антиастматическими препаратами и приборами, обеспечение качества жизни, соответственно возраста, профилактика обострений и инвалидизации в последующем периоде, обучение медицинских работников и широких слоев населения с данной патологией у детей.

В марте 1997г. проведена городская конференция для родителей по типу «астма –день», на которой присутствовало около 500 родителей. Мы убедились в эффективности этого метода массового обучения и большой заинтересованности родителей.

Распространенность БОС и АД изучалась путем анкетирования детского населения городе в 1989г., с участием 15154 детей и в 1996-1997г. -39939 детей в возрасте от 0 до 14 лет. Осведомленность жителей города по данной патологии способствовала активному участию их в во всех проводимых исследованиях.

Адаптировав международную анкету и опросник (Р.С. Burney и ключевые вопросы при постановке диагноза БА, GINA) к местным условиям, мы разработали свой вариант и распространили его по детским учреждениям города, после проведения организационно-разъяснительной работы.

Уровень загрязнения атмосферы оценивался по данным Росгидромета на 4 стационарных пунктах с 3 разовым забором воздуха в сутки и передвижного поста ГорЦСЭН.

Продольное эколого-эпидемиологическое исследование проводилось в течение 2 месяцев 1998г., с круглосуточным отслеживанием наличия их в атмосфере района исследования PM_{10} , $PM_{2..5}$, SO_2 и NO_2 . В исследовании участвовали 83 ребенка в возрасте от 7 до 12 лет, распределенные на 2 группы - имевшие БОС, в предшествующие исследованию 12-24.

Анамнестическая анкета

1. Ф.И.О. _____ Дата рождения _____ Пол (м/ж.) _____
 Жилищ. условия: 1-удовл. 2-неудовл. _____ Материал. условия: 1-удовл. 2-неудовл. _____
 Организованность на момент обращения: 1-организ. 2-временно неорг. 3-не посещ. д/к _____
 Территориальный район проживания (#31) _____ Когда здесь поселились (дата) _____
 Предыдущее место жительства (#31) _____ Когда там поселились (дата) _____
 Контакт матери во время берем. с вредными веществами (да/нет) _____
 Физические (#11) _____ Химические (#12) _____ Психические (#13) _____ Эпидермальные (#14) _____

2. Состояние здоровья родителей и их родственников

1 линия родства - сестры и братья отца и матери ребенка
 2 линия родства - родители отца и матери ребенка
 3 линия родства - сестры и братья родителей отца и матери ребенка

примечание

Заболевания по системам	Мать			Отец				
	Мать	1 линия родства	2 линия родства	3 линия родства	Отец	1 линия родства	2 линия родства	3 линия родства
Органы дыхания (#1)								
Лор (#2)								
Эндокринные (#3)								
Сердечно-сосуд. (#4)								
Бол. крови (#5)								
Бол. МПС (#6)								
Органы пищеварения (#7)								
Аутоимун. заболевания (#8)								
Рак (#15)								
Аллергические заболев. (#9)								
Злоупотребления (#10)								

3. Прочие анамнестические данные

1. Беременность и роды: № беременности _____ Налич. выкидышей мертворожд. (да/нет) _____
 Токсикоз в 1 половине беременности (да/нет) _____ 1. тошнота, рвота 2. рвота сильная 3. рвота средняя 4. слабая _____
 Токсикоз во 2 половине беременности (да/нет) _____ 1. водянка 2. нефропатия 3. пов. АД 4. анемия _____
 Угроза выкидыша (да/нет) _____
 Инфекционные заболевания (да/нет) _____
 1. _____ в сроке _____ недель
 2. _____
 3. _____
 Реакция на медикаменты (да/нет) _____ медикаменты _____
 Чрезмерное употребление (#24) _____
 Патология родов (да/нет) _____ Код патологии (#25) _____
 Выписан из роддома: 1. Домой 2. В реанимацию 3. В отделение недоношенных 4. Грудное отд. _____
 Масса при рождении: 1. Менше 2 кг. 2. Больше 4 кг. 3. 2-4 кг. _____
 Вскармливание до 1 года. 1. Грудное 2. Раннее смеш. 3. Искусствен. с рождения _____

4. Перенесенные заболевания

Нозология (#29)	до 1 года кол-во	1-3 кол-во	4-6 кол-во	> 7 лет кол-во
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				

5.

Аллергические проявления у ребенка

Код аллерг. проявления	Возраст		Длительность		Частота симптома (#34)	Код провоц. фактор (#30)	География проявления (#31)
	месяц	год	ч/д/н/м	кол-во			
КОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ (#20)							
1.							
2.							
3.							
4.							
5.							
РЕСПИРАТОРНЫЙ СИНДРОМ (#21)							
1.							
2.							
3.							
4.							
5.							
- КОНЕЦ АНАМНЕСТИЧЕСКОЙ АНКЕТЫ -							

Регрессия симптомов в процессе диспансеризации

Ф.И.О. _____ Дата рождения _____ пол (ж/м) _____

Код аллерг. проявления (#1, #21, #29)	Возраст		Длительность		Частота симптома (#34)
	месяц	год	ч/д/н/м	кол-во	
РЕСПИРАТОРНЫЙ СИНДРОМ					
1.					
2.					
3.					
4.					
5.					
6.					
7.					
8.					
9.					
10.					
11.					
12.					
13.					
14.					
15.					
16.					
17.					
18.					
19.					
20.					

ПРИМЕЧАНИЕ:

Если в начале поля заполнения стоит символ # и рядом с ним номер, например, #1 или # 32, то это означает, что в данное поле надо вписывать номер ответа из справочника с номером кода 1 или 32...

КОДЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ (АРЦ Г.Н-ТАГИЛ)

КОД	НАИМЕНОВАНИЕ КОДА	СОДЕРЖАНИЕ КОДА
1.0	ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ	0;1-ХР.БРОНХ.; 2-ХР.ПНЕВМОН.; 3-БР.ЭКТ БОЛ.; 4-БР АСТМА; 5-ИБЛ
2.0	ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛОР	0;1-СИНУСИТ; 2-ГАЙМОРИТ; 3-ХР.ТОНЗИЛИТ; 4-ХР.ФАРИНГИТ; 5-ЧАСТЫЕ ОРВИ; 6-АДЕНОИДИТ
3.0	ЭНДОКРИННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	0;1-ОЖИРЕНИЕ; 2-ДИАБЕТ; 3-ГИПЕРТИР; 4-ГИПОТИРЕОЗ
4.0	СЕРДЕЧ.-СОСУД.С-МА	0;1-РЕВМАТИЗМ; 2-ПОРОКИ СЕРДЦА; 3-ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ. 4-ВСД ГИПО-ТИП; 5-ВСД ГИПЕРТИП; 6-ИБС; 7- ИНФАРКТ
5.0	БОЛЕЗНИ КРОВИ	0;1-АНЕМИЯ; 2-НАР.СВЕРТ.КРОВИ; 3-ТРОМБОЦИТОПЕНИИ; 4-ГЕМОФИЛИЯ; 5-ПРОЧИЕ
6.0	БОЛ.МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ	0;1-ХР.ПИЕЛОНЕФРИТ; 2-ХР.ГЛ.НЕФРИТ; 3-ОПУЩЕНИЕ ПОЧЕК; 4-ХР.ЦИСТИТ; 5-БАКТ.УРИЯ; 6-ПРОСТАТИТ
7.0	БОЛ.ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ	0;1-ХР.ХОЛЕЦИСТИТ; 2-ХР.ГЕПАТИТ; 3-ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ; 4-ХР.ГАСТРИТ; 5-ХР.ЭНТЕРЕКОЛИТ; 6-ЛЯМБЛИОЗ; 7-ГЕЛЬМИНТОЗ; 8-ДИСБАКТЕРИОЗ; 9-ПАНКРЕАТИТ
8.0	АУТОИМУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	0;1-РЕВМАТИЗМ; 2-РЕВМ АРТРИТ; 3-СКЛЕРОДЕРМ; 4-ДЕРМАТОМИОЗИТ. 5-АИТ; 6-ПРОЧИЕ
9.0	АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	0;1-БР.АСТМА; 2-АЛЛЕРГ.БРОНХИТ; 3-РИНИТ КРУГЛОГОД.; 4-РИНИТ СЕЗОН.; 5-РИНИТ СИТУАЦ.; 6-КОНЬЮКТИВИТ; 7-ЭКЗЕМА; 8-КРАПИВНИЦА; 9-НЕЙРОДЕРМИТ; 10-ОТЕК КВИНКЕ; 11-ПСОРИАЗ; 12-АЛЛЕРГ.ДЕРМАТИТ; 13-АЛЛЕРГ.РИНИТ
10.0	ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЯ	0;1-АЛКОГОЛЬ; 2-КУРЕНИЕ; 3-НАРКОТИКИ
11.0	ВРЕДНЫЕ ФИЗИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ	0;1-ШУМ; 2-ВИБР; 3-ВЫС.Т; 4-НИЗ.Т
12.0	ВРЕДНЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ	0;1-КРАСИТ;2-УДОБР; 3-ЛАКИ;4- РЕЗИНА;5- МЕДИКАМЕН ТЫ; 6-АЛКОГОЛЬ; 7-НИКОТИН; 8-СТ.ПОРОШОК; 9-ХЛОР.СОДЕР.; 10-ПРОЧ.
13.0	ВРЕДНЫЕ ЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ	0;1-ХР.СТРЕССЫ;2-ЭПИЗОДИЧ.СТРЕССЫ
14.0	ЭПИДЕРМАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ	0;1-КОШКИ; 2-СОБАКИ; 3-ПУХОВ.ПОДУШКИ; 4-ДР.ДОМ ЖИВОТНЫЕ
15.0	РАК	1-КРОВИ; 2-ЛИМФЫ; 3-ОРГАНОВ; 4-ПРОЧИЙ
20.0	АЛЛЕРГ.КОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У РЕБ	0;1-АЛЛЕР.ДЕРМ.С МИН ПРОЯВ.; 2-АЛЛЕРГ.Д-ИТ ДИФФ.; 3-ИСТИН.ЭКЗЕМА ЛОК.; 4-ИСТИН.ЭКЗЕМА ДИФФ.; 5-СУХАЯ ЭКЗЕМА; 6-ВЛЯШЕЧ.ЭКЗЕМА; 7-НЕЙРОДЕРМИТ ЛОК.; 8-НЕЙРОД.Т ДИФФУЗ.; 9-НЕЙРОДЕРМИТ ДИССЕМ.; 10-ОТЕК КВИНКЕ; 11-ИНОФИЦИРОВ ЭКЗЕМА; 12-КОНТАКТ ДЕРМАТИТ; 13-КРАПИВНИЦА
21.0	АЛЛЕРГО-РЕСПИРАТОРНЫЙ СИНДРОМ У РЕБ.	0;1-ПРИСТУП.КАШЕЛЬ БЕЗ ПРИЗ.ОРВИ УТРОМ; 2-ПРИСТУП.КАШЕЛЬ БЕЗ ПРИЗ.ОРВИ ДНЕМ; 3-ПРИСТ.КАШЕЛЬ БЕЗ ПРИЗ.ОРВИ НОЧЬЮ; 4-ВАЗОМОТОР.РИНИТ СЕЗОН.; 5-ВАЗ.РИНИТ КРУГЛОГОД.; 6-ВАЗ РИНИТ СИТУАЦ.; 7-СВИСТЯЩ.ДЫХАН.ДИСТАНЦ.; 8-ПРИСТУП УДУШЬЯ; 9-БРОНХ.АСТМАДИАГН.;10-РЕЦ.ОБОСТР.БРОНХИТ;11-АСТМАТИЧ.БРОНХИТ; 12-СБО НА ФОНЕ ОРВИ; 13-НОЧНЫЕ АСТ.СИМПТОМЫ; 14-Т-РА ДО ВОЗ.СБО ДО 37.5; 15-Т-РА ДО ВОЗ.СБО 37.6-38.5; 16-Т-РА ДО ВОЗ.СБО 38.6-.39; 17-Т-РА ДО ВОЗ.СБО > 39; 18-СТЕН.ДЫХ БЕЗ ОРВИ; 19-СПАСТ.КАШЕЛЬ СИТУАЦ.; 20-ХРИПЫ В ЛЕГКИХ
22.0	ТОКСИКОЗ В 1 ПОЛОВИНЕ БЕРЕМЕННОСТИ	0;1-ТОШНОТА; 2-РВОТА СИЛЬНАЯ; 3-РВОТА СРЕДНЯЯ; 4-РВОТА СЛАБАЯ
23.0	ТОКСИКОЗ ВО ВТОРОЙ ПОЛОВИНЕ БЕРЕМЕННОСТИ	0;1-ВОДЯНКА; 2-НЕФРОПАТИЯ; 3-ПОВЫШЕННОЕ АД; 4-АНЕМИЯ
24.0	ЧРЕЗМЕРНОСТИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ	0;1-СЛАДОСТИ; 2-МОЛОКО; 3-ЦИТРУСОВЫЕ; 4-ФРУКТЫ; 5-АЛКОГОЛЬ; 6-КУРЕНИЕ; 7-ШОКОЛАД; 8-СОЛЕНИЯ; 9-ПРОЧИЕ
25.0	ПАТОЛОГИЯ РОДОВ	0;1-РАННЕЕ ОТХОЖДЕНИЕ ВОД; 2-СЛАБАЯ РОД ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ; 3-КЕСАРЕВО СЕЧ.; 4-НЕПР.ПОЛОЖ.ПЛОДА; 5-АСФИКСИЯ; 6-АСПИРАЦИЯ; 7-ГИПОКСИЯ; 8-РОДОВАЯ ТРАВМА; 9-ЭНЦ.ПАТИЯ; 10-ПРОЧИЕ

26.0	ВЫПИСАН ИЗ РОДДОМА	0;1-ДОМОЙ; 2-В РЕАНИМАЦИЮ; 3-В ОТДЕЛЕНИЕ НЕДОНОШЕННЫХ, 4-В ГРУДНОЕ ОТДЕЛЕНИЕ
27.0	МАССА ПРИ РОЖДЕНИИ	1-МЕНЬШЕ ДВУХ КГ; 2-БОЛЬШЕ ЧЕТЫРЕХ КГ; 3-ОТ 2 ДО 4 КГ
28.0	ВСКАРМЛИВАНИЕ ДО 1 ГОДА	1-ГРУДНОЕ; 2-РАННЕЕ СМЕШАННОЕ; 3-ИСКУСТВ.С РОЖДЕНИЯ; 4-ИСКУССТВЕННОЕ РАННЕЕ
29.0	НОЗОЛОГИЯ	0;1-ЧАСТЫЕ ОРВИ>ТРЕХ Р/ГОД; 2-РЕДКИЕ ОРВИ; 3-ЛАРИНГО-ТРАХЕИТ СТЕНОТИЧ.; 4-ЛАРИНГОТРАХЕИТ БЕЗ СТЕНОЗА; 5-ТРАХЕИТЫ; 6-АТИПИЧНЫЕ ОРВИ(Т<37.5); 7-РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ ЛАРИНГОТРАХЕИТ; 8-СТОМАТИТ; 9-ЧАСТЫЕ ОТИТЫ; 10-БРОНХИТ ПРОСТОЙ;11-БРОНХИТ ОБСТРУКТИВНЫЙ; 12-ПНЕВМОНИЯ; 13-ГНОЙНЫЙ РИНИТ(ЧАСТО), 14-ГНОЙНЫЙ РИНИТ (РЕДКО); 15-АНГИНА ФОНИКУЛЯРНАЯ; 16-СКЛОННОСТЬ К ПОНОСАМ;17-СКЛОН-НОСТЬ К ЗАПОРАМ; 18-ЛЯМБЛИОЗ; 19-ДИСБАКТЕРИОЗ; 20-КОРЬ; 21-ВЕТРЯНКА; 22-СКАРЛАТИНА; 23-ДИФТЕРИЯ; 24-КОКЛЮШ; 25-КОРЕВ.КРАСНУХА; 26-ПАРОТИТ; 27-МЕНИНГИТ; 28-КИШЕЧНЫЕ; 29-ГЕРПЕС; 30-ПРОЧИЕ; 31-ГЕПАТИТ; 32-ТРАНЗИТОРНЫЙ ИМУНОДИФ.
30.0	ПРОВОЦИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ У РЕБЕНКА	0;1-КОР МОЛ.; 2-СМЕСИ; 3-СОКИ ФРУКТЫ; 4-ОБЛИГАТ АЛЛ. НЫ; 5-ЖИВОТН.; 6-РАСТЕН.ЦВЕТЫ; 7-РЫБА; 8-МЕДИКАМ; 9-ПРИВИВКИ; 10-ОПРЕДЕЛ.КВАРТИРА; 11-ПОСТЕЛЬ; 12-ФИЗ НАГР; 13-ЭМОЦИИ; 14-ЗАБОЛ ВИРУС ИНФ.; 15-МЕТЕОФАКТОРЫ; 16-АТМ ВЫБРОСЫ; 17-ВЛАЖН.; 18-СЫР.ПОМЕЩ.; 19-ПЛЕСЕНЬ; 20-ИНГАЛ.АГЕНТЫ; 21-СЕЗОН.ОБОСТР.; 22-СВЯЗЬ С ПОСЕЩ.Д/КОЛ.; 23-КОНТАКТ С БОЛЬНЫМИ; 24-ПИЩ.ДОБАВКИ-КРАСИТ.
31.0	ТЕРРИТОРИЯ ПРОЖИВАНИЯ	0;1-ВАГОНКА; 2-Ц.ГОРОДА; 3-КР.КАМЕНЬ; 4-ВЫЯ; 5-ГТМ; 6-ЕВСТОНИХА; 7-Г.КАМЕНЬ; 8-СУХ.Р-Н; 9-АЛТАЙСКИЙ; 10-СЕВЕРНЫЙ; 11-Т.СТРОЙ; 12-РУДН; 13-ПЕТРОК; 14-ВИСИМ; 15-ЛАЙСК; 16-САЛКА; 17-СТАРАТЕЛЬ; 18-ПРОЧ.; 19-СМЫЧКА; 20-Н.КУШВА; 21-НЕ ИМЕЕТ ЗНАЧЕНИЯ
32.0	УСЛОВ.ОБОЗН.ДЛЯ ПЕРИОДА ПРОЯВЛЕНИЯ-ЧАСЫ/ДНИ/НЕДЕЛИ/МЕСЯЦ	Ч.Д.Н.М
33.0	ПОЛ "М" - МУЖСКОЙ / "Ж" - ЖЕНСКИЙ	М;Ж
34.0	КОДЫ ЧАСТОТЫ И ДЛИТ.ПРОЯВЛЕНИЯ РЕСПИРАТ.АЛЛЕРГ.ПРИ ЗНАКОВ	0;1-<1..ДВ.Р/Н.КР.СИМ.; 2- НОЧ АСМ.С-МЫ<1/2 Р/М; 3- >1/2 Р.НЕД ОБ.; 4-СИТУАЦ.СИМП; 5-ОБОСТР.3-5 Р.Г; 6-НОЧ.АСТМ СИМП.>2Р МЕС.; 7-ПОСТ.СИМПТ.; 8-ЕЖЕМЕС. ОБОСТР; 9-ОБОСТР.1-3 Р.ГОД; 10-РЕМИССИЯ
35.0	КОДЫ ЦЕНТРА ЛЕЧЕНИЯ	1-СТАЦИОНАР; 2-АЛЛЕРГОКАБИНЕТ ДИСПАНСЕРА; 3-САНАТОРИЙ; 4-СПЕЦ.ГРУППА В Д/К; 5-АЛЛЕРГОКАБ.ПОЛИКЛИНИКИ; 6-КАБИН.НЕТРАДИЦ.ТЕРАПИИ; 7-АСТМАКЛУБ; 8-ДИСП.КАБИНЕТ АРЦ
36.0	ФУНКЦИИ ДЫХАНИЯ	1-РЕФ.>80%; 2-РЕФ.60-80%; 3- РЕФ.<60%
37.0	ЖИЛИЩНЫЕ УСЛОВИЯ	1-УДОВЛ.; 2-НЕУДОВЛ.
38.0	МАТЕРИАЛЬНЫЕ УСЛОВИЯ	1-УДОВЛ.; 2-НЕУДОВЛ.
39.0	ОРГАНИЗОВАННОСТЬ НА МОМЕНТ ОБРАЩЕНИЯ	1-ОРГАНИЗОВАН; 2-ВРЕМ.НЕОРГАНИЗ.; 3-НЕ ПОСЕЩ.Д/К
40.0	МАКС.СУТ.КРАТН. ИНГАЛЯЦ.СИМПАТОМИ МЕТИКОВ	1-ОТ 1 ДО 4РАЗ; 2-ОТ 5 ДО 8 РАЗ; 3-ОТ 9 И БОЛЕЕ РАЗ; 4-ПОЛНОСТЬЮ ОТКАЗАЛСЯ
41.0	КОРТИКОСТЕРОИДНАЯ ТЕРАПИЯ	1-ПОСТОЯННО; 2-ЭПИЗОДИЧЕСКИ
42.0	ЗАВИСИМОСТЬ ПРИСТУПОВ ОТ ГОРОДА	1-ТОЛЬКО В ГОРОДЕ; 2-ТОЛЬКО НА ВЫЕЗДЕ; 3-НЕТ СВЯЗИ
50.0	ЕСЛИ ДА/НЕТ ТО -> "+" ->ДА / "-" ->НЕТ	+;-
51.0	НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	0;1-ГИДРОЦЕФАЛЬНЫЙ С-М; 2-ПЕРИНАТАЛЬНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ; 3-ХР.ВЕРТЕБРО-БАЗИЛАРНАЯ Н-СТЬ

_____ перо подушки _____ 3. Пыльцевые _____ береза _____ дуб _____ клен _____ ольха _____ тополь _____ осина _____ ива _____
_____ лебеда _____ ежа сборная _____ кукуруза _____ полынь _____ костра _____ амброзия _____ одуванчик _____ пырей _____
_____ эчник _____ райграс _____ лисохвост _____ овсяница _____ рожь _____ тимофеевка _____ лещина _____ мятник _____
_____ амальные _____ шерсть кошки _____ м. свинки _____ овцы _____ собаки _____ кролика _____ волос человека _____ перхоть лошади _____
_____ овые _____ гриб альтернария _____ гриб ризопус _____ 6. Гистамин _____

_____ ние сенсбилизации в иммуноферментном тесте .IgE _____ 1. Бытовые _____ I6 таракан пруссак _____ H1 домашняя пыль _____ D1 _____
_____ 2. Пыльцевые _____ береза _____ тимофеевка _____ полынь _____ 3. Эпидермальные _____ E1 эпидермис кошки _____ E2 _____
_____ ис собаки _____ E5 перхоть собаки _____ 4. Пищевые _____ F1 яичный желток _____ F2 молоко _____ F3 треска _____ F4 пшени-
_____ F5 рожь _____ F9 рис _____ F11 гречиха _____ F14 соевые бобы _____ F26 свинина _____ F27 говядина _____ F35 картофель _____
_____ ковь _____ F45 дрожжи _____ F49 яблоко _____ F75 яичный желток _____ F83 мясо курицы _____ F85 киви _____ F204 банан _____
_____ ла _____ F _____ капуста _____

_____ ационная проба сделана _____ Ингаляционная: 1. Гистамин _____ 2. Ацетилхолин _____ 3. Холод _____ 4. Физ. нагр. велоэрг. _____
_____ ван на дисбактериоз _____ патоген. микробы семейства кишечных _____ общ. кол-во кишечной палочки _____ кишеч. палочка _____
_____ выпр. фермен. св-ми _____ лактозонегативные энтеробактерии _____ гемолизирующие кишечные палочки _____ кокковые _____
_____ общей сумме микробов _____ % гемализир. стафилокков из числа всех кокков _____ фекальные стрептококки _____
_____ ый стафилококк _____ микробы рода протей _____ грибы рода кандиды _____ бифидобактерии _____ лактобактерии _____
_____ ды _____ кишечные палочки M-17 _____

_____ ван на АЛЬФА 1 антитрипсин _____ Сделана потовая проба _____ 1. хлориды пота > 60 _____
_____ Альфа2 _____ Бэта _____ Гамма _____ Серомукоиды _____ Об.белок _____ Альб _____ Амилаза _____ Холестерин _____
_____ Бэта-липо _____ Тимоловая пр. _____ Об.билирубин _____ Сулемовая пр. _____ Прем(Вr) _____
_____ мальабсорбцию _____ 1. Трипсин _____ 2. Липаза _____

_____ ошной полости : Желчный пузырь _____

_____ удочная железа _____

_____)=S _____

_____ иадации _____

ГЛАВА 3. ВЛИЯНИЕ ИНТЕНСИВНОГО ТЕХНОГЕННОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ НИЖНЕГО ТАГИЛА.

3.1. Характеристика частоты и структуры обструктивных заболеваний органов дыхания за период с 1972 по -1997.

Нижний Тагил, второй по численности населения город Свердловской области, является одним из самых промышленно загрязненных городов Российской Федерации и отнесен к зоне чрезвычайной экологической ситуации в 1995г.

Основными источниками загрязнения атмосферы в Нижнем Тагиле являются примыкающие друг к другу промплощадки Нижне-Тагильского металлургического комбината (НТМК) и Уралвагонзавода (УВЗ). Первая из них находится посреди городской застройки, так что практически при любом направлении ветра под влиянием выбросов НТМК оказываются те или иные жилые кварталы города. Существенное значение имеют также выбросы производственного объединения "Уралхимпласт", аглофабрики Высокогорского горно-обогатительного комбината, цементного и котельно-радиаторного заводов, ПК Полимер, а также выхлопные газы автотранспорта. В целом, на 48 промышленных предприятиях города имеется 4705 стационарных источников загрязнения атмосферы.

Систематический мониторинг загрязнения атмосферного воздуха ведётся на 4-х стационарных постах Госгидромета, окружающих полукольцом территорию НТМК и УВЗ вблизи её границ, а также на посту городского Центра госсанэпиднадзора, расположенном к юго-западу от НТМК вблизи городской черты. Число постов и их размещение нельзя признать удовлетворительными, так как население жилых массивов, для которых эти посты характеризуют загрязнение атмосферы, составляет лишь приблизительно 62% населения города в целом.

Далеко не полный перечень поступающих в атмосферу загрязняющих веществ включает 141 наименование, относящихся к 4-м классам

вредности и представляющих серьезную опасность для здоровья населения. Однако измеряются концентрации только 43 загрязнителей, причём не все они определяются на каждом посту мониторинга. Несмотря на эти недостатки системы мониторинга, его результаты дают определённое представление о том, какие загрязнители могут быть отнесены к наиболее важным.

При отборе таких приоритетных загрязнителей атмосферного воздуха мы ориентировались на отношение средней за год среднесуточной концентрации к величине среднесуточной ПДК, превышающее 1,0, а для загрязнителей однонаправленного действия (в частности, для раздражающих газов) - на сумму соответствующих отношений, если она превышала 1,0. С учётом этого критерия при анализе данных мониторинга за 1995 г., в "короткий список" были включены сернистый ангидрид, фенол, формальдегид, двуокись азота, аммиак, сероводород, бенз(а)пирен, сероуглерод и пыль.

Для каждого из перечисленных вредных веществ характерен широкий и не совпадающий полностью спектр токсического действия. Это позволяет предположить возможность различных неблагоприятных изменений здоровья населения, связанных с влиянием на него промышленного загрязнения атмосферного воздуха. Такая ситуация является типичной. Поэтому Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и Программа ООН по окружающей среде (UNEP) считают актуальной задачу поиска для каждой подобной ситуации того заболевания или отклонения от нормального статуса организма, которые могут служить наиболее чётким и наименее спорным индикатором зависимости популяционного здоровья от вредного воздействия окружающей среды [138]. Именно для таких индикаторов и предполагается необходимым искать доказательства этой зависимости и давать оценку её значимости в конкретных условиях вредной экспозиции для конкретной популяции.

По нашим данным, именно бронхообструктивные заболевания (БОЗ) у детей являются высоко информативным индикатором вредного влияния атмосферных загрязнений. В Нижнем Тагиле отмечается рост детской респираторной заболеваемости в соответствии с увеличением среднесуточных концентраций раздражающих газов. Параллельно росту средних концентраций раздражающих газов в атмосфере города с 1975 по 1980 год (Рис.3.1) росла потребность в госпитализации детей с трахеобронхитами.

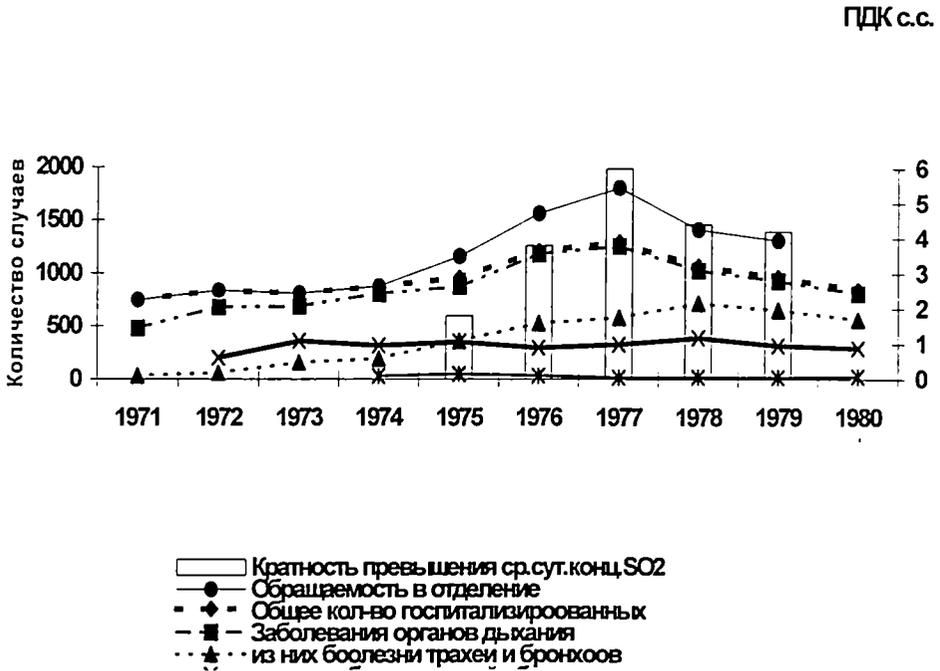


Рис.3.1 Обращаемость в пульмонологическое отделение в сопоставлении с загрязнением атмосферы г.Н.Тагила SO2.(1971-1980г.)

Вслед за пиковыми концентрациями наблюдается повышенная обращаемость детей в пульмонологический стационар (Рис.3.2).

Вслед за пиковыми концентрациями наблюдается повышенная обращаемость детей в пульмонологический стационар (Рис.3.2).

На рисунке 3.2 показана типичная годовая динамика обращаемости в пульмонологическое отделение и госпитализации детей по поводу респираторных заболеваний на примере деятельности его в 1979 года.



Рис.3.2 Обращаемость и госпитализация детей в аллерго-респираторное отделение в сопоставлении со степенью загрязнения воздуха сернистым газом, двуокисью азота, фенолом и сероводородом по месяцам года (1979г.).

Максимум обращаемости пришёлся на март-апрель и на октябрь, а повышение её начиналось уже в сентябре, что можно объяснить характерными для этих месяцев неустойчивыми погодными условиями. Однако именно на март-апрель пришёлся также и пик загрязнённости раздражающими “пульмотоксичными” газами, выраженной как сумма отношений максимальных зарегистрированных концентраций SO_2 , NO_2 , H_2S и фенола к соответствующим максимально-разовым ПДК, а в октябре отмечался новый подъём этой загрязнённости. Наиболее же показателен был период с мая по август месяц включительно. На протяжении этих месяцев обращаемость и госпитализация имели заметную тенденцию к постепенному снижению. Такую тенденцию трудно связать только с климатиче-

ским фактором, так как это тёплый период года с довольно стабильными погодными условиями, а самый тёплый месяц года (июль) дал даже несколько более высокие показатели, чем июнь и август. Однако, как видно из рис. 3.2, именно в течение этого периода постепенно снижалась суммарная загрязнённость атмосферного воздуха перечисленными газами.

В целом, такая динамика показателей обращаемости позволяет думать, что развитие острой бронхолегочной патологии у детей, проживающих в Нижнем Тагиле, зависит от сочетанного действия климатических условий и промышленного загрязнения атмосферного воздуха. При этом нарастало не только число случаев бронхита и лариноготрахеита, протекающего с острым отеком гортани, но и тяжесть состояния, частота и длительность бронхитических эпизодов у детей, выраженных как клинически, так и эндоскопически.

На бронхологическое обследование и лечение мы брали детей с тяжёлым и рецидивирующим бронхитом, у которых хрипы в легких сохранялись более двух недель. С 1975 года было сделано 2289 бронхоскопий. При этом удалено 45 инородных тел, выявлены различные пороки развития трахеи и бронхов у 69 детей, а у 73 % детей имелся различной степени выраженности катарально-гнойный эндобронхит. Потребность в бронхосанациях нарастала, составляя более 200 в год.

Сопоставив обращаемость детей в поликлинику и стационар по поводу острого эпизода бронхита с ходом концентрации основных раздражающих газов на данной территории по месяцам года и по дням месяца, мы нашли прямую корреляционную зависимость, равную $R=0,67$ (1979г.).

В период резкого ухудшения экологической ситуации в городе (1987-1988 гг.) в связи с пуском нового коксохимического производства с большими техническими погрешностями связь была ещё более тесной ($R=0,92$). В марте 1988 г. сумма отношений среднесуточных концентра-

ций фенола, двуокиси азота, аммиака к соответствующим ПДК составила 18, а максимально разовые суммарные концентрации достигали 40 ПДК. В это время заметно повысилась обращаемость с острыми эпизодами трахеобронхитов в поликлиники города. В нашем отделении в этот месяц 62 % госпитализированных больных были с синдромом удушья (обструкция бронхов и стеноз гортани), в грудном отделении- 82 %, в реанимационном - 50% , что в 2 раза превышает показатели предыдущего года.

Прослеживая заболеваемость трахеи и бронхов у детей в течение 1987-1991гг. , можно отметить более низкий уровень ее в более отдаленном от промпредприятий районе, т.е. поликлинике 3 (Рис.3.3). Более высокая заболеваемость зарегистрирована в поликлинике Красного Камня (2), находящейся под влиянием выбросов Коксохимического производства

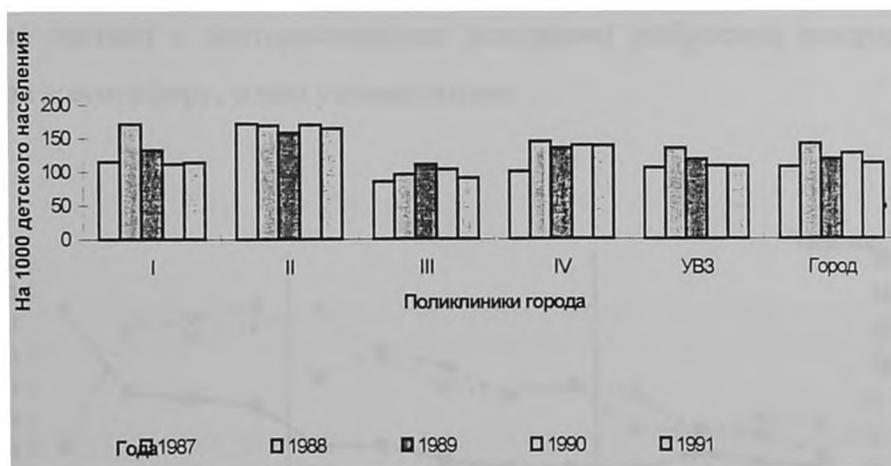


Рис.3.3 Распространенность ларинготрахеита и различных бронхитов по поликлиникам г.Н.Тагила на 1000 детского населения .

НТМК, в то время как в 70-е годы более высокая заболеваемость отмечалась в районе Технического поселка (4).

С 1991г. отмечался спад производства со снижением валовых выбросов в атмосферу в 3 раза, однако при этом индекс загрязнения анали-

зируемых газов изменялся менее значительно, сумма кратности отношения среднегодовых среднегородских концентраций к среднесуточным ПДК сохранялась в пределах 4-5.

Значимость загрязнения атмосферы города как фактора риска подтверждалось динамикой учтённой заболеваемости трахеи и бронхов в целом по городу за период с 1977 по 1997 г. На рисунке 3.4 показатели заболеваемости даны в расчёте на 1000 детского населения города, а показатель загрязнённости атмосферы - как сумма отношений средних концентраций сернистого ангидрида, диоксида азота, сероводорода, аммиака и фенола к соответствующим среднесуточным ПДК.

Как видно из сопоставления этих показателей, снижение загрязнённости воздуха сопровождалось устойчивой тенденцией к снижению заболеваемости острым бронхитом и ларинготрахеитом. Повышенная обращаемость с рецидивирующим бронхитом и о. ларинготрахеитом в 1987г. была связано с повторяющимися залповыми выбросами раздражающих газов в атмосферу, о чем указано выше.

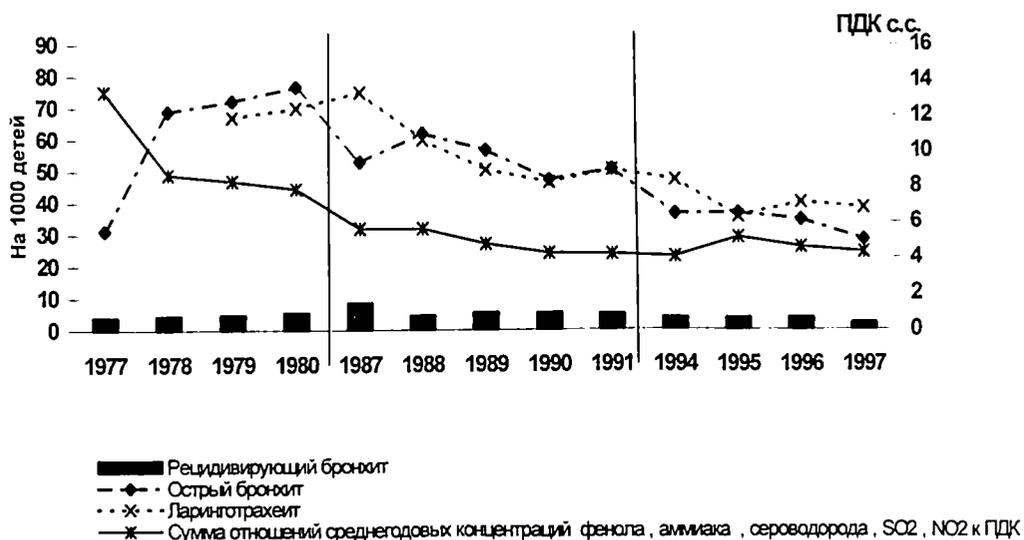


Рис.3.4 Динамика заболеваний трахеи и бронхов в г.Н-Тагиле в сопоставлении с загрязнением атмосферы раздражающими газами.

Однако бронхиальная астма не дала такой тенденции. Напротив, отмечается ежегодный рост данной заболеваемости.

При снижении общей заболеваемости бронхитами, которые в структуре БЛЗ составляли стабильно более 90% в течение всех лет проводимой работы, удельный вес бронхообструктивных форм среди них нарастал, превышая 50% (Рис.3.5).

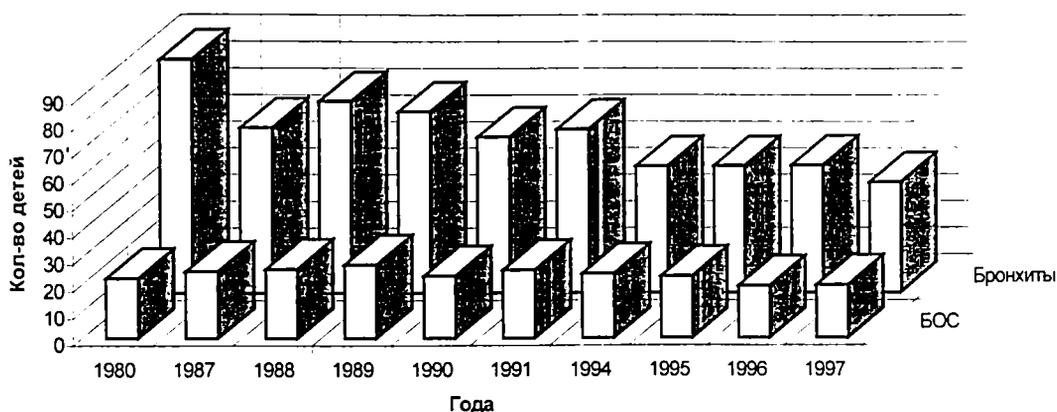


Рис.3.5 Динамика учтенной частоты БОС при различных заболеваниях бронхов у детей г.Н.Тагила на 1000 детского населения (по обращаемости в поликлиники)

Распространенность же БОЗ по обращаемости в поликлиники в целом по городу с 1987 по 1995 колебалась в пределах 20-25-22,6 на 1000 д.н.

Особенно подверженной действию техногенного загрязнения атмосферного воздуха за все годы наблюдения оказалась наименее адаптированная и наиболее чувствительная группа детей раннего возраста, что представлено на рисунке 3.6.

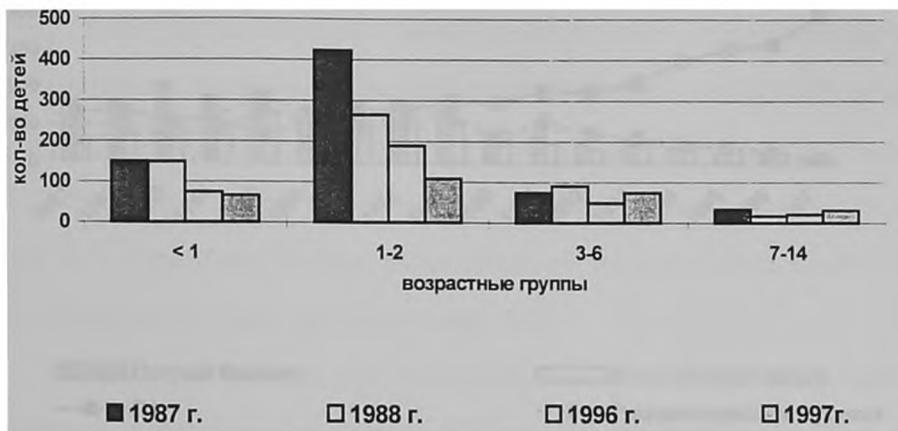


Рис.3.6 Распространенность различных заболеваний бронхов у детей в возрастном аспекте по обращаемости в поликлиники г.Н.Тагила.

Если в этой группе обнаружены значимые различия уровня заболеваемости на фоне острого повышенного загрязнения воздушного бассейна (1987-1988) и в последние годы, то в более старшем возрасте они незначительные.

В 1995г. среди детей, в возрасте до 1 года распространенность ООБ составляла от 10 до 90 на 1000 по разным территориям, от 1 до 2 лет-50 на 1000, в то же время РОБ в этой же возрастной группе составил -12 на 1000, а бронхиальная астма-8. В возрасте 7-14 лет БА зарегистрирована у 14 на 1000 детей. В целом по городу зарегистрировано БА-7,7 (В Екатеринбурге - 3, в Москве-7 на 1000).

Анализируемые данные при рассмотрении динамики госпитализации больных бронхитами в аллерго-респираторном отделении за период 1981-1997 годы выглядят примерно так же (рисунок 3.7).

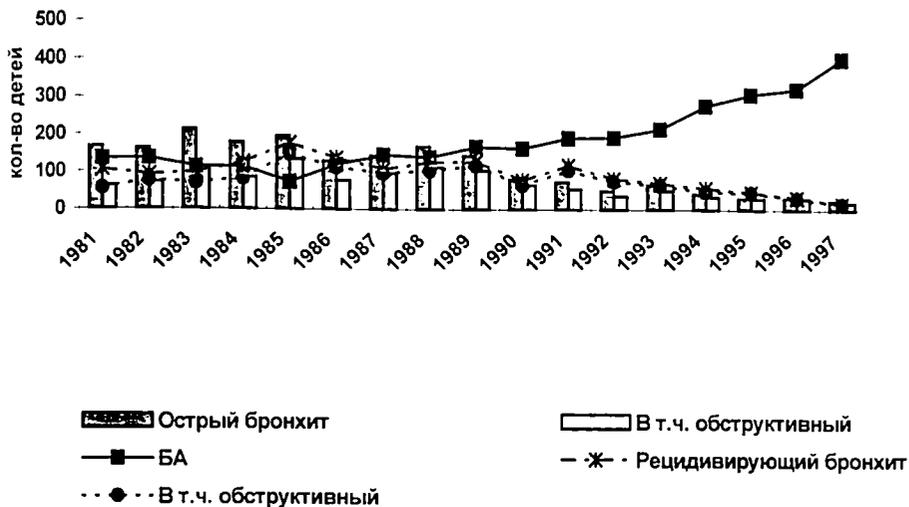


Рис.3.7 Динамика госпитализации детей с заболеванием бронхов по данным аллерго-респираторного отделения ГДБ №2 г.Н-Тагила (1981-1997 гг.)

По общему числу госпитализированных больных (в особенности, детей с острым бронхитом) некоторый подъём вновь отмечался в 1986-1987 гг., который был связан с временным локальным ухудшением экологической ситуации в городе, о чем указывалось выше.

В 90-е годы показатели госпитализации в отделение снизились, однако не только по острому, но и по рецидивирующему бронхиту. На протяжении всего этого периода отмечалось чёткое повышение процента бронхиальной обструкции при остром бронхите. При рецидивирующем бронхите это было менее заметно, так как этот процент за последние 10 лет приближался к 90%. Этот рост БОЗ на фоне снижения экспозиции к раздражающим газам отмечается за счет возрастающего количества БА, что можно расценивать и как результат повышения настороженности медицинских работников города и родителей в первую очередь к симптомам обструкции дыхательных путей, и как истинный рост данного заболевания, причины которого необходимо уточнять.

Большое значение имел также пересмотр нами с 1994г. подхода в диагностике бронхиальной астмы: в 28% случаев диагностированной в 1995г. бронхиальной астмы ранее ставился диагноз рецидивирующего обструктивного бронхита. Следует отметить также, что в 48% случаев диагноз БА устанавливался в АРЦ. При снижении госпитализированных детей с бронхитом мы одновременно регистрировали неуклонный БОС (Рис.3.7), в клинике которого преобладает бронхоспастический компонент над отечным, в отличие от прежних лет.

В последние годы мы отметили, что массовость и одномоментность обращения в стационар детей с БОС почти прекратились, что было типичным в периоды массивных выбросов загрязнителей в атмосферу города.

Наряду с этим увеличивается количество госпитализаций с тяжелыми формами аллергодерматов (АД)- о. крапивница, отек Квинке, экзема. Так, за 1994-1997гг. с данной патологией было пролечено в отделении 396 пациентов (от 83 до 103 в год), в то время как в 1993 г. их было 48.

Деятельность АРЦ несомненно сыграла роль в характеристике структуры бронхолегочных заболеваний.

Так, при снижении заболеваемости органов дыхания (Рис.3.8),

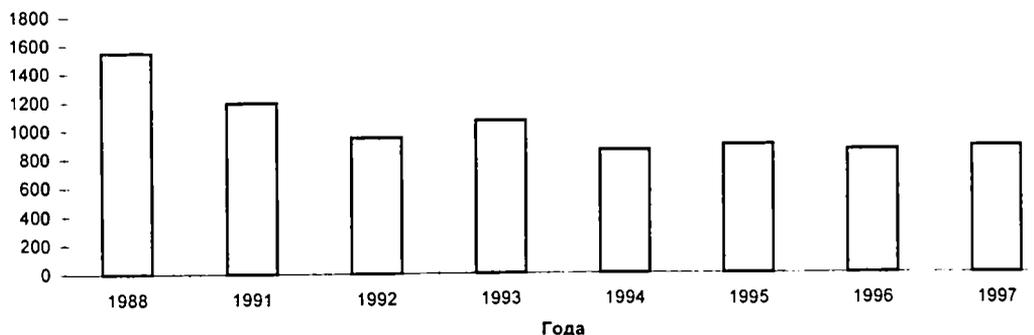


Рис.3.8 Первичная заболеваемость на 1000 детского населения г.Н.Тагила (1991-1997 гг.)

удельный вес ее в структуре общей заболеваемости детей в городе не снижается, составляя 53-62 % по отдельным годам.

При этом в самой группе БЛЗ по прежнему от 93 до 96% составляют различные болезни бронхов среди которых ежегодно наблюдается рост БА (Рис.3.9). Заболеваемость о. бронхитом составляла в 1997г. 34 на 1000, о. пневмонией -4.0; распространенность РБ- 2.4; БА-11.4; и ХНЗЛ-0.3.

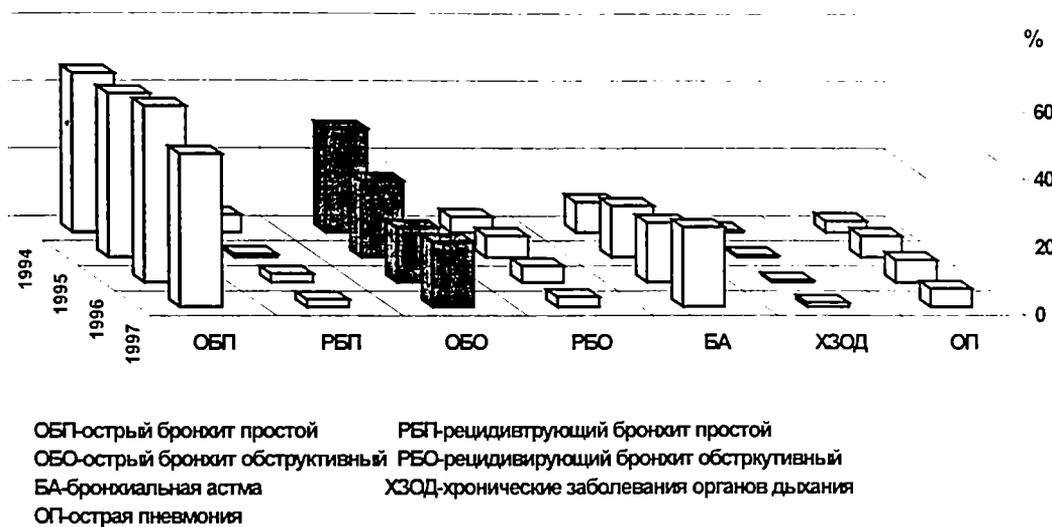


Рис.3.9 Структура бронхолегочных заболеваний у детей г.Н.Тагила по обращаемости в поликлиники города(в процентах) с 1994 по 1997 гг.

Ежегодно отмечается рост выявляемости БА (Рис.3.10)

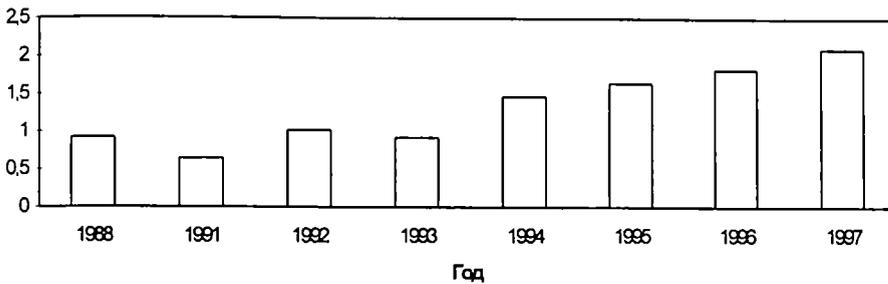


Рис.3.10 Первичная заболеваемость БА на 1000 детского населения (1991-1997 гг.)

Как видно на рисунке 3.11, чаще обращались по поводу бронхита дети в младшей возрастной группе. При этом очень высок был уровень обструктивных форм, особенно у детей 1-го года жизни. Между тем, число больных с диагнозом БА увеличивается во всех возрастах .

Среди всех нозологических форм детская БА, как социально значимая болезнь, имеет особое значение. Характер течения ее и эволюция существенно влияют на состояние трудовых ресурсов настоящего и будущего общества. Большинство авторов указывают на прогрессивный рост заболеваемости БА в детском возрасте. при этом отмечают тенденцию роста ее в индустриальных городах [203]. Р.Ж. Витпееу и соавторы [204], показав увеличение частоты астмы за 1973-1986 гг. связали это с трансформацией диагноза бронхита в БА. G. Poli и соавт. [205] обнаружили, что во Франции за 15 лет заболеваемость БА среди школьников повысилась в 3 раза(с 3,3 до 10%). В Великобритании страдают БА от 12 до 15% населения в возрасте до 15 лет [206, 207].

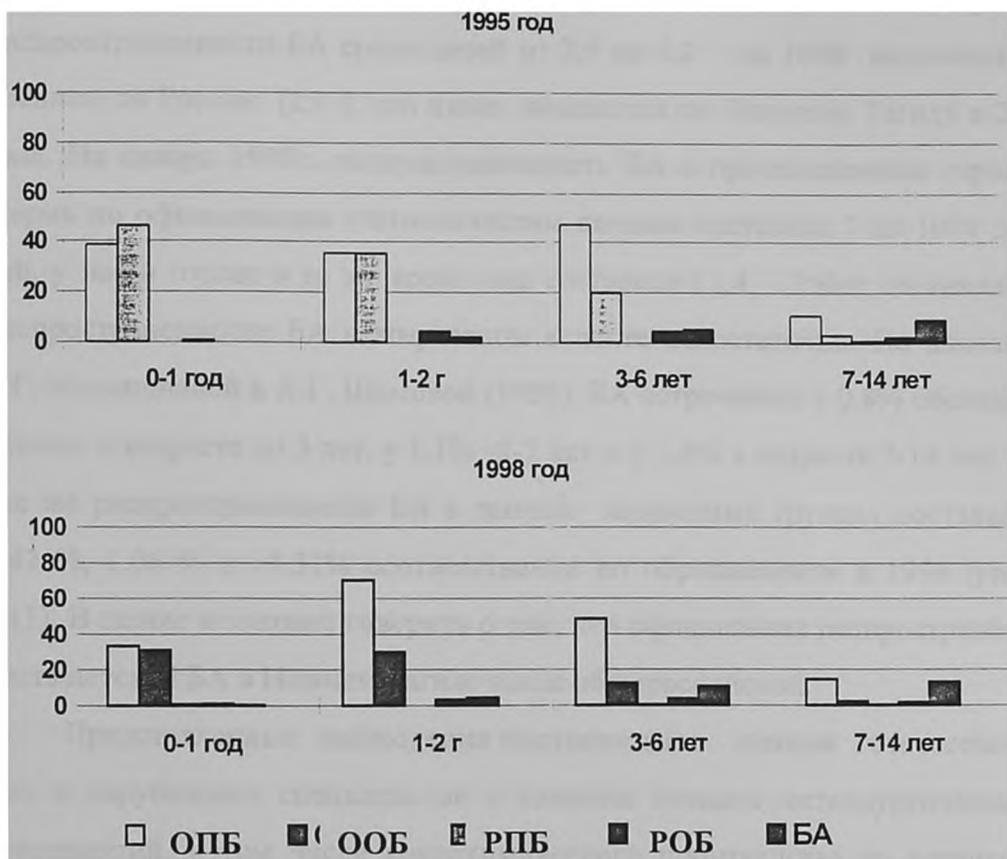


Рис.3.11 Распространенность различных заболеваний бронхов у детей в возрастном аспекте по обращаемости в поликлиники (на 1000 детей)

По официальной статистике в нашей стране, несмотря на то, что Россия является одной из экологически наименее благополучных стран, регистрируется самая низкая заболеваемость БА, на что неоднократно указывал А.Г.Чучалин в своих публикациях и выступлениях на Национальных Конгрессах по болезням органов дыхания. По последним данным, в лечебно-профилактических учреждениях России состоит на учете по БА от 2,8 до 6,2 больных БА на 1000 населения [25]. Оценка этих показателей осложнена распространённой в нашей стране диагностикой “наличия приступов удушья”, которая привела к тому, что не диагностируется латентная астма, легкие эпизодические формы, или ставятся другие диаг-

нозы, например, пневмонии или бронхита. Тем не менее, с 1991 по 1994 гг, по данным Министерства Здравоохранения отмечался устойчивый рост распространенности БА среди детей от 2,9 до 4,2 на 1000 населения в среднем по России [25], что ниже показателя по Нижнему Тагилу в 2,5 раза. На январь 1998г. распространенность БА в промышленном городе Пермь по официальным статистическим данным составила 7 на 1000 детей, у нас в городе в то же время она составила 11,4. Работ по анализу распространенности БА в возрастном аспекте недостаточно. По данным Т.Г. Маланичевой и А.Г. Шамовой (1995) БА встречалась у 0.8% обследованных в возрасте до 3 лет, у 1.1% -3-7 лет и у 1.8% в возрасте 7-14 лет. У нас же распространенность БА в данных возрастных группах составила 0.42 %, 1.06 % и 1.31% соответственно по обращаемости в 1998 (рис. 3.11). В целом же можно говорить о том, что официальная распространённость детской БА в Нижнем Тагиле выше общероссийской.

Представленные наблюдения подтверждают данные отечественных и зарубежных специалистов о влиянии отходов металлургических предприятий, в том числе коксохимического производства на развитие БЛЗ и аллергодерматозов Загрязняющие атмосферу Нижнего Тагила фенол, аммиак, сернистый ангидрид, окись углерода, двуокись азота, обладая раздражающим токсическим и аллергизирующим действием, поражают слизистые оболочки дыхательных путей и могут привести к развитию бронхоспазма, отека слизистой бронхов, гиперсекреции слизи, а раздражая ирритантные рецепторы, способствуют появлению спастического кашля [7, 212,100, 156] . Особенно выраженное влияние оказывает загрязнение воздуха при одновременном наличии тумана осенью или в начале зимы, кроме того, вдыхание холодного воздуха способствует развитию бронхоспазма, который усиливается в присутствии сернистого ангидрида [5].

Со снижением среднесуточных концентраций раздражающих газов до 4-5 ПДК (Ксум.) в атмосфере микрорайонов и отсутствием массивных

пиковых концентраций изменилось не только количество обращений с БОЗ в период обострения, а также и характер их клинического течения.

Таким образом, нами подтверждена связь динамики показателей бронхолегочной патологии детского населения с динамикой загрязнения воздуха раздражающими газами. Наиболее информативными и оперативными индикаторами их вредного влияния на организм явились острые бронхит и ларинготрахеит, в том числе, с явлениями обструкции дыхательных путей. Наиболее чувствительными к действию аэрополлютантов оказались дети раннего возраста. На фоне снижения экспозиции раздражающих газов снижения частоты БОС не произошло, но отмечен рост первичной заболеваемости бронхиальной астмой в структуре БОС.

Для оценки величины вклада загрязнения атмосферы на развитие БОС нами проведено специальное исследование с использованием методов аналитической эпидемиологии, изложенное в следующих главах. Предварительно мы провели анализ последствий хронического воздействия антропогенной нагрузки на здоровье жителей города.

3.2. Основные эколого-медицинские характеристики Нижнего Тагила.

Для уточнения роли факторов экологического риска в конкретном регионе несомненно важным следует считать единообразный подход к сбору и обработке данных о загрязнении биосферы и ее геохимической специфике. Но установление этиологической роли факторов экологического риска возможно лишь при наличии исчерпывающей информации о состоянии здоровья [138, 3, 14,30, 134].

Использование показателей заболеваемости дают возможность оценить эффективность результатов взаимодействия настоящих и предшествующих поколений с окружающей средой. Количественно оценить угрозу

здоровью от потенциально вредных для человека загрязняющих веществ, присутствующих в окружающих средах позволяют расчеты величины “Риски здоровью” [83,139].

При решении вопроса о статусе города, как “зоны чрезвычайной экологической ситуации”, Министерством экономики РФ, администрацией Свердловской области и Нижнего Тагила была составлена и утверждена Федеральная программа. Параллельно этому с 1994 г. начат “Проект мероприятий по охране и рациональному использованию окружающей Среды в Нижнем Тагиле”. Финансирование проекта осуществлялось Агентством США по Международному развитию и Администрацией города. Управление проектом осуществлялось Агентством США по защите окружающей Среды и Администрацией города посредством ежедневной управленческой помощи, оказываемой Институтом Устойчивых Сообществ (ИУС) и центром охраны окружающей Среды” Тагилэкопром”.

Все это создало условия для использования новых, более точных методик в изучении влияния хронических эффектов комплексного воздействия многокомпонентных загрязнителей атмосферы на здоровье населения города. Специалистами ГЦСЭН была впервые предпринята попытка внедрения в практическую деятельность санэпидслужбы концепция риска “доза-эффект” для оценки воздействия факторов окружающей Среды на здоровье населения города. Сопоставление полученных данных с нашими долгосрочными клиническими наблюдениями представляет большой интерес .

При определении уровня загрязнения атмосферы исполнители руководствовались требованиями российских норм и стандартов, а расчет приземных концентраций для постов Гидромета и микрорайонов (проранжированы были 22 микрорайона по величине риска для здоровья населения) выполнен программным продуктом “ Эколог-1.32 “. Были использованы модель расчета рассеивания, программный комплекс “ Атмосфера” фирмы

“Логос” г. Новосибирск, которая считает максимально разовые концентрации по ОНД-86 с использованием метеофайлов и среднегодовые концентрации по Гауссову факелу.

Ранжирование веществ проводилось с использованием материалов предоставленных американской стороной (IRIS- интегрированная система информации о риске) и российскими литературными данными [37]

Была проведена инвентаризации выбросов от всех стационарных и передвижных источников, включая горение свалок и отопление в частном секторе, автотранспорт, газовые плиты в домах, на основании отчетов предприятий о выбросах загрязняющих веществ по форме 2-ТП (воздух).

Для 3-х районов города (Дзержинский, Техпоселок и Красный камень) медицинской группой проведено сопоставление ожидаемых заболеваний с медико-статистическими показателями заболеваемости и получена схожесть результатов.

Учитывались в первую очередь канцерогенные эффекты, т.к. онкологические заболевания занимают 2 место среди причин смертности населения города. Неканцерогенные эффекты рассматривались преимущественно по влиянию химических веществ на ССС (1 место среди причин смерти) и систему органов дыхания (1 место по заболеваемости детей).

В результате проведенного анализа и полученных приземных концентраций за 1997г. был рассчитан по утвержденной методике приоритетный список, состоящий из 13 загрязняющих веществ, представляющих наибольшую опасность для здоровья жителей Нижнего Тагила. Из них 4 являются явными канцерогенами: хром, бензол, формальдегид, бензапирен. Фенол, являясь промотором, усиливает эффект канцерогенов. Неканцерогены: марганец, сернистый ангидрид, ванадия пятиокись, железа оксид, сероводород, азота диоксид, свинец, пыль. Из них 12 веществ обладают пульмотоксичным эффектом, раздражая верхние и нижние дыхательные пути, способствуют развитию БОС, кашля, атрофических и суб-

трофических изменений верхних дыхательных путей, увеличивая распространенность респираторных заболеваний, что давно было доказано отечественными гигиенистами [Глава 3.1]. 6 химических веществ непосредственно способствуют развитию и проявлению аллергического дерматита (ванадий, хром, фенол, железа оксид, формальдегид, марганец). Кроме того, почти все перечисленные вещества, загрязняющие атмосферный воздух, обладают в той или иной мере цито-, гено-, эмбриотоксическими и тератогенными эффектами.

Еще один важный компонент окружающей среды-пыль, как известно, не только сам вызывает развитие хронических воспалительных и склеротических изменений в дыхательных путях и легочной паренхиме, но и усиливает вредное действие сорбируемых на пылевых частицах пульмотоксичных газов, так как переносит основную точку приложения этого действия в более глубокие отделы респираторного тракта [293]

Оценив подверженность населения воздействию загрязнителей атмосферы нашими специалистами сделан вывод, что канцерогенному риску подвержено все население города от хрома и бензола, и соответственно от формальдегида и бензапирена- 46% и 36%. Расчетные данные совпали со статистическими данными по распространенности определенных форм рака и хронической подверженности данными токсическими веществами в конкретных районах города,

Риск смерти от выбросов РМ 10 (частиц диаметром 10 микрон) составил от 1 до 94 случаев дополнительных смертей в год, что составляет соответственно от 0.02% до 16.3% смертности от заболеваний органов дыхания и сердечно-сосудистой системы в различных районах города. Наиболее неблагоприятным оказался район Технического поселка. На Красном камне фактическая смертность от болезней органов дыхания и ССС оказалась выше расчетной, что вероятно можно объяснить воздействием пыли в предыдущие годы, когда работали на полную мощность Ле-

бязинская и Высокогорская аглофабрики и выбросы ВГОКА по неорганической пыли были в 1990г- 15028.7 тонн/год, а в 1997г.- 4914 т/год . В 1988г на каждого жителя города приходилось по 1.5 тонны вредных веществ. а в 1995- в три раза меньше(0.5 т., в связи со спадом производства). Но такие вещества, как аммиак, фенол, формальдегид, сероводород постоянно имеются в сводках по превышению допустимых концентраций на постах “ Росгидромета”

На Техпоселке действие пыли, SO₂, пятиокси ванадия подтверждается более высоким уровнем зарегистрированной хронической заболеваемости органов дыхания у взрослых - хронические болезни миндалин, аденоидов-в 4.6 раза, БА -в 1.3 раза и у детей в целом по классу органов дыхания на 20% , чем на Красном камне.

Расчетная подверженность неканцерогенному риску населения по разным территориям города получена различная. Так с кратностью превышения ПДК:

- более чем в 5 раз- от фенола -2% населения (Северный поселок)
- от 2-5 раз- от марганца - 10% (Сев. пос. и Тех.пос.)
- от 1-2 ПДК от фенола - 43% (УВЗ. Тех.пос.)
- от марганца - 10% (УВЗ)
- от SO₂ - 1.3% (Малая Кушва)

Ранжирование территорий города по районам соответственно степени реальной опасности и напряженности медико-экологической ситуации под влиянием атмосферных загрязнений совпало с нашими длительными наблюдениями. Именно в районах деятельности 2 и 4 поликлиник (Техпоселок и Красный камень) отмечалась более высокая частота бронхитов и БОС у детей в период интенсификации многочисленных и разнообразных производств(70-80 годы) в ответ на пиковые выбросы. Сейчас

они вносят свой вклад в заболеваемость взрослого населения и являются сами родителями.

Постоянное проживание в экопатогенной зоне и широкое привлечение к труду на промышленных предприятиях женщин, в значительной степени предопределило низкий уровень их здоровья и, как следствие, их детей при рождении. Все это усугубляется в последние годы, в большей степени, и социально -экономической обстановкой в стране и регионе.

Демографический кризис, в формировании которого экологическая компонента играет не последнюю роль, отмечается в городе с 1987 г.(резкое ухудшение экологической обстановки), постоянно углубляясь (Рис.3.12)

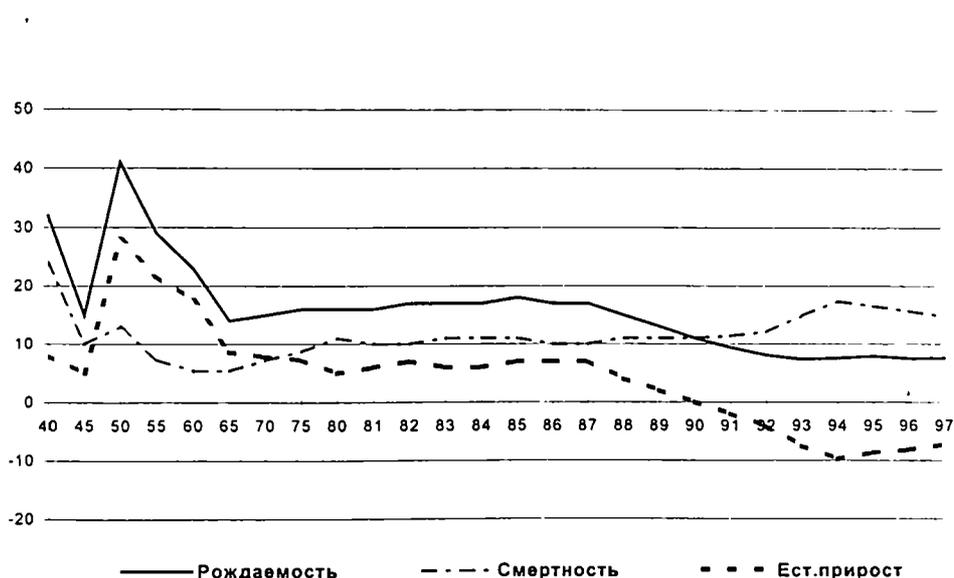


Рис.3.12 Динамика естественного движения населения г.Н.Тагила (1940-1997гг.)

Как видно на представленном графике с 1991 г. сохраняются негативные процессы естественного движения населения, при которых число умерших превышает число родившихся. Наблюдаемое в 1995-1996гг. повышение рождаемости носит относительный характер.

Физиологические нормальные роды стали большой редкостью, составляя последние годы всего 5 % (Рис.3.13). Постоянно снижаются показатели репродуктивного здоровья женщин в городе(Рис.3.14).

Отмечается явный поступательный рост при рождении детей с синдромом респираторных расстройств, свидетельствующий о дизадаптации новорожденных, с внутриматочной гипоксией и асфиксией. В 1980 г. гипоксия и синдром дыхательных расстройств составляли 20.7 на 1000 родившихся живыми, с увеличением этого показателя в 3 раза к 1990 г. и составляя 95.2 в 1996г . Врожденные пороки у новорожденных с 1993г. ос-

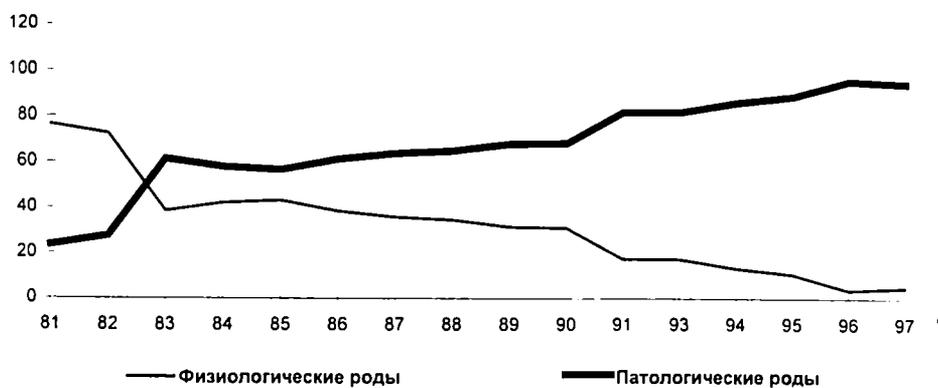


Рис.3.13 Соотношение патологических и нормальных родов по годам

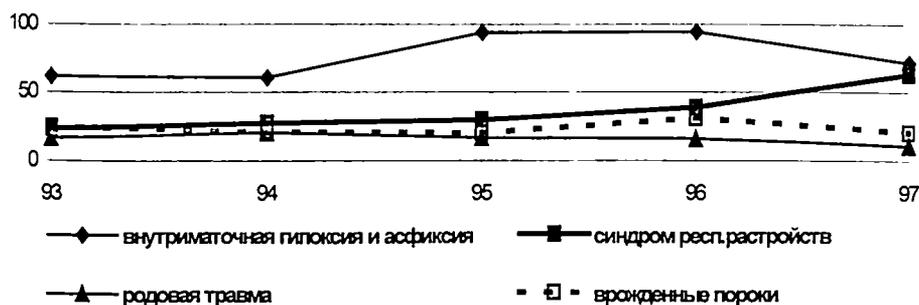


Рис.3.14 Динамика некоторых показателей заболеваемости новорожденных на 1000 родившими

таются на одном уровне (за исключением 1996г., составив 32). Рост их отмечался с 1992 г. (13.4 против 9.4 в 1990г.). Следует отметить, что фиксируются только грубые пороки. Но есть явная тенденция нарастания их.

Многими исследователями [122,128,21.] показано, что нарастание тяжести и частоты гестозов, рост мертворожденности и младенческой смертности, врожденных пороков развития может служить “маркером” хронического экологического неблагополучия. По данным разных авторов частота врожденных аномалий в экологически неблагополучных регионах составляет от 41.6 до 93.6 на 1000 [73,74,49]

Более низкие показатели репродуктивной функции женщин и здоровья новорожденных оказались также в районе Техпоселка, жители которого более всего и дольше были подвержены массивным аэрогенным нагрузкам в течении десятков лет (таблица 3.1). Приводимые показатели врожденных пороков получены по данным мониторинга, осуществляемого отделом социальной гигиены с 1994 г.

Таблица 3.1

Сравнение по среднегодовому уровню (СМУ) некоторых показателей здоровья жителей Техпоселка и города в целом

Класс болезни	СМУ Техпоселка	СМУ городской
Врожденные пороки	69.9	38.5
Болезни перинатального периода в группе недоношенных	71.4	43.7
Перинатальная смертность	19.5	16.5
Показатель мертворожденности	11.2	7.9
Процент рождения недоношенных	8.4	6.3
болезни органов дыхания	1185	945

В этом же районе всегда отмечался более высокий уровень аллергии детского населения в виде проявлений АД, более ярко выраженный на первом году жизни ребенка. Если по данным поликлиник распростра-

ненность аллергодерматозов в целом по городу в этой возрастной группе составляла 70 на 1000 детского населения(1996), то в данном районе он составил 240 на 1000.

На основании представленного анализа отчетливо прослеживается зависимость ухудшающегося качества здоровья населения данной территории от длительности и интенсивности индустриальных загрязнений атмосферы, в виде высокого уровня хронических заболеваний органов дыхания у взрослых, онкологических- совпадающего с расчетными данными “рисков”, ухудшения репродуктивного здоровья женщин и новорожденных.-являющихся ”маркерными” заболеваниями хронического экопатогенного воздействия.

Известно, что данные заболевания сопровождаются повреждениями генетического аппарата на уровне соматических и половых клеток, которые могут быть от видимых хромосомных изменений до “тихих” мутаций, проявляющихся в последующих поколениях[258]. Этот процесс может затрагивать и гены, ответственные за развитие атопии, ГРБ и бронхиальной астмы, способствуя их истинному росту в популяции. Но это предположение требует специальных исследований.

Проникая непосредственно в сосудистое русло и ткани, а также опосредовано через нарушение функции плаценты, химические вещества могут влиять на развитие медленно развивающихся систем: нервной. эндокринной иммунной [43,33] с возрастанием частоты перинатальных поражений ЦНС, иммунологической недостаточности, изменением реактивности детского организма. Последние играют большую роль в реализации атопии, БА, ГРБ у генетически предрасположенных детей.

Для определения истинной распространенности БОС, атопии и БА в городе мы провели анкетирование детского населения, результаты которого представлены в следующей главе.

ГЛАВА 4. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.

4.1 Распространенность РОБ, БА и атопии по данным анкетного опроса.

Современная оценка распространенности рецидивирующих БОЗ по данным обращаемости не является достоверной. Чаще она отражает показатель востребованности медицинской помощи. В особенности это касается БА, при которой учитываются в основном тяжелые формы болезни.

По данным официальной статистики заболевания органов дыхания у детей с наличием бронхообструктивного синдрома (БОС) в Нижнем Тагиле в 1996 г. были зарегистрированы у 1.9% детей города, в том числе 0,8 %- БА. Учитывая низкий уровень диагностики в поликлиниках легких форм БА а также тяжелых, но протекавших атипично, выявляемых в основном в стационаре или консультативном приеме АРЦ, нами была предпринята попытка изучения истинной распространенности БОС, астмы и атопии среди детей нашего города.

В декабре 1996-январе1997 годов, в соответствии с разработанной нами городской антиастматической программой, мы провели массовое анкетирование детского населения города.

Адаптировав несколько вариантов международных анкет - опросников, используемых с этой целью (P.G. Burney) и ключевые вопросы при постановке диагноза БА (GINA, 1996) к местным задачам, мы разработали свой вариант анкеты (приложение 2) и распространили ее по детским учреждениям. Предварительно была проведена организационно-разъяснительная работа через средства массовой информации с населением города и отдельно с медицинским и педагогическим персоналом.

Детское население города г. Н-Тагила составляет 72933 человек. Из них организованных детей - 63597 человек. Посещают детские дошкольные учреждения (ДДУ) - 13034 детей , школьников(Ш)-50563.

Было получено 8248 качественно заполненных анкет из ДДУ (охват 63%) и 27691 из школ (54%). Общая сумма активных участников и анализируемых анкет составила 49.2% от детского населения города (35939 человек).

Распространенность БОС составила 39.2% (таблица 4.1). Среди дошкольников указания на наличие выявлены у 45.3% детей (3739 человек), а среди школьников у 37.2% (10318 человек). Причем у 27% дошкольников и у 17.3% школьников из числа этих детей БОС сочетался с различными формами аллергодерматоза (АД), а у 20% и 13.3% детей с кожными проявлениями атопии никогда не было БОС. В целом распространенность АД составила 34.5%. Это превышает официальные статистические данные в 15 раз, хотя и по отчетам поликлиник имеется тенденция к росту тяжелых проявлений АД (вероятно только они и фиксируются). Так в 1994г. их было зарегистрировано 482 случая по городу, а в 1997- 1178. Результаты повторного опроса демонстрируют более реальную ситуацию. Так, при анкетировании в 1989г., с участием 15154 детей, распространенность симптомов АД составляла 13.7%, что в 2.5 раза меньше, чем в 1996-1997гг., Это свидетельствует о нарастающей сенсбилизации детского населения города. Частота кожных проявлений аллергии, так же как и респираторных, была выше среди дошкольников, составив 47% против 34.5% от анкетированных.

При анализе данных о наследственной предрасположенности анкетированных в семьях, БОЗ у родителей выявлены у 35% детей, имевших БОС, а у 18.6% родителей отмечены различные проявления АД. В то время как родители детей, свободных от этих симптомов, страдали БОЗ и АД значительно реже - в 9.2% случаев и у 8.2% соответственно. Как видно предрасположенность к БОЗ более значима, чем атопическая наследственность.

Структура симптомов была такова: повторные приступы затрудненного, хриплого или свистящего дыхания и удушья отмечались у 15% дошкольников и 14.8% школьников (в 1989 г. положительно ответили на этот вопрос 6.8% детей, т.е. в 2.5 раза меньше), сильный удушливый кашель в ночные часы-

Таблица 4.1

Выявление бронхообструктивного синдрома и аллергодерматозов среди организованных детей по данным анкетирования 1997г.

синдром	дошкольники		школьники		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
БО	1512	18.3	5500	19.8	7012	19.6
АД	1702	20.1	3685	13.3	5387	14.9
АД+БО	2227	27.0	4818	17.3	7045	19.6
Всего БОС	3739	45.3	10318	37.1	14054	39.2

19.8% и 18% соответственно, кашель или затрудненное дыхание на неспецифические факторы - физнагрузка, эмоции, холод, запахи (в том числе и промышленные выбросы) и пр. указывали 12.8% и 22.3% опрошенных, а на явную связь этих симптомов с аллергенами указывали 14% дошкольников и 15% школьников. У многих детей имелись сочетания ответов. Наличие указанных симптомов за предшествующие обследованию 12 месяцев было у 75% опрошенных.

Анализ анкет показал, что 57% детей, имевших симптомы респираторной аллергии (СРА), никогда не имели соответствующего диагноза, у 16% была ранее диагностирована БА, а у 27%- имелся диагноз РОБ (рис.4.1).



14057 чел. - 19.4 % от дет.населения города 39.1 % от анкетированных

- - БОС без уточненного диагноза
- - с установленной БА
- ▨ - с установленным РОБ (текущим или в анамнезе)

Рис.4.1 Структура распространенности БОС и диагнозов по данным анкетирования детей в г.Н.Тагиле 12.96-01.97 г.

Таким образом распространенность имеющейся БА, только с уже выставленным диагнозом составляла на 1996 г. 6.3% , что в 7.8 раз больше, чем учтено, а РОБ -10.6 % (а только среди дошкольников -20%, что в 18 раз меньше официальных данных). Это подтверждало низкое качество не только диагностики, но и учета в поликлиниках данной патологии (диагнозы, вероятно, устанавливались в стационаре и родители их знали). Кроме того, имело место и раннее, необоснованное снятие с диспансерного учета больных астмой.

После анкетирования 150 детей с текущими симптомами были обследованы в АРЦ. В 87% случаев была диагностирована клинически значимая астма преимущественно легкого течения, а 10%-средней степени тяжести.

На основании анализа результатов ответов родителей и данных выборочного обследования можно предположить, что истинная распространенность БА у детей в городе составляет не менее 13%. Все эти дети требуют углубленного обследования и индивидуальной программы устранения факторов риска и предупреждения эпидемии аллергических заболеваний.

При проведении сплошных эпидемиологических обследований с использованием анкетирования и последующего углубленного обследования детей в крупных промышленных городах России авторы выявили из них БА у 2,5- 8% [91, 62,76]. Первые результаты обследования по программе "ISAAC", предусматривающей выявление распространенности симптомов астмы и аллергии среди школьников 6-7 и 13-14 лет, проведенные в Новосибирске в 1996г. С. М.Гаваловым с соавт. (1998) обнаружили жалобы на хрипящее дыхание, свисты в грудной клетке у 25.5% опрошенных школьников, что значительно меньше, чем у наших детей. Распространенность астмы на начало 1996г в Новосибирске составляла 0.41% по официальным данным (1.6% у младших и 3.3% у 13-14 -леток), по результатам анкетирования распространенность симптомов варьировала от 5-15% в разных районах города.

В публикациях 1999г с использованием данной программы “ISAAC” в разных регионах страны выявлена распространенность БА -от 4.6% (на селе) до 9.8 % в промышленных городах[92, 47, 126], при этом указывают на распространенность СРА от 16- 23 % среди школьников, а АД 10-18% .

Частота распространенности симптомов астмы среди школьников в разных странах составляет от 20 до 48% обследованных, с тенденцией к росту их.

Исследования проведенные в Англии [298] выявили увеличение распространенности свистящего дыхания по сравнению с 1992 г., составившее 29% среди 6-7 леток , а текущая астма определена у 22.7%, при этом атопическая экзема была у 27.8%. Во Франции [200]- 25.4 % БОС и 12.9% астма, в Чикаго- 30% и 10.8%, соответственно [209].

В Австралии распространенность свистящего дыхания в этой возрастной группе составила 21.9% а в Нигерии -10.8%, при этом распространенность атопии была 32.5% и 28% [196]. Отмечая выраженную значимость атопии как фактора риска развития БА в обоих странах, тем не менее авторы считают, что необходимо еще определить - почему атопия имела более значимый риск у австралийских детей при большей распространенности у них астмы, чем в другой стране.

В настоящее время накопилось огромное количество работ по изучению причин прогрессирующего роста симптомов астмы и атопии в цивилизованных странах как индустриальных, так и экологически благополучных. В рамках данной работы представляют интерес данные исследований, описанные английскими и немецкими учеными. Ormerot LP с соавт. (1999) установили, что дети родившиеся и проживающие в Англии болеют астмой чаще, чем приехавшие туда из других континентов. Аналогичные данные получили Kabesch M e.a(1999) в отношении немецких детей и детей от родителей , приехавших на жительство из Турции . Распространенность диагностированной астмы у немецких школьников 9-11 лет, живущих в Мюнхене была значительно выше, составив 9.4 против 5.3; атопии, выявленной тестированием- 36.7% против 24.7, а ГРБ - 7.7 против 3.9. Возможно имеет

значение не только этнический фактор , о котором указывают авторы, а эколого-географические условия индустриальных Англии и Германии, в которой жили предки этих детей.

Проанализировав данные о распространенности БО патологии по различным районам города, мы не отметили особо значимых различий, но имелись тем не менее интересные сведения.

Таблица 4.2

Распространенность бронхообструктивного синдрома по районам города

Район	№ поликлиники	% от анкетированных	% от населения	% охвата анкетированием
Центральный		48.9	24.2	49
Красный камень	2	46.4	20.9	47
Выиский	3	43.4	16.0	37.2
Тех.поселок	4	44.0	21.3	48.5
Гальяно-Горбуновский	5	42.5	21.8	51.3
Дзержинский	п-ка УВЗ 1 ГДБ	46.0	22.7	49.4

Район, обслуживаемый поликлиникой № 5, является относительно чистым, т.к. он наиболее отдален от промышленной зоны. Но это новый жилой массив и сюда переезжают жители старых кварталов, расположенных вблизи промышленных предприятий.

Как видно из таблицы 4.2, в этом районе оказался самый высокий процент охвата анкетированием, и самая низкая выявляемость БОС среди анкетированных детей, но не в целом от детского населения. Причем, у части детей после переезда в этот район БО синдром проявлялся значительно реже или становился менее выраженным (по данным наших клинических наблюдений в течение нескольких лет в аллерго-респираторном центре).

Известно, что наиболее предрасположенными к развитию синдрома БО являются дети дошкольного возраста. Анализируя полученные данные в возрастном аспекте, мы выявили также, что среди дошкольников

распространенность БО в этом микрорайоне оказалась значительно ниже, чем в других районах в этой возрастной группе, составив 38.4 % среди анкетированных (таблица 4.3). Следует отметить, что у части детей школьного возраста БОС отмечался в последний раз в дошкольном возрасте, поэтому наиболее показательными, в экологическом плане следует считать данные, представленные в этой возрастной группе.

Таблица 4.3

Сравнительные данные распространенности бронхообструктивного синдрома у детей школьного и дошкольного возраста по районам проживания

% выявления БО	номер поликлиники					
	1	2	3	4	5	УВЗ
у дошкольников	46.3	46.9	45.7	45.3	38.4	49.7
у школьников	49.9	43.1	42.5	43.6	44.5	45.2

Центральный район, обслуживаемый поликлиникой № 1, район УВЗ и Красного камня (поликлиника № 2) в последние годы являются наиболее подверженными техногенным воздушным загрязнениям т.к. они расположены вблизи более интенсивно действующих промышленных предприятий. Распространенность БО в них оказалась несколько выше. Район Выя, обслуживаемый поликлиникой № 3, является старым жилым районом более других отдаленным от промышленных объектов и в нем всегда регистрировалась самая низкая респираторная заболеваемость.

Для проведения специального эколого-эпидемиологического исследования мы отобрали школы с наибольшей численностью детей и наибольшим охватом по каждому району (от 50 до 96.8 %), в которых количество детей с указанием на наличие БО синдрома составляло от 45.7 % до 68.4 %.. Таких школ также оказалось больше в Центральном районе и УВЗ.

Эти эпидемиологические данные представляют большую практическую и научную ценность, т.к. выполнены впервые в Свердловском регионе и дают

представление о приближенной к действительности распространенности БОЗ у детей крупного промышленного центра.

На основании результатов анкетирования по выявлению распространенности БО синдрома у детей г. Нижнего Тагила можно заключить: реальная распространенность БО патологии у детей г. Н-Тагила выше в 20 раз, чем зарегистрировано медицинскими учреждениями, составляя 39.1%. Распространенность БА в Нижнем Тагиле составляет не менее 13% , а кожной аллергии 34.5% (с преобладанием у дошкольников-47%), превышая российские показатели. Анкетирование населения с использованием даже простых опросников является эффективным методом выявления группы риска по БА и атопии и отбора детей для специального обследования, определения значимости проблемы БОЗ для конкретного региона. Анализ данных анкетирования вновь подтвердил некоторые различия в распространенности БОЗ по жилым районам, особенно среди дошкольников, в зависимости от изменившейся экологической ситуации в них в последние годы: текущие БОС более представлены в неблагополучных в настоящий период районах, а кожные проявления атопии - в прежние годы.

Для более точного определения значимости этиологической роли аэрополлютантов в развитии острого БОС проведено было специальное эколого-эпидемиологическое обследование, изложенное в следующем разделе.

4.2 Анализ зависимости респираторной симптоматики у детей младшего школьного возраста от ежедневных изменений загрязненности атмосферного воздуха в Нижнем Тагиле.

Связь распространённости респираторной патологии со средними уровнями загрязнения атмосферы на различных территориях была убедительно установлена эпидемиологическими исследованиями поперечного типа даже на базе имеющейся информации системы здравоохранения (114,88,99,77,65).

В нашей работе сезонная или месячная зависимость респираторной заболеваемости детей от меняющегося уровня загрязнения воздуха была

проанализирована простым графическим сопоставлением трендов соответствующих кривых и отчасти – корреляционным анализом (Глава 3.1). Однако особый интерес представляет также связь острых симптомов раздражения дыхательных путей и/или бронхообструкции с кратковременными колебаниями этого уровня ото дня ко дню, выявление которой требует специального подхода.

Для решения этой задачи в последние годы с успехом используется другой тип продольного эколого-эпидемиологического анализа – так называемое “панельное” исследование, от английского слова panel, означающего специально подобранная группа участников чего-либо; в данном случае – группа лиц, ведущих самонаблюдение (279, 265, 218, 260). В России подобное исследование было проведено впервые в г. Нижнем Тагиле нами совместно с Отделом экологической эпидемиологии Уральской Рабочей группы Проекта Управления Окружающей Средой в Российской Федерации и Свердловским областным центром госсанэпиднадзора (Л.И. Привалова, Б.А. Кацнельсон, С.В. Кузьмин, Б.И. Никонов, С.А. Воронин) при консультативной помощи Н. Ozkaynak, J. Spengler, J. Xue (Harvard School of Public Health, Boston, Mass. - США). Автор диссертации не только принимала непосредственное участие в этой работе, но и являлась её координатором по Нижнему Тагилу. Математический анализ результатов осуществлён А.А. Кошелевой.

Методика и порядок проведения исследования

Для получения информации о состоянии здоровья ребёнка была использована ежедневная регистрация родителями (а) симптомов и жалоб и (б) максимальной скорости выдоха (МСВы), измеряемой с помощью пикфлоуметра стандартной методикой ежедневно утром и вечером.

Для этой регистрации применялась специальная форма дневника, ранее использовавшаяся в нескольких исследованиях, проведенных в США, но адаптированная к условиям России (см. таблицу 4.4). На базе этой формы с 16 марта по 16 мая 1998 г. было проведено прослеживание группы из 85 детей,

посещающих школу №41 Дзержинского района города Нижний Тагил. Этот жилой район расположен в зоне влияния атмосферных выбросов Уралвагонзавода (УВЗ), Уралхимпласта, Железобетонного, Котельно-радиаторного завода и Коксохимпроизводства НТМК.

В группу были включены дети от 7 до 12 лет. Мы исходили из того, что дети в этом возрасте обладают повышенной (по сравнению со старшими возрастными группами) чувствительностью к действию респираторных раздражителей, причём среди них значительно менее распространены вредные привычки (в первую очередь, курение), с которыми также могут быть связаны респираторные нарушения. Преимуществом этой возрастной группы, с позиций эколого-эпидемиологического анализа, является также более ограниченная активность вне зоны проживания и обучения, что обеспечивает лучшее соответствие между результатами мониторинга загрязнения атмосферы в фиксированной точке этой зоны и реальной ингаляционной экспозицией ребёнка. Для этого же было решено ограничить адреса школьников, включаемых в группу, радиусом до 1 км от точки мониторинга.

Исследование было проведено параллельно на двух подгруппах детей, имеющих и не имеющих симптомы бронхообструктивного заболевания (БОЗ) на момент начала прослеживания или в какие-либо периоды на протяжении предшествовавших ему 24 месяцев. Первые условно обозначены далее как подгруппа БОЗ+, вторые - как подгруппа БОЗ-. Отнесение ребёнка к той или иной подгруппе проводилось на основе повторного анкетирования широкого контингента детей и обследования в городском аллерго-респираторном центре детей, отобранных как относящиеся к категории БОЗ+ по данным этого анкетирования.

Форма дневника наблюдения, использованная в "панельном" исследовании.

Код
ДНЕВНИК НАБЛЮДЕНИЯ
 Ф. И. О: _____
 Дата рождения: _____
 Домашний адрес: _____
 Школа №: _____ Класс: _____

Неделя №.....

Месяц:

Впишите число:		Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс
Показания пикфлоуметрии: 3 выдоха, записывайте наибольший результат дважды в день.								
001	Утром, сразу после пробуждения							
002	Вечером, перед отходом ко сну							
СИМПТОМЫ (Пожалуйста, отмечайте их ежедневно в конце дня)								
003	Редкий кашель							
004	Приступообразный Кашель	днем						
005		ночью						
006	Выделение мокроты							
007	Насморк							
008	Заложенный нос							
009	Охриплость голоса							
010	Хриплое, свистящее дыхание, Приступ удушья	днем						
011		ночью						
012	Раздражение глаз/ жжение, зуд, краснота							
013	Головная боль							
014	Кожный зуд, сыпь, краснота							
015	Повышенная температура (впишите показание термометра)							
016	Боль в горле							
017	Расстройство живота							
018	Ребенок чувствовал себя настолько плохо, что пропустил занятия в школе							
019	НИКАКИХ СИМПТОМОВ НЕ БЫЛО							
020	Отметьте, если ребенок уезжал из города на весь день							
ТОЛЬКО ДЛЯ АСТМАТИКОВ								
021	Получал ли ребёнок базисные антиастматические препараты сегодня?							
022	Получал ли экстренные антиастматические препараты от астмы сегодня?							

УВАЖАЕМЫЕ РОДИТЕЛИ!

Пожалуйста, будьте внимательны при заполнении дневника. Ежедневно утром и вечером вписывайте показания пикфлоуметра, а вечером - также заполняйте раздел "Симптомы", в котором отмечайте "крестиком" соответствующую клеточку, если симптом возникал в течение прошедшего дня или предыдущей ночи. При отсутствии всех симптомов отметьте клеточку в строке "никаких симптомов не было".

При формировании подгруппы БОЗ+ мы ориентировались на наличие в анамнезе хотя бы одного из следующих проявлений в какой-либо срок не более, чем за 24 месяца до основного исследования: приступ или повторные приступы затруднённого, хриплого или свистящего дыхания; сильного (удушливого кашля) без явной связи с какими-либо воздействиями; сильного (удушливого) кашля в ночные часы; кашля или затруднённого дыхания в связи с физической или эмоциональной нагрузкой, воздействием резких запахов, холодного воздуха, табачного дыма (“пассивного курения”); то же в связи с контактом с аллергенами или с заметными пиками загрязнения атмосферы; простудные состояния, “опускающиеся” в грудную клетку или продолжающиеся более 10 дней.

Таких детей в составе группы, участвовавшей в исследовании, отобрано 36. У 13 из них была ранее диагностирована бронхиальная астма в легкой форме. Больные тяжёлой астмой, часто принимающие экстренные противоастматические и постоянно – базисные противоастматические препараты, в исследование намеренно не были включены, поскольку можно было предположить, что такой приём мог исказить зависимость симптомов бронхообструкции от пиковых воздействий атмосферного загрязнения.

Однако после завершения исследования группировка детей была откорректирована в соответствии с ретроспективным уточнением диагностики, на основании анализа дневниковых записей, давшего возможность уловить те симптомы БОЗ (включая данные систематической пикфлоуметрии), которые не были ранее отмечены родителями (то есть не были отражены при исходном анкетировании). Такие дети с признаками БОЗ были дополнительно обследованы нами в АРЦ, и 6 из них был поставлен диагноз астмы в мягкой форме. Поэтому на стадии анализа результатов эти 6 детей были исключены из подгруппы БОЗ- и включены в подгруппу БОЗ+.

За неделю до назначенной даты начала наблюдения в школе было проведено собрание родителей совместно с классными руководителями. Родителям было разъяснено, что исследование проводится для оценки здоровья

их ребёнка и что в результате проводимой работы будут выявлены дети, которые нуждаются в дальнейшем наблюдении и лечении. О том, что одновременно проводится мониторинг загрязнения и что на базе заполненных дневников будет изучаться связь симптомов с загрязнённостью атмосферы в те дни, в которые они отмечаются, родителям не сообщалось, чтобы снизить возможность аггравации. Во время собрания был также проведен инструктаж по процедуре пикфлоуметрии и записи результатов измерения; подробно разъяснялась структура дневника, смысл каждого вопроса, способ заполнения дневника и был указан день начала ведения дневника.

Полностью проведено наблюдение на протяжении всего периода было у 83 детей из 85, т.е. у 96%.

На протяжении всего периода ведения дневников на стационарном посту, расположенном вблизи школы, ежедневно измерялись суточные концентрации: взвешенных частиц (particulate matters – PM) по фракциям с аэродинамическими диаметрами до 10 и до 2,5 мкм (PM₁₀ и PM_{2,5}) - с помощью импакторов конструкции Гарвардской школы общественного здоровья; сернистого ангидрида - с помощью пассивных пробоотборников конструкции Янагисавы (Япония); диоксида азота – с помощью пассивных пробоотборников конструкции Огавы (Япония).

Показатели температуры и влажности воздуха за тот же период, которые, как будет разъяснено ниже, необходимо было учесть на стадии математического анализа зависимости симптомов от загрязнения атмосферы, были получены на близко расположенном посту Росгидромета.

Для математического анализа связи симптомов, отмечаемых в дневнике, с колебаниями загрязнения атмосферы, эти симптомы были условно сгруппированы следующим образом:

А – признаком воспаления/раздражения верхних дыхательных путей считалась отметка хотя бы одного из следующих симптомов: насморк или заложенный нос, охриплость, боль в горле;

Б - признаком воспаления/раздражения глубоких дыхательных путей считалась отметка хотя бы одного из следующих симптомов: кашель (любой вариант по дневнику), свистящее дыхание (днём или ночью), мокрота;

В – в отдельную группу были выделены признаки раздражения глаз или кожи.

Для установления связи между загрязнением воздуха и частотой регистрации сгруппированных указанным способом симптомов использовался алгоритм AR(1) “обобщенного оценочного уравнения” (generalized estimating equation - GEE) с помощью пакета программ STATA-5. Испытывались модели, анализирующие связь симптомов с одним, с двумя или с тремя загрязнителями сразу, причём во всех вариантах связь с PM_{10} , $PM_{2,5}$ и NO_2 опробовали с лагами от 0 до 3 дней, а связь с SO_2 (для которого ни при одном из лагов она не была найдена) – также со средней концентрацией за предыдущие 5 дней.

При математическом моделировании вносилась поправка (adjustment) на возраст, пол, наличие фоновой бронхо-обструктивной патологии (когда анализировались данные по объединённым подгруппам), регистрируемую температуру $37^{\circ}C$, приём противоастматических лекарств, временной тренд, а также температуру и относительную влажность воздуха. Последние две переменные рассматриваются как мешающие (confounders) потому, что они могут влиять на состояние дыхательных путей независимо от загрязнённости воздуха. Приём лекарств предположительно мог модифицировать реакцию на атмосферное загрязнение. Субфебрильная температура рассматривается как косвенный признак возможной вирусной респираторной инфекции, которая и могла быть причиной появления симптомов групп А и/или Б, то есть тоже вносит помеху в исследуемую связь этих симптомов с колебаниями загрязнения атмосферы. Кроме того, мы исключили из анализа те дни, которые были полностью проведены ребёнком вне города, а в одном из вариантов анализа – также дни приёма противоастматических лекарств.

Результаты исследования

Средние ($\pm \sigma$) фракционные концентрации взвешенных частиц за период наблюдения равнялись для PM_{10} $19,1 \pm 8,3$ $\mu\text{кг}/\text{м}^3$, а для $PM_{2,5}$ – $13,2 \pm 5,7$ $\mu\text{кг}/\text{м}^3$.

Ежедневные концентрации варьировали в широких пределах (Рисунок 4.2), причём максимальные показатели по тем же фракциям достигали,

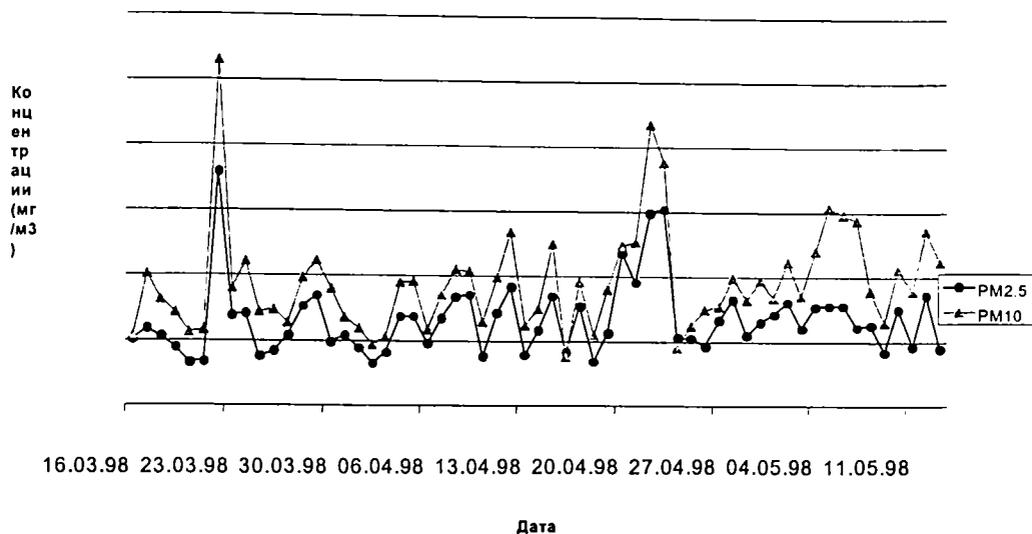


Рис. 4.2. Колебания среднесуточных концентраций частиц пыли (PM_{10} и $PM_{2,5}$) на посту мониторинга за период проведения панельного исследования

соответственно, 53,1 и 35,9 $\text{мкг}/\text{м}^3$. Однако даже максимальная концентрация PM_{10} в 3 раза ниже принятого в США национального стандарта для этого показателя загрязнения атмосферы (150 $\text{мкг}/\text{м}^3$). Уровни газового загрязнения воздуха также были не высоки: для диоксида азота средняя концентрация равнялась 8,5 $\text{мкг}/\text{м}^3$ (ПДК_{сс} = 40 $\text{мкг}/\text{м}^3$), для сернистого ангидрида – 25,2 $\text{мкг}/\text{м}^3$ (ПДК_{сс} = 50 $\text{мкг}/\text{м}^3$), что даже с учётом однонаправленного раздражающего действия не превышает санитарные нормативы. Следует однако учесть, что при этом не контролировались концентрации других раздражающих газов, в частности, фенола и формальдегида.

Из того же Рисунка наглядно видна тесная корреляция между концентрациями PM_{10} и $PM_{2,5}$, что свидетельствует об общих источниках загрязнения ими атмосферного воздуха в Нижнем Тагиле. Учитывая эту корреляцию, мы не анализировали модели с двумя, тремя или четырьмя загрязнителями, в которые входили бы обе пылевые фракции одновременно.

Основные результаты проведенного анализа таковы:

По симптомам со стороны верхних дыхательных путей (СВДП)

Модель с учётом одного загрязнителя выявила статистически значимую связь СВДП для группы детей, рассматриваемой в целом, с концентрациями PM_{10} , $PM_{2,5}$ и NO_2 , регистрировавшимися накануне (лаг 1). Эта же связь обнаружена и в подгруппе БОЗ+, но только с PM_{10} и $PM_{2,5}$, в то время как в подгруппе БОЗ- - только с NO_2 .

Эти результаты не изменились, когда мы либо ввели приём противоастматических препаратов любого типа в уравнения регрессии как модифицирующую переменную, либо исключили дни приёма этих препаратов из анализируемого массива данных (как по подгруппе БОЗ+, так и по объединённой группе). Практически те же результаты были получены при моделировании связей СВДП с двумя загрязнителями, а именно при сочетании PM_{10} либо $PM_{2,5}$ с NO_2 или с SO_2 , а также при сочетании этих двух газов. Модель, учитывающая влияние трёх загрязнителей в различных сочетаниях, вновь дала принципиально те же результаты.

По симптомам со стороны глубоких дыхательных путей (СГДП)

Модель с учётом одного загрязнителя выявила статистически значимую связь частоты СГДП только со средней за 5 предыдущих дней концентрацией сернистого ангидрида, причём как в объединённой группе, так и в подгруппе БОЗ+, но не в подгруппе БОЗ-. В этой же модели получена близкая к статистической значимости ($P = 0,086 < 0,1$) связь частоты СГДП также с концентрацией диоксида азота в тот же день (т.е. при лаге 0), но только для подгруппы БОЗ+.

Статистически значимые связи СГДП получены не только с 5-дневной средней концентрацией SO_2 , но и с остальными учитываемыми вредными веществами в различных вариантах моделей с 2-мя или с 3-мя загрязнителями как в объединённой группе детей, так и в подгруппе БОЗ+. Например, в уравнении для объединённой группы, включающем PM_{10} с лагом 1, NO_2 с лагом 0 и среднюю концентрацию сернистого ангидрида, положительные коэффициенты регрессии имели значимость при величинах P , равных $< 0,03$,

$<0,01$ и $0,1$, соответственно. В подгруппе БОЗ- модель с двумя или тремя загрязнителями выявила статистически значимую связь только с PM_{10} (лаг 1).

Опираясь на наибольшие величины коэффициентов регрессии, найденных статистически значимыми, можно получить приведенные в Таблицах 4.5 и 4.6 значения прироста частоты СВДП и СГДП на прирост концентрации, соответствующий интерквартильным диапазонам (различным для разных загрязнителей). Эти величины могут использоваться для прогнозирования соответствующих ответов со стороны дыхательных путей при пиках загрязнения.

Из данных таблиц ясно видно, что для объединённой группы детей глубокие дыхательные пути оказываются чувствительнее к повышению загрязнённости воздуха, чем верхние дыхательные пути, и что как для СВДП, так и для СГДП в подгруппе БОЗ+ установлено несколько больше значимых связей, чем в подгруппе БОЗ-.

Таблица 4.5

Увеличение частоты СВДП на прирост концентрации загрязнителя

Прирост концентрации	Группа детей		
	Все	БОЗ+	БОЗ-
На $9 \text{ мкг/м}^3 PM_{10}$ (лаг 1)	7%	10%	-
На $6 \text{ мкг/м}^3 PM_{2,5}$ (лаг 1)	8%	9%	-
На $3,5 \text{ ppb } (?6,6 \text{ мкг/м}^3) NO_2$ (лаг 1)	-	-	12%

Примечание: Прочерк означает, что статистически значимая связь не найдена

Таблица 4.6

Увеличение частоты СГДП на прирост концентрации загрязнителя

Прирост концентрации	Группа детей		
	Вся	БОЗ+	БОЗ-
На $9 \text{ мкг/м}^3 PM_{10}$ (лаг 1)	16,5%	12%	33%
На $6 \text{ мкг/м}^3 PM_{2,5}$ (лаг 1)	10,5%	-	-
На $3,5 \text{ ppb } (?6,6 \text{ мкг/м}^3) NO_2$ (лаг 0)	9%	9%	-
На $4 \text{ ppb } (? 10,5 \text{ мкг/м}^3) SO_2$ (5-дневная средняя)	34%	29%	-

Примечание: Прочерк означает, что статистически значимая связь не найдена

Переходя к результатам пикфлоуметрии, можно отметить, что, как это обычно наблюдается, величины максимальной скорости выдоха (МСВы) вечером были выше чем утром (Рисунок 4.3). Можно предположить, что общий тренд постепенного повышения этих величин, в особенности выраженный на протяжении первых 10 дней, связан с постепенной тренировкой детей к преодолению сопротивления пикфлоуметра (известный из физиологии труда период “вработывания”). Было высказано также предположение, что низкие показатели МСВы в первые дни наблюдения могли объясняться предшествующим пиком загрязнения воздуха, однако имеющиеся данные систематического мониторинга на посту Росгидромета о таком пике не свидетельствуют.

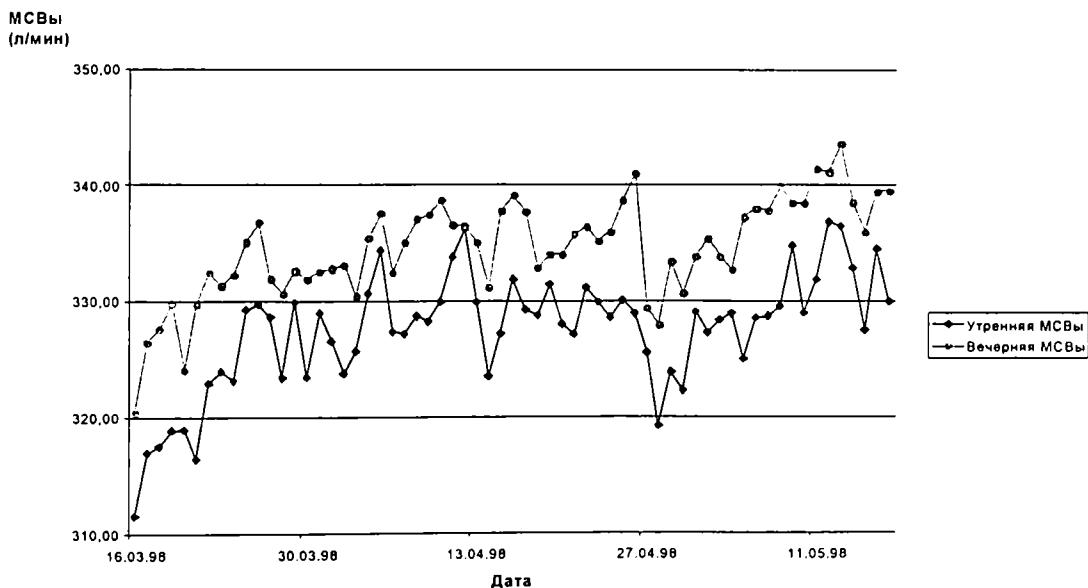


Рис. 4.3 Средние значения утренней и вечерней максимальной скорости выдоха (МСВы) у детей за период проведения панельного исследования

В индивидуальном плане, как будет показано далее (Глава 4.3), данные 6-недельной ежедневной пикфлоуметрии оказались весьма ценным подспорьем диагностики гиперреактивности бронхов и бронхиальной астмы. Однако в

среднегрупповом плане не было обнаружено ожидавшейся связи снижения МСВ с повышением концентрации какого-либо загрязнителя атмосферы. Ни для абсолютных среднегрупповых значений этого показателя, ни для усреднённых по группам величин МСВ, то есть индивидуальных отклонений МСВ за данный день (утром или вечером) от среднего значения за весь период, не найдено статистически значимой корреляции с загрязнением воздуха. Для объяснения этого негативного результата исследования можно высказать несколько гипотез :

1. Период “тренировки” детей к пикфлоуметрии, проявляющийся постепенным нарастанием МСВ, исказил влияние пиковых концентраций, пришедшихся именно на эти дни (Рисунки 4.2 и 4.3), причём они занимают 16% всего 60-дневного периода наблюдения, то есть значительную часть его.

2. Можно было предположить, что острое повышение аэродинамического сопротивления глубоких дыхательных путей, приводящее к снижению МСВ (также, как и появление симптомов) в ответ на пики загрязнения атмосферы, должны были бы давать прежде всего астматики, но этот эффект в целом по группе мог быть смазан в результате того, что 5 из них, судя по дневниковым записям, при ухудшении состояния принимали базисные антиастматические препараты. Однако, как и при анализе частоты появления симптомов, маскирующее влияние лекарств для нашей группы детей не оказалось существенным.

3. Возможно, связь между концентрациями загрязнителей и респираторной функцией могла бы быть обнаружена при большем диапазоне изменения концентраций.

Анализ опубликованных другими авторами результатов подобных панельных исследований свидетельствует о том, что дети с БОС чувствительнее детей без них. По данным Pore and Dockery (1992), “симптомные дети” страдают от указанного действия сильнее, чем здоровые, судя как по снижению МСВ, так и по частоте регистрации острых эффектов в дневниках наблюдения. Однако эти американские дети не принимали **никаких**

антиастматических лекарств. Ещё более существенным отличием этого исследования от нашего является то, что концентрации PM_{10} были выше (в среднем 76 мкг/м^3), а диапазон их колебаний – шире (от 7 до 251 мкг/м^3), причём американский стандарт 150 мкг/м^3 был превышен в течение 14 дней из 90.

Peters e.a. (1997), проведшие панельное исследование в одном из городов Чехии, нашли, что дети-астматики, принимающие антиастматические медикаменты (31 из группы 82 астматиков) спонтанно усиливают приём лекарств в дни повышения концентрации сульфатов в атмосфере. Это не предупреждало острой реакции по данным дневников и пикфлоуметрии, но связь с пиками экспозиции оказалась менее выраженной, чем у не принимавших лекарств. Авторы заключают, что “применение медикаментов ослабляет связь между загрязнением воздуха частицами и эффектами со стороны здоровья”. И в этом городе концентрация PM_{10} была в дни наблюдения гораздо выше, чем в Нижнем Тагиле, а именно в среднем 55 (до 171) мкг/м^3 .

Delfino e.a. (1998) провели панельное исследование на 25 астматиках в возрасте 9-17 лет. Используя ту же математическую модель, что и в нашей работе, авторы установили значимую связь обострения симптомов астмы с колебаниями концентраций озона и PM_{10} в атмосфере, причём эта связь была более выраженной в подгруппе с более тяжёлыми проявлениями астмы. Однако приём противовоспалительных лекарств снижал эффект загрязнения атмосферы, так что наибольшим он оказался не в указанной подгруппе, а у 7 “лёгких” астматиков в течение той недели, когда они не принимали никаких медикаментов. Диапазон колебаний среднесуточных концентраций PM_{10} в этом городе за период исследования был от 16 до 54 мкг/м^3 , а часовые максимумы колебались в пределах от 30 до 108 мкг/м^3 . Авторы нашли, что симптомы, регистрируемые в данный день, зависят от этих максимумов сильнее, чем от среднесуточных концентраций (то же относится и к концентрациям озона).

В исследованиях проведенных в Сингапуре [Chew FT e.a., 1999] показано, что астматики в возрасте от 3- до 12 лет более чувствительны к

низким концентрациям SO_2 , NO_2 и пыли, не превышающих допустимые стандарты. Отмечена прямая связь обострений БА у наблюдаемых детей от данных аэрополлютантов, но не у взрослых больных.

Наличие связи между обострениями БА у детей и увеличения концентраций SO_2 , NO_2 и CO в атмосферном воздухе Лондона установлено по результатам исследования проводимого в 1992-1994г. У взрослых больных найдена зависимость обострений БА от PM_{10} .

Таким образом, литературные данные косвенно свидетельствуют о том, что в нашем случае менее высокие, чем в зарубежных исследованиях, пики запылённости атмосферы могли быть основной причиной того, что зависимость МСВ от её колебаний оказалась не выраженной. Вместе с тем, в сопоставлении с этими же литературными данными особую значимость приобретает тот факт, что несмотря на относительно низкий фоновый уровень загрязнённости атмосферного воздуха в Нижнем Тагиле за период нашего наблюдения при почти полном отсутствии значительных среднесуточных пиков его, связь респираторной симптоматики, в особенности, со стороны глубоких дыхательных путей с имевшими место даже небольшими подъёмами концентраций (как правило, не превышавшими уровней ПДК) была продемонстрирована достаточно убедительно. Этот принципиально новый результат может иметь два не взаимоисключающих объяснения:

- комбинированное действие сложного комплекса пыли и пульмонотоксичных газов;
- повышенная реактивность дыхательных путей в связи с тем, что предшествовавшая хроническая многолетняя экспозиция к тем же загрязнителям привела к развитию латентной или даже диагностируемой респираторной патологии (эта гипотеза подтверждается более выраженным влиянием кратковременных колебаний загрязнения на подгруппу БОЗ+).

4.3 Клинический анализ результатов пилотного исследования.

Мониторирование бронхиальной проходимости с помощью пикфлоуметра позволяет осуществить раннее выявление признаков астмы и исключить возможность запаздывания в постановке диагноза [86, 131]. При первых же подозрениях на БА, например при появлении немотивированного кашля, особенно, если он возникает ночью или рано утром или в связи с влиянием неспецифических факторов, современными программами рекомендуется назначать недельное мониторирование с помощью пикфлоуметра. Но, к сожалению, данный метод диагностики БА в нашей стране до сих пор не получил должного распространения.

Имея мониторинг максимального потока выдоха (МПВ), или максимальная скорость выдоха (МСВ), в данном исследовании в течение 60 дней и мониторинг симптомов, мы имели возможность оценить наличие индивидуальной гиперреактивности бронхов (ГРБ) в каждой подгруппе наблюдаемых детей и ее связи с симптомами .

Гиперреактивность дыхательных путей- это повышенный ответ дыхательных путей в форме спазма на антигены или различные химические, физические и фармакологические раздражители, например, на пыль, дым, двуокись серы и другие раздражающие газы, холодный воздух, физическую нагрузку метеофакторы и т. д. Неспецифические стимулы провоцируют рефлекторный бронхоспазм путем стимуляции сенсорных рецепторов в дыхательных путях. [51, 86, ,249 ,154].

Повышенная реакция бронхов на раздражители может быть врожденной и вторичной [82]. Врожденная гиперчувствительность обусловлена генетически детерминированными особенностями биохимических процессов, которые определяют синтез медиаторов и отек на них клеточных рецепторов. В этих случаях она значительно повышается, особенно при нарушениях нервного контроля. Этот физиологический защитный механизм может провоцировать бронхоконстрикцию как у здоровых лиц, так и у больных БА. Она встречается у 10-22 % детей. но не у всех из них возникает астма[251, 259,157].

Вторичная ГРБ возникает при нарушении функций других органов и систем (нервной, иммунной эндокринной и т.д.) участвующих в регуляции функции бронхов. Наличие симптомов гиперреактивности дыхательных путей и формирование обструкции является универсальной характеристикой БА, составляя одно из главных патогенетических звеньев. Но нейрорефлекторные механизмы занимают видное место в патогенезе бронхиальной обструкции любой этиологии. Однако у тех, кто болеет БА, ответ бронхиального дерева развивается при более низком уровне стимуляции, и интенсивность этого ответа более выражена, чем у здоровых (86, 80).

Кроме того ирритантные рецепторы могут раздражаться присутствующими во вдыхаемом воздухе аэрополлютантами (озон, двуокись серы и азота, фенол, аммиак и др.), вызывая симптомы раздражения как со стороны верхних, так и нижних дыхательных путей, веществами клеточного происхождения, измененной осмолярностью секрета бронхов, например, при повышенном испарении из бронхиального секрета во время физической нагрузки [292, 26,118].

Имеется небольшое число наблюдений у нас в стране по изучению ГРБ у детей. В работе Н.Ф. Дороховой (1996) указывается, что при проживании в промышленной зоне более 10 лет число детей с нарушениями бронхиальной проходимости удваивается. Распространенность ГРБ среди здоровых детей в «грязной зоне» г. Мытищи выявлена у 11% школьников, тогда как в чистой – у 7%. При этом отмечено так же, что у детей перенесших на 1-2 году жизни бронхиолит, нарушения бронхиальной проходимости в школьном возрасте, даже при отсутствии клинических симптомов определялись у 34% детей, с отягощенным анамнезом по атопии и у 22% без него.

Признаком наличия ГРБ является снижение утреннего значения МСВ относительно вечернего более, чем на 20%. Такое снижение называется «утренним провалом». Поскольку последние могут наблюдаться не каждый день, рекомендуется осуществлять мониторинг в течение недели. Наличие даже одного «утреннего провала» будет свидетельствовать о ГРБ.

Исходя из недельных измерений МСВ, мы вычислили колебания (К) ее отдельно у всех детей за каждую из 9 недель по рекомендуемой формуле [131,86]:

$$K = \left(\frac{\text{наибольшее МПВ} - \text{наименьшее МПВ}}{\text{наибольшее МПВ}} \right) \times 100 \%$$

Принимая во внимание, что достоверность показаний потока выдоха зависит от тренированности, уровня внимания и прилагаемых усилий, мы пренебрегли показаниями первой недели.

Сопоставив наличие ГРБ и симптомов раздражения верхних и нижних дыхательных путей в процессе исследования мы получили следующую картину отдельно по группам:

таблица 4.7

Распределение ГРБ и симптомов раздражения

Наименование подгрупп	Группы наблюдения				
	Опытная			Контрольная	
	кол-во детей	%	из них БА	кол-во детей	%
1. ГРБ (+)- симптомы (-)	17	47,1	4	32	68
2. ГРБ (+) - симптомы (+)	14	39	7	6	12,8
3. ГРБ (-) - симптомы (+)	2	5,6	1	3	6,4
4. ничего не было	3	8,3	1	6	12,8
ВСЕГО:	36	100	13	47	100

Таким образом, по данным пикфлоуметрии наличие ГРБ определялось у 31 ребенка в опытной группе, что составило 86 % из принимавших участие и у 38 из контрольной группы- 81 %. Причем, у 11 детей из 13. с выставленным ранее диагнозом БА, отмечена ГРБ. из них у 7 детей она коррелировала с наличием симптомов, у 1-й больной отмечались только симптомы за этот период, и лишь у одной девочки не зарегистрировано ничего из этого. Из этих детей получали базисные антиастматические препараты 5 человек в предшествующие 12 месяцев до исследования, во время наблюдения

использовали их “по потребности”, о чем отмечали в дневниках. У 68% в контрольной группе ГРБ не сопровождалась наличием симптомов, в то время как в опытной процент таких детей был ниже (41.7).

Размахи недельных колебаний мы распределили на выраженные (от 20-25% и выше) и умеренные (15-20%). и затем сравнили их с наличием симптомов во время исследования по подгруппам (Таблица 4.7, 4.8)

таблица 4.8

Распределение уровня колебаний МСВ у детей с отмеченной ГРБ

Колебания МПВ	опыт n=36	контроль n=47	колебания МПВ	опыт n=36	Контроль n=47
15- 20 % Σ	11	12	20-25 % и выше Σ	20	26
1 п/группа	6	9	1 п/группа	11	23
2 п/группа	5	3	2 п/группа	9	3
% в группе	30.5	25.5	% в группе	55.5	55.3

Примечание: n-кол-во детей в группе.

Как видно из данной таблицы, колебания МСВ в пределах 20-25% и выше наблюдались в обеих группах у равного процента детей, в то время как колебания от 15-20 % чаще отмечались в опытной группе. Причем ГРБ в контрольной группе, с выраженными размахами колебаний, не сопровождалась наличием симптомов раздражения.

таблица 4.9

Частота значимых недельных колебаний МСВ у детей с ГРБ

Количество недель	Опыт		Контроль	
	1 подгруппа ГРБ(+)-с-мы (-)	2 подгруппа ГРБ (+)-с-мы (+)	1 подгруппа ГРБ (+)-с-мы (-)	2 подгруппа ГРБ (+)- с-мы (+)
1 неделя	5/4	3/3	6/5	1/1
2	-	1/1	5/2	-
3	4/1	1/1	4/1	1/1
4	1	3/1	5	2/1
5	2	-	2	1
6	2	1	4	-

7	2	3	5	-
8	1	3	1	1
ВСЕГО:	17/5	15/6	32/9	6/3

Примечание: под чертой указано количество детей недельные колебания МСВ у которых были в пределах 15-20 % индивидуальных показателей.

Более длительное время размахи колебаний МСВ, свидетельствующие о нестабильности бронхиального просвета, отмечались в опытной группе, где это сочеталось с наличием БОС у 7 детей, в то время как в контроле подобная ситуация отмечена лишь у 1 ребенка.

Проанализировав группы детей имевших симптомы раздражения верхних дыхательных путей (004-005 - приступообразный кашель) и нижних (010-011-БОС) получили следующие данные:

таблица 4.10

Сопоставление симптомов со значимыми колебаниями МСВ

Симптомы	Опыт					Контроль			
	количество детей	% из группы	имели д-з БА	наличие ГРБ	% ГРБ от имеющих симптомов	количество детей	% из группы	наличие ГРБ	% ГРБ от имеющих симптомов
только 004-005	7	19.4	1	6	85.7	6	12.7	4	67
только 010-011	3	8.3	1	3	100	2	4.2	1	50
сочетание их	6	16.6	5	5	83.3	1	2.1	1	100
ВСЕГО	16	44	7	14	87.5	9	19	6	67

Как видно из таблицы 4.10 нестабильность просвета дыхательных путей была более выражена в опытной группе, чем в контрольной (87.5% и 67 %). БОС встречался также чаще - у 24.9 % в опытной группе, против 6.3 % - в контроле. У 6 из 9 детей имеющих БОС, был ранее установлен диагноз БА.

Не исключается влияние на развитие симптомов ГРБ у детей и внутрижилищных загрязнений. Параллельно описанному выше, было проведено пилотное исследование по оценке загрязнения атмосферного воздуха с использованием пассивных пробоотборников, с целью измерения персональных экспозиций у детей. Пробоотборники находились в зоне дыхания ребенка (на верхней одежде на улице. дома а во время сна -рядом с ним) в течение 48 часов. Персональные экспозиции у детей определялись по трем группам веществ: альдегиды, двуокись азота, летучие органические соединения (ЛОС). Учитывая режим дня детей, 93% времени они проводили внутри помещения из них 70% -дома, результаты этого исследования в большей степени отражали состояние воздуха внутри помещения. Количество ЛОС при измерении персональных экспозиций оказалась намного больше и в большинстве случаев их концентрация была выше, чем определяемая в атмосферном воздухе в этих же районах. Так содержание формальдегида, при измерении персональных экспозиций, было от 4.5 до 18 выше , чем средняя концентрация этого загрязнителя в данном районе в атмосферном воздухе. бензола в 2.9 раз, толуола от 1.6 до 81.9 (в квартире. где был проведен евроремонт), двуокиси азота в 1,6- 2,55 раз. Хлороформ в атмосфере воздуха, в то время как на персональных пробоотборниках концентрации его были от 0.55 до 11 мкг/м³ . Австралийские исследования, проводимые в 1994-1995г (204) среди 148 детей в возрасте от 7-до 14 лет, 53 из них были астматиками, установили, что даже низкий уровень экспозиций в помещении формальдегида увеличивал чувствительность к аэрополлютантам у детей, повышая риск развития обострений астмы и респираторных симптомов у аллергиков.

таблица 4.11
Частота повторяемости симптомов в днях

количество Дней	опыт (n=36)			контроль (n=47)	
	количество детей с симптомами				
	004 - 005	010-011		004-005	010-011
			из них с астмой		
1	4	1	1	2	2
2	4	3	1	-	1
3	5	-	-	2	-
4	-	2	2	1	-
5	-	-	-	2	-
6	-	1	-	-	-
7	1	-	-	-	-
8	-	2	2	-	
ВСЕГО	14	9	6	7	3

В таблице 4.11 видно, что симптомы кашля и свистящего дыхания во время исследования, закономерно встречались чаще у больных опытной группы. В том числе были 6 детей с установленной ранее БА.

В процессе исследования на фазе его завершения, когда установился достаточно доверительный контакт с родителями, была проведена апробация специального вопросника-анкеты для выявления связи хронических респираторных симптомов у детей младшего школьного возраста с проживанием в зонах с различными уровнями загрязнения атмосферного воздуха. За основу этого вопросника был принят разработанный ранее, в 1988г. в Университете штата Нью-Мексико в Гарвардском Университете (Harvard School of Public Htalth) и используемый, с некоторыми вариациями, в поперечных исследованиях. проводимых в США и в Канаде. С нашим участием (автор работы; проф., д.м.н.Б.А.Кацнельсон, д.м.н. Л.И.Привалова и др.) он был существенно адаптирован к конкретным задачам и специфическим условиям проведения подобного исследования в России и, в частности, в нашем регионе. Анкета включает в себя 89 вопросов. Мы использовали ответы родителей, касающиеся наличия в анамнезе указаний на бронхит. БОС, немотивированного кашля острого или длительного , в течение 3 месяцев, кожных проявлений аллергии как у ребенка, так и в семье. Кроме того мы

проанализировали амбулаторные карты всех детей. у которых в процессе 60 дневного мониторинга пикфлоуметрии и симптомов по дневнику, мы выявили описанные выше изменения. Анализ этих данных представлен в Таблицах 4.12 и 4.13.

таблица 4.12

Сопоставление недельных колебаний МСВ с анамнезом
Опытная группа (n = 36)

номер п/группы	кол-во детей с ГРБ	имели диагноз БА	имел и БОС до 2-х лет	имели БОС после 2 лет	имели симптомы в течение 12 мес.	возможна БА
1(n=17)	17	4	7	5	16	12
2(n=14)	14	7	3	5	15	8
3(n=2)	-	1	-	1	2	1
4(n=3)	-	1	1	1	3	-
ВСЕГО	31	13	11	12	36	21

таблица 4.13

Сопоставление недельных колебаний МСВ с анамнезом
Контрольная группа (n=47)

номер п/группы	кол-во детей с ГРБ	имели диагноз БА	имел и БОС до 2-х лет	имели БОС после 2 лет	имели симптомы в течение 12 мес.	возможна БА
1(n=32)	32	-	5	7	2	8
2(n=6)	6	-	3	2	4	5
3(n=3)	-	-	-	1	-	1
4(n=6)	-	-	-	-	-	-
ВСЕГО	38	-	8	10	6	14

Следует отметить, что в контрольной группе у 2-х детей с ГРБ при исследовании по данным опроса были отмечены симптомы: “ простуда опускается в грудную клетку” и у 4 детей: “ кашель отмечается в течение 3-х месяцев” именно эти дети и оказались в процессе мониторинга во 2 и 1 подгруппе, т.е. с наличием ГРБ.

Из 26 детей, не имевших заболеваний бронхов или БОС ни во время исследования, никогда ранее, у 20 (24 % от участников) выявлена ГРБ по расчету еженедельных колебаний МСВ. Слишком мала выборка и недостаточен срок наблюдения, чтобы сделать вывод о распространенности ГРБ среди здоровых детей в данном жилом районе, но это диктует необходимость проведения широкомастабного специального исследования более точными методами. В плане диагностики БА и определения ее тяжести данная методика оказалась эффективной.

У 8 детей из 1 подгруппы, имевших БОС в раннем возрасте, был затяжной кашель в течение 3 месяцев до исследования (у2-х) и ситуационный спастический кашель самопроходящий, но не во время проводимой работы. Все эти дети имели атопические проявления в детстве и отягощенную наследственность по астме и АД. Все это послужило поводом отнести их в группу риска по астме.

Таким образом, сопоставление результатов исследования и проведенного анализа, по завершении исследования, позволило впервые диагностировать БА не только у 21 из 36 детей, взятых в группу с симптомами, но также у 6 из тех, кто был первоначально отнесен к группе БОЗ(-), условно названной контрольной, и еще у 8 из них заподозрить БА. У 3 детей из 13, с уже имеющимся диагнозом БА, установлена более высокая степень тяжести ее, хотя дети пользовались β_2 -агонистами, симптомы не настораживали родителей и не вызвали потребности обратиться к врачу.

По результатам проведенного анализа отобранные для специальной диагностики дети приглашались в АРЦ, и оказалось, что их родители не совсем адекватно оценивали состояние своих детей, их симптомы и негативно относились к диагнозу БА.

Обобщая данные, представленные в данной главе следует отметить, что в промышленном городе с длительным экологическим неблагополучием высок процент детей с повышенной реактивностью бронхов (мониторирование пикфлоуметрии в течение 60 дней выявило наличие ГРБ у 87% детей с БОС, в

предшествующие исследованию 12 месяцев и у 20 детей из 26, никогда не имевших его. Дневниковая форма мониторинга респираторной симптоматики и показателей пикфлоуметрии расширяет возможности ранней диагностики лёгких форм бронхиальной астмы и уточнения оценки её тяжести у детей. Дети с “мягкой” формой БА остаются вне поля зрения врачей, также как и больные с легкой персистирующей, не имеющие затяжного тяжелого приступа затрудненного дыхания или продолжительного кашля. Только симптомы, нарушающие качество жизни ребенка, заставляют родителей обращаться к врачу.

Уважаемые родители ! В рамках антиастматической программы и проведения эпидемиологического исследования осуществляемого в нашем городе просим ответить на следующие вопросы о Вашем ребенке :

Имя _____ Отчество _____

№ поликлиники _____ № медицинского полиса _____

Отвечая на вопросы , заполните , пожалуйста , соответствующую клеточку , ЕСЛИ ВЫ сомневаетесь в ответе поставьте " НЕТ ".

Бывает ли у вашего ребенка ? :

1.1 Приступ или повторные приступы затрудненного , хриплого или свистящего дыхания? нет да

1.1.1 Месяц и год последнего проявления ? мес год

1.2. Сильный удушливый кашель в ночные часы ? нет да

1.2.1 Месяц и год последнего проявления ? мес год

1.3. Кашель или затрудненное дыхание после физической нагрузки, эмоций , запахов /краски, бытовая химия/ , метеофакторов , табачного дыма , загрязненного воздуха и пр. ? нет да

1.3.1. Месяц и год последнего проявления ? мес год

1.4. Приступ затрудненного или свистящего дыхания, кашель или тяжесть в грудной клетке после контакта с аллергенами или воздушными загрязнениями ? нет да

1.4.1. Месяц и год последнего проявления ? мес год

1.5 Простуда у ребенка опускается в грудную клетку или продолжается более 10 дней? нет да

1.5.1. Месяц и год последнего проявления ? мес год

1.6. Нуждался ли в экстренной помощи с выше перечисленными симптомами ? нет да

1.6.1. Месяц и год последнего оказания экстренной помощи ? мес год

1.7. Аллергические проявления на коже у ребенка / " диатез" , аллергический дерматит , нейродермит , крапивница , отеки , краснота , зуд и прочие / ? нет да

1.7.1. Месяц и год последнего проявления ? мес год

Если данные симптомы были , ТО их продолжительность и частота ?

2.1. До 1 недели ? нет да

2.2. 2-3 недели ? нет да

2.3. Больше месяца ? нет да

2.4. Кратковременные , самопроходящие ? нет да

2.5. Более 4 раз в год ? нет да

Были ли подобные , вышеизложенные признаки у родителей ребенка или близких Вам родственников ? нет да

Если ДА , то какие ?

3.1. Дыхательные ? нет да

3.2. Кожные ? нет да

4. Имеет или имел ранее Ваш ребенок диагноз :

4.1. Бронхиальная астма ? нет да

4.2. Астматический бронхит ? нет да

4.3. Рецидивирующий обструктивный бронхит ? нет да

4.4. Астматический или обструктивный компонент ? нет да

5. Принимал(ет) ли Ваш ребенок противоастматические препараты ? нет да

Если ДА , то ?

5.1. Эффективны ли противоастматические препараты ? нет да

Дата рождения вашего ребенка : день мес год Пол : М Ж

Дата заполнения анкеты : день мес год

Для того , чтобы иметь возможность связаться с Вами в случае необходимости , пожалуйста , оставьте номер Вашего телефона

Номер днем _____ вечером _____

ГЛАВА 5. КОМПЛЕКСНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАБЛЮДАЕМЫХ ДЕТЕЙ С АСТМОЙ

5.1 Общая характеристика детей и патологии в их семьях.

Под нашим специальным наблюдением были 388 больных с бронхиальной астмой (БА). Длительность наблюдения: 7 лет (с 1992 г.)-3 человека, 6 лет- 4 ребенка, 5 лет-45, 4 года-166 больных и 3 года - 169 детей.

Возраст при взятии под наблюдение данных детей: от 1 до 3 лет-46 человек, с 4 до 6-80 детей и с 7 до 14 лет было 262 больных.

Повторные госпитализации (от 2 до 8) были у 135 детей, т.е. в 35.8% случаях. Из них 2 госпитализации было у 86 детей. Следует отметить, что 42% детей наблюдались с различными БОЗ в нашем отделении и ранее, но в базу данных заносились сведения лишь после ее создания (1994) при очередной госпитализации, которая и считалась первой.

Количество мальчиков преобладало в 1.9 раза (255), но в разных возрастных группах половое соотношение изменялось. Так в возрасте 4-6 лет значительно увеличивался процент девочек (Рис.5.1). Тяжелые формы астмы встречались также у мальчиков.



Рис.5.1 Возрастно-половая характеристика больных с БА

Неудовлетворительные жилищные условия отмечались у 23% детей, крайне низкий материальный уровень - 18%. (на начало наблюдения).

22 % детей никогда не посещали детские дошкольные учреждения (из дошкольников), а 17.4% вынуждены были из-за частых респираторных заболеваний отказаться от них.

От 1-х родов было 197 детей, что составило 50.7%, от 2-х-129 (33.2%), 3-их- 27 человек (6.9%) и остальные дети -вплоть до 7 родов.

Матери 249 детей (64.1%) отмечали гестозы беременности: только в первой половине - 96 матерей, во второй половине беременности - 75 и на протяжении всей беременности-78 женщин. У 28% матерей беременность протекала с угрозой выкидыша.

216 матерей имели во время беременности контакт с вредными факторами, что составило 55.6%. Из них с химическими-124 женщин, физическими-65 (на производстве), постоянные и эпизодические стрессовые ситуации отмечали у 116 женщин.

Во время беременности перенесли вирусную и бактериальную инфекцию матери 113 детей (29%). Из них у 44 отмечались различные реакции на медикаменты.

Чрезмерное употребление облигатных аллергенов во время беременности установлено у 268 матерей(69%). Патологические роды были у 173 матерей (45%).

Масса тела при рождении у 90% детей она была пределах нормы.

Раннее искусственное и смешанное вскармливание имелось у 234 детей (60.3%).

Нами была проанализирована наследственность по линии матери и отца, (насколько знали родители), включая родителей ребенка, бабушек - дедушек и их родственников (Рис.5.2)

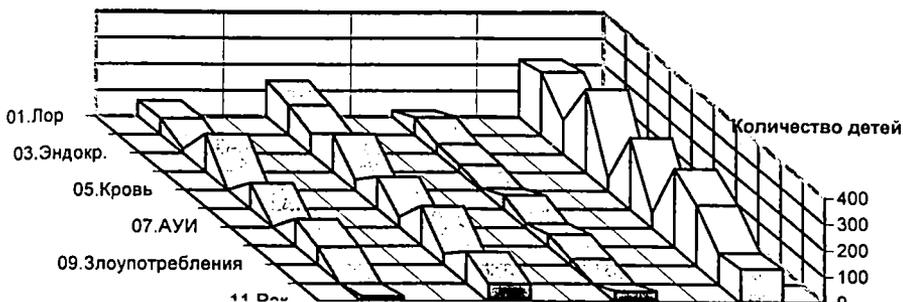


Рис.5.2 Структура нозологического профиля семейной патологии у наблюдаемых

Примечание : 1- Встречаемость заболеваний по линии матери и отца

2. только по линии матери
3. только по линии отца
4. Общая в группе

Аллергические заболевания в семьях встречались у 77% детей, причем по линии обоих родителей у 102 детей, только по линии матери у 151 ребенка и только по линии отца у 46 пациентов. При этом обнаружено нарастание аллергизации в поколениях, преимущественно по линии матери. Так, если сами матери имели различные аллергические проявления у 188 детей (48.4%), то их родители - у 104 детей(27%). Среди отцов встречались аллергические проявления у 99 детей (25.5%), в то время как у их родителей в 53 случаях (13.6%).

Аутоиммунные заболевания зарегистрированы в семьях у 15% детей, а у 130 детей (33%)- онкологическая патология В основном также выявлено преобладание данной патологии в семьях по линии матери (в 3 случаях больны были сами матери, в 7- их сестры и братья, 66 случаев среди бабушек- дедушек и 26 - их родственников). Больны раком были 4 отца и их сестры и братья у-7 детей. Дедушки и бабушки по линии отца в 43 случаях имели онкологические заболевания и их родственники-в16 случаях.

Заболевания органов дыхания зарегистрированы в семьях 244 детей (62.8%), Причем, если по данной патологии разница в соотношении и

распространенности в поколениях между линией матери и отца в старших поколениях преобладала по материнской линии, составляя 125 случаев, против 81, то между родителями ребенка- сглаживалась: У 77 детей страдали ХНЗЛ матери и у 66 -отцы. Большая часть молодых родителей были нашими бывшими пациентами.

Хроническая ЛОР-патология отмечена у родственников 220 детей, составив 64%, при этом сами матери имели ее у 176 детей, а отцы- у 64.

Самая распространенная в семьях оказалась сердечно-сосудистая заболеваемость, установленная у 317 детей (83%), с высоким уровнем преобладания по линии матери: 160 матерей и 341 родственник (из них 219-дедушки и бабушки ребенка) страдали различными заболеваниями ССС. Среди отцов она встречалась значительно реже -всего у 55, и у 133 их родителей. Следует отметить, что у старшего поколения чаще всего отмечались такие заболевания как гипертоническая и ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, что отражало общую тенденцию в городе.

Довольно высокий уровень отягощенной наследственности выявился по болезням органов пищеварения, составив 71.4%.(у 274 детей) опять же с преобладанием в 2 раза семейных случаев по материнской линии.

На наличие болезней мочеполовой системы указывали 119 матерей 31 %.

Значительно реже встречались заболевания крови, хотя транзиторная анемия при беременности отмечалась у 79% матерей.

5.2 Ретроспективный анализ заболеваемости наблюдаемых детей

Мы тщательно проанализировали состояние здоровья наблюдаемых детей с рождения и развитие респираторных симптомов

На первом году жизни 279 наблюдаемых детей (72%) перенесли различные заболевания. Наиболее часто встречалась рецидивирозная вирусная инфекция (21.4%). Лишь у 17 детей был диагностирован простой бронхит. Клинически выраженный дизбактериоз зарегистрирован у 45 детей на 1-м году жизни и у 21 ребенка мы нашли указания на перенесенные кишечные

инфекции. Серьезных бактериальных заболеваний у детей отмечено не было, кроме как 26 больных страдали рецидивирующим отитом и 27 стоматитом.

Возраст с 1 до 3 лет оказался более критичным. Различные интеркуррентные заболевания имелись у 370 (95.4%). Наиболее распространенным были рецидивирующие ОРВИ, с бактериальной носоглоточной инфекцией, и бронхиты (с частотой 40 и 42 % соответственно). Стоматиты, фоликулярные ангины, гнойные отиты, герпетическая инфекция-встречались с частотой 18, 13, 12, 11% соответственно. Именно в этой возрастной группе все заболевания приобретали тенденцию к затяжному течению. Впервые начали болеть в этом возрасте 77 человек.

В возрасте 4-6 лет из всей группы наблюдаемых детей общая заболеваемость снижалась до 79.6% (309) так же с преобладанием частых ОРВИ (29%). Впервые начали болеть в этом возрасте всего 3 человека.

После 7 лет продолжалась тенденция к снижению заболеваемости. Только у половины детей имели различные соматические и инфекционные заболевания, с уменьшением часты ОРВИ -14.4 %

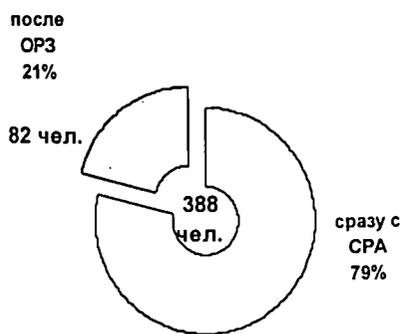
На первом году жизни у 241 ребенка (63.1%) имелись кожные аллергические проявления: по типу АД с минимальными проявлениями у 73% детей (176) и распространенными -у 6.2% (15), по типу истинной экземы у 12.4% (30), нейродермита -у 1.2% (3), крапивницы и отека Квинке 7%. (15 и 2). У 109 детей (28%) данные проявления появились впервые в более позднем возрасте: в период от 1 до 3 лет у 40 детей, 4-6 лет -у 17 и после 7 лет у 52. (из них в виде АД с минимальными проявлениями у 76 детей, включая контактный дерматит, себорейной и бляшечной экземы- у 10, крапивницы и отек Квинке у 23 детей).

Таким образом, у 91% наблюдаемых нами детей отмечались разнообразные атопические кожные проявления в анамнезе, являющиеся главными факторами риска развития БА. При этом продолжается накопление аллергической заболеваемости в поколениях: по линии матери- от бабушек к

Таким образом, у 91% наблюдаемых нами детей отмечались разнообразные атопические кожные проявления в анамнезе, являющиеся главными факторами риска развития БА. При этом продолжается накопление аллергической заболеваемости в поколениях: по линии матери- от бабушек к матери в 1.8 раза, от матери к ребенку в 1.1 раза, в то время как от бабушек к отцу - в 1.4 раза, от отца к ребенку- в 1.5 раза.

Тщательно уточняя у родителей начало первых проявлений клинически выраженной ГРБ у каждого ребенка (спастический кашель и/или хриплое, свистящее дыхание) являющегося также фактором риска, предрасполагающим к развитию БА, или ее проявлением, мы проанализировали данные анамнестических анкет. Было установлено, что у 306 детей первые эпизодически возникающие симптомы, подозрительные на респираторную аллергию (СРА) предшествовали первому в жизни ребенка респираторному заболеванию, или развивались сразу на его фоне (рис.5.3). При этом, у 71

Первые проявления СРА у детей с БА



Распределение по возрасту 1-ых проявлений СРА

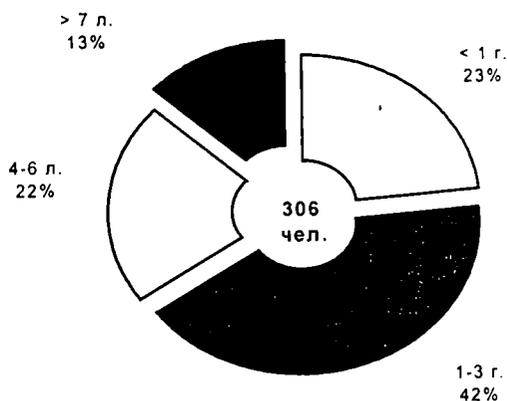


Рис.5.3 Сопоставление 1-ых проявлений симптомов респираторной аллергии (СРА) у 388 детей больных БА

пациента они отмечались на первом году жизни, у 129 -в возрасте с 1 до 3 лет, у 66 детей- в период 4-6 лет и после 7 летнего возраста у 40 детей. У 82 детей

они появились после перенесенных различных заболеваний, в том числе респираторных.

Первый БОС, в целом по наблюдаемой группе детей (388), отмечался в возрасте до года у 46 детей, с 1- до 3 лет- у 127, в период от 4 до 6 лет- у 105 детей и после 7 лет у 110, в то время как диагноз БА выставлен у многих из них значительно позже.

При взятии больных в базу данных диагноз БА имели только 92 ребенка (23.7%), при этом 296 детям этот диагноз был выставлен впервые (Рис. 5.4). У 85 детей (21.9%) был ранее диагностирован РОБ, у 12 детей (3.1%) - астматический бронхит (АБ) - и у 199 детей, имевших СРА никогда не выставлялся ни один из этих диагнозов.

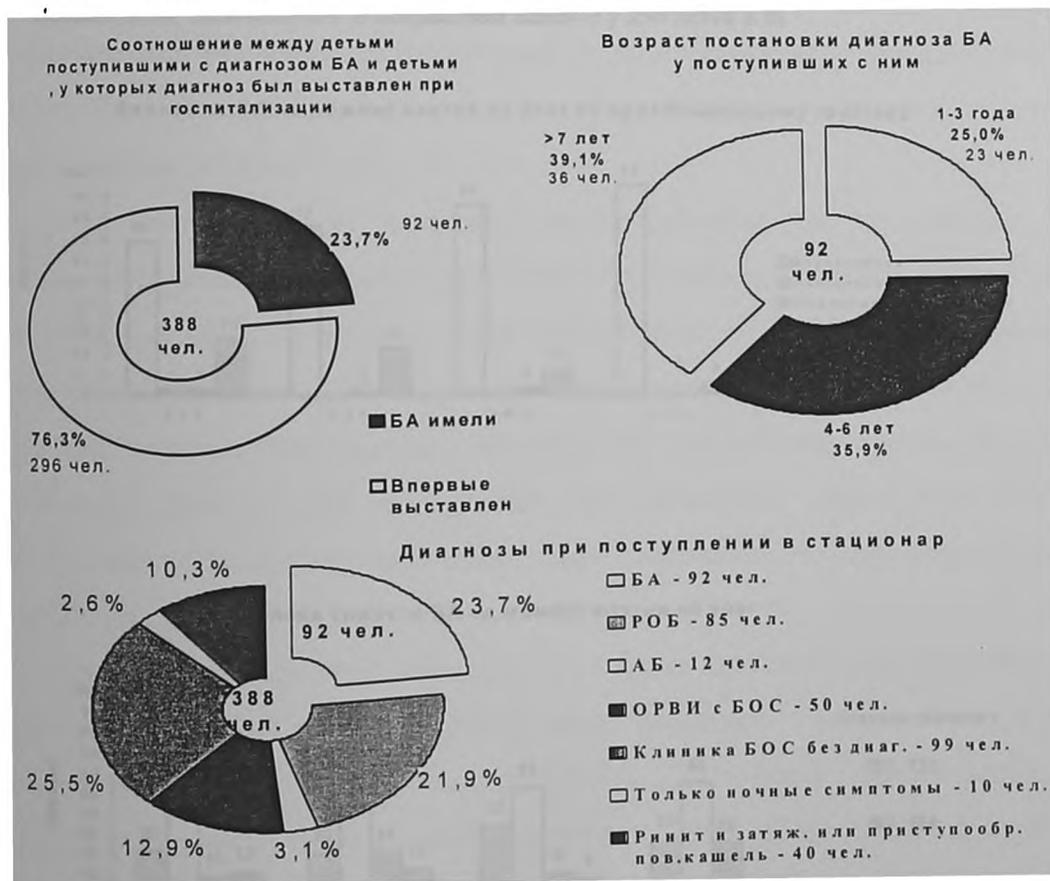


Рис.5.4 Диагнозы при поступлении в стационар больных детей с БА

Запаздывание с диагностикой БА у наблюдаемых нами детей, составившее от 2 до 10 лет, представлено на рисунке 5.5. Как видно, у 50% пациентов первые симптомы болезни проявились уже в первые три года жизни. Легче всего диагностика осуществлялась в возрастной группе от 4 до 6 лет и совпадала с появлением первых симптомов.

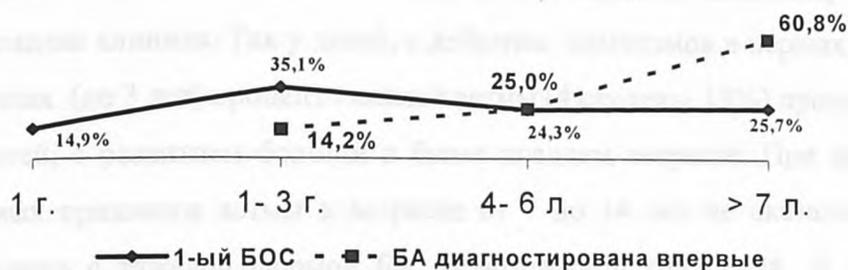
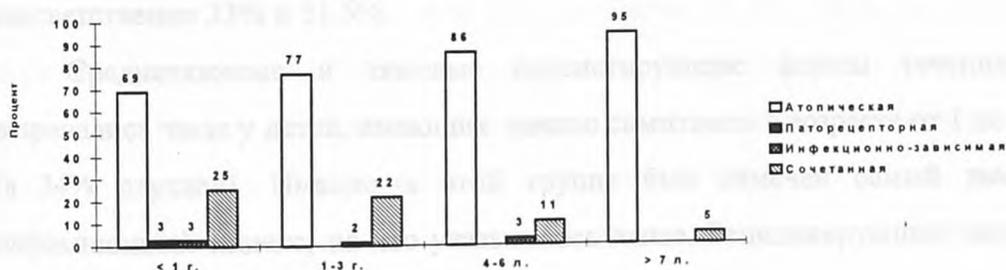


Рис.5.5 Соотношение между первым бронхо-обструктивным синдромом (БОС) и постановкой диагноза БА в возрастном аспекте у 296 детей в %

Варианты БА на момент взятия на учет по преобладающему триггеру



Степень тяжести БА на момент взятия на учет

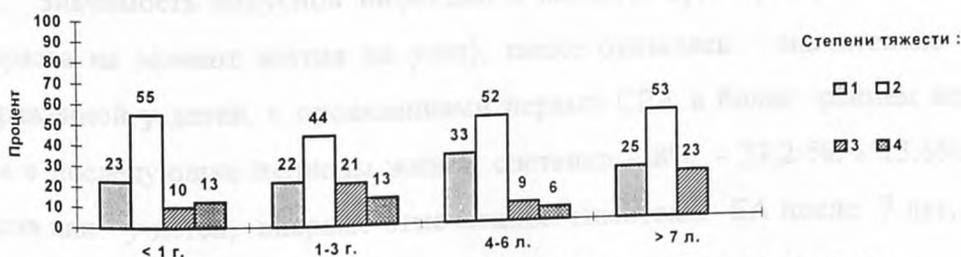


Рис.5.6 Характеристика клинических вариантов БА в зависимости от возраста проявления 1-го СРА.

Проанализировав динамику симптомов болезни у 306 детей, первые респираторные заболевания у которых были сразу подозрительны на дебют астмы, мы попытались проследить характер клинического течения ее к моменту взятия на учет в зависимости от возраста их возникновения. (Рис.5.6).

Как видно из полученных данных, чем больше была дистанция от появления симптомов заболевания и постановкой диагноза, тем тяжелее выглядела клиника. Так у детей, с дебютом симптомов в первых 2 возрастных группах (до 3 лет) процент тяжелой астмы (4 степень- 13%) превышал таковую у детей, с развитием болезни в более позднем возрасте. При возникновении первых признаков астмы в возрасте от 7 до 14 лет не оказалось ни одного больного с тяжелой формой БА. В возрастной группе от 4 до 6 лет, где дистанция между началом первых симптомов БА и постановкой диагноза оказалась минимальной, процент легкой интермиттирующей и персистирующей астмы был значительно выше, чем в других возрастных группах, составив соответственно 33% и 51.5%.

Среднетяжелые и тяжелые персистирующие формы течения БА встречались чаще у детей, имеющих начало симптомов в возрасте от 1 до 3 лет (в 34% случаев). Именно в этой группе был отмечен самый высокий инфекционный индекс, на что указывалось выше. Рецидивирующая затяжная вирусно-бактериальная инфекция, протекавшая с поражением носоглотки, БОС, на фоне частых обострений АД осложняла диагностику БА в поликлиниках. Способствовало этому также негативное отношение к диагнозу врачей и родителей.

Значимость вирусной инфекции в качестве триггера- (не зависимо от возраста на момент взятия на учет), также оказалась значительно более выраженной у детей, с проявлениями первых СРА в более раннем возрасте, чем в последующие периоды жизни, составив -28%, - 23.2 % - 13.6%.. В то время как у детей, впервые отмечавших симптомы БА после 7 лет, вирус-

индуцированной астмы мы не наблюдали. В 95% случаев у них преобладала atopическая форма астмы и лишь у 5% она сочеталась с вирусной агрессией.

При анализе факторов, провоцирующие развитие первого БОС у наблюдаемых детей (по мнению родителей), клинически выраженная вирусная инфекция определялась у 34 % детей. Наиболее частым оказались аллергены (АГ), составив 43 %. Причем на причинную роль бытовых АГ указали 53% родителей, в то время как эпидермальных - 19.8%, пищевых продуктов-16.5% и пылевых- 9.9%. Сочетание бытовых АГ с сыростью, с плесенью отметили 8% . На роль неспецифических факторов, из которых превалировала физическая нагрузка и выраженные эмоции, затем холодный воздух, метеофакторы, влажность. различные резкие запахи, включая парфюмерию, атмосферные выбросы и т.д. указали 22% родителей.

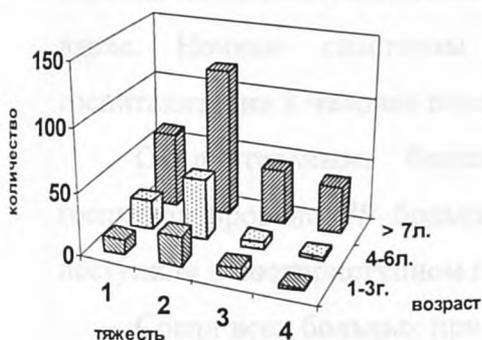
Следует отметить, что причинная значимость этих индукторов была не постоянной в разных возрастных группах. Так, роль вирусной инфекции преобладала в более раннем возрасте составляя 58, 51, 26 и 20 процентов соответственно по анализируемым возрастным группам. Роль же АГ, как причинного фактора, нарастала с возрастом, составляя соответственно в этих группах: 18. 30. 37 и 60 процентов. Роль пищевого фактора в развитии БОС была более выражена в первые годы жизни, когда среди всех виновных АГ родители указывали в 30% на их связь с пищей, в то время как у старших детей этот процент не превышал 10.

Следует отдельно подчеркнуть, что почти у всех детей отмечалось сочетание нескольких факторов как в разные периоды их жизни, так и на различные ситуации. У ряда детей, факторы, являющиеся триггерами обострения в условиях города, не оказывали того же эффекта за его пределами, Чаще это касалось широкого спектра пищевых продуктов и особенно содержащих всевозможные добавки-консерванты и красители, особенно импортного производства.

Хотя этиологическая роль не учитывается в классификации БА, по предлагаемой Национальной педиатрической Программе (1997г.), мы в своей работе придаем большое значение триггерам, обостряющим течение БА, с учетом особенно их постоянства у конкретного больного. В соответствии с этим используем при диагнозе не как этиологический фактор развития БА, но как провоцирующий обострение ее. Указание наиболее виновного фактора, вызывающего обострение, в совокупности с анализом факторов риска у каждого конкретного больного с помощью заполнения нашей анкеты, помогает строить правильно индивидуальную стратегию лечения. Используемые в работе диагностические подходы при БА изложены в главе 2.

С учетом клиники течения болезни и последнего обострения, больные были распределены по тяжести согласно Международного Консенсуса (1992г.) - 4 ступени, выделяя легкую интермиттирующую форму БА.

испределение больных БА по тяжести течения (4 ступени)



Распределение больных БА по преобладающим триггерам

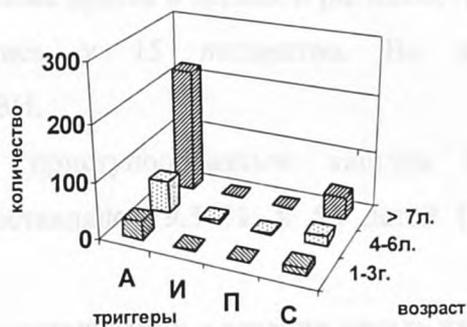


Рис.5.7 Клиническая характеристика БА у наблюдаемых детей в возрастном аспекте

Больные с тяжелой БА составили 11.1% (43) ребенка. Причем тяжесть нарастала с возрастом, составляя в разбираемых нами группах 4.3%, 7.5%, 14.5%. Мы считаем, что это связано в какой-то степени с поздней диагностикой.

Легкие формы БА, которые мы подразделили на ситуационную БА (интермиттирующую) и персистирующую, составили 74 % (24.9 % и 49.3% соответственно). И 14.9 % наблюдаемых детей было с астмой средней тяжести.

По этиологическому фактору приступов в структуре БА преобладала atopическая клиническая форма, составив 72.%, инфекционно-зависимая-2.7%, 24.8% .

5.3 Динамика симптомов заболевания в стационаре и характеристика их на доклиническом этапе

С острым приступом удушья поступили в отделение 255 детей (65.7%). У 107 детей из них (42%) приступ был купирован в первые часы, у 28% (76 чел.) в первые 3 дня. у 8 % (20 больных) эпизодические приступы повторялись в течение всей госпитализации на разнообразные неспецифические факторы. У 52 больных длительно сохранялся кашель, периодически выслушивались непостоянные хрипы в легких и ригидность при вдохе. Ночные симптомы сохранялись у 15 пациентов. Во время госпитализации 8 человек перенесли ОРВИ.

С длительным, более месяца, приступообразным кашлем было госпитализировано 75 больных, что составляло 19.3 %. и 58 детей (15%) поступили в постприступном периоде.

Среди всех больных при первой госпитализации в течение недель кашель сохранялся у 125 детей, в течение месяцев -у 75.

В течение 1-1.5 месяца до госпитализации свистящее дыхание или приступы удушья отмечались у 132 детей, причем у 65 они были кратковременные (минуты. часы), но ежедневные, у 39 - несколько дней в неделю, у 25 детей в пределах недели и у 3 больных в течение месяцев. Ночные симптомы более 1 раза в неделю отмечались у 31 больного, кашель- у 46. ОРВИ перенесли 25 детей, с последующими рецидивами БОС и затяжным

спастическим кашлем. Следует отметить, что все дети получали совершенно необоснованно очень много антибиотиков.

Клинически выраженные симптомы ГРБ, легко возникающие, самопроходящие (приступообразный кашель и /или свистящее дыхание на различные неспецифические факторы) отмечены по анамнезу у 217 больных т.е. у 56% наблюдаемых детей. Но в разных группах он был представлен не одинаково (таблица 5.1).

Как видно из таблицы, частота клинически проявляющейся ГРБ тесно коррелирует с тяжестью течения БА. И в меньшей степени с определенным триггером. Если в целом при легкой ситуационной астме ГРБ отмечалась в 38.5% случаев, то при тяжелой астме - у всех больных, нарастая со степенью тяжести.

Таблица 5.1

Наличие клинически выраженной ГРБ в зависимости от возраста, тяжести, клинического варианта БА

Клини- Ческий вариант БА	Тяжесть течения БА по ступеням								Σ	
	1		2		3		4			
	кол- во	% ГРБ	кол- во	% ГРБ	кол- во	% ГРБ	кол- во	% ГРБ	кол- во	% ГРБ
Атопическая	76	41	157	47	43	77	31	100	304	55
Вирус- зависимая	4	50	3	67	1	0	1	100	9	56
Сочетанная	15	20	29	55	14	72.4	11	100	69	58
ППР	1	100	2	100	-	-	-	-	3	100
Всего	96	38.5	191	49.2	58	74.1	43	100	388	56

Различия по возрасту оказались незначительными в возрастных группах от 1 до-3 лет и с 4 до 6 лет (у 47.8% и у 47.5% пациентов соответственно),

тогда как у школьников симптомы неспецифической гиперчувствительности бронхов в период ремиссии встречались в 59.9% случаев. При сопоставлении по половому признаку детей, имевших данные симптомы, выявлено преобладание мальчиков в 2.2 раза (а среди 171 пациента, не имеющих ГРБ клинически это соотношение составило 1.25). Более ранние проявления атопического дерматита на первом году жизни также отмечалось у этих детей (в 73.5%.случаев), в то время как в целом по группе у 69%.

У детей после 7 лет мы исследовали функцию внешнего дыхания с помощью спирографии в первые часы и дни, повторяя через 1, 2 недели и при выписке.

Таблица 5.2

Частота снижения показаний РЕФ в зависимости от тяжести течения БА и основных триггеров

Клинический вариант БА	PEF 60-80%				PER < 60%				Σ < 60-80 %			
	тяжесть БА				тяжесть БА				тяжесть БА			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Атопическая												
1 результат	28	36	47	67	28	28	32	11	56	64	79	78
2 результат	11	21	16	44	22	23	10	22	33	44	26	66
Сочетанная												
1 результат	33	60	100	10	0	20	0	60	33	80	100	70
2 результат	0	40	0	30	0	0	50	40	0	40	50	70

Выраженность БО и обратимость ее коррелировала с тяжестью БА. Наиболее выражены и практически не обратимы показатели бронхиальной проходимости выявлены у детей с тяжелой БА. В то время как при легкой форме болезни в процессе лечения показатели восстановления бронхиальной проходимости значительно лучше. Обратимость БО оказалась более выражена в группе с сочетанной формой БА.

С целью выявления ГРБ мы 158 больным провели тесты с физической нагрузкой (ТФН).

За 12- 24 часа до проведения нагрузочного теста у детей отменялись все антиастматические препараты. Бронхоспазм, индуцированный ФН, выявляли ТФН на велоэргометре в течение 10 мин. с быстрым увеличением частоты сердечных сокращений до субмаксимальных значений(около 160 ударов /мин), с последующим контролем ФВД через 5 и 10 мин. после окончания велоэргометрии. ТФН расценивался как положительный при снижении ОФВ1 $\geq 15\%$ от донагрузочного значения. Процент падения ОФВ1 после ФН вычисляли по формуле:

$$\frac{\text{базальный ОФВ1} - \text{мин.постнагрузочный ОФВ1}}{\text{базальный ОФВ1}} \times 100$$

базальный ОФВ1

Таблица 5. 3

Частота снижения ОФВ1 после ТФН через 5 и 10 минут у детей с БА

ОФВ ₁ (% от должного)	Всего детей	%
Базальный уровень $\geq 81\%$	158	
Постнагрузочное снижение:	83	47.5
$\leq 5\%$	34	21.5
$\leq 9,9\%$	28	17.7
$\leq 14,9\%$	8	5.1
$\geq 15\%$	13	8.2
Постнагрузочная бронходилатация	75	47.5
Возраст, лет	7-14	

Как видно из таблицы 5.2, в 8.2 % случаев у обследованных больных с БА, ТФН был позитивным, что согласуется с данными литературы [74] и у 5.1% ОФН₁ снизился на 10-15%. Нами учитывалось, что почти все дети получали базисные или симптоматические препараты накануне или в недавнем прошлом. Процент бронхоконстрикции от исходного уровня был выше 15 у 5 детей в возрасте 7-10 лет, составив 16%,20%, 35%, 39,6% и 35% . а у 8

больных старше 10 лет он колебался от 15 до 27 %. Двое детей отреагировали приступом удушья.

5.4 Сопутствующая патология у наблюдаемых детей с БА.

В специализированном отделении детского 388 детям с БА, находящихся под нашим наблюдением, проводилось тщательное обследование с использованием общеклинических, биохимических, иммунологических, аллергологических и функциональных методов исследования.

Дети с инфекционно-зависимой и сочетанной формой астмы имели в 100% случаев различную сопутствующую патологию, в то время как с атопической астмой она отмечена у 85% детей.

Чаще всего встречалась патология органов пищеварения- у 246 больных, составившая 63.4 % в виде нарушения функционального состояния кишечника в сочетании с поражением других отделов в ЖКТ. При УЗИ органов брюшной полости в 47% случаев выявлялись изменения поджелудочной железы, в 34% - патология гепатобиллиарной системы (гепатомегалия у 3, перегибы, перетяжки желчного пузыря, изменения формы, величины, тонуса, наличие рыхлого осадка в нем). Дисбактериоз кишечника, паразитозы, в том числе, лямблиоз выявлены у 81% больных младшего возраста. У всех этих детей были выраженные симптомы эндогенной интоксикации и вегетососудистой дистонии. Следует отметить, что патология органов пищеварения у детей была, как правило, сочетанной. В основном она определялась у детей с активностью кожного патологического процесса, имевшая место в предшествующие госпитализации 6 месяцев- в 47.7% случаев, в виде АД, экземы, нейродермита. В анамнезе больных ранее имелись жалобы на наличие тех или иных отклонений со стороны пищеварительной системы у 96% больных, а симптомы кожной аллергии у 91% пациентов. При этом, у большинства детей отмечалась повышенная чувствительность на широкий спектр продуктов, провоцирующих обострения АД, а у части детей и БОС,

причем не на каждый прием их и с четкой зависимостью от дозы. Это позволяло предполагать наличие сочетания иммунного и неиммунного механизма в развитии их.

Туманян Н.Г., Лусс Л.В. (1999) выявили отчетливую взаимосвязь между заболеваниями ЖКТ и гепатобилиарной системы с развитием различных форм пищевой аллергии у подростков, страдающих БА. При этом наличие истинной пищевой аллергии доказано у 15%, а у 85% случаев определялись псевдоаллергические реакции на пищевые продукты. Реакции гиперчувствительности по типу АД и БА на “синтетические” продукты, пищевые красители типа тартразина давно обсуждаемые в зарубежной литературе (Mikkelsen,1978), также широко распространены среди наблюдаемых нами детей.

У детей младшего возраста регистрировались длительные бактериальные носоглоточные процессы, а у более старших детей в 40.3% случаев наблюдались явления хронического тонзиллита и фарингита. Вазомоторный ринит отмечен у 39% детей. Из них у 10.3% - ситуационный и сезонный, у остальных-круглогодичный с периодическими затяжными обострениями, связанными с вирусной или бактериальной инфекциями.

У 24% детей найден солевой диатез, который рядом авторов [51,151 , 170] определяется как экологически обусловленный минимальный мочевого синдром (ММС), рассматриваемый как один из маркеров нестабильности клеточных мембран. Особое значение при этом в настоящее время отводится токсическому воздействию тяжелых металлов (свинец. кобальд, кадмий и др.), которые, поступая в организм, кумулируются почкой [85,180]. Не исключается и неблагоприятное влияние особенностей химического состав питьевой воды на формирование патологии мочевыделительной системы, указываемое многими авторами [66]. У 10% больных, обследованных на УЗИ, впервые обнаружены врожденные пороки развития почек и стигмы дизэмбриогенеза,

которые не сопровождалась выраженными нарушениями их функции, также являющиеся маркерами хронического экологического неблагополучия региона.

Изменения на ЭКГ выявлены у 78% из 315 обследованных. Наиболее часто встречались: синусовая тахикардия, нарушения внутрижелудочковой проводимости, блокады проводящей системы сердца, дисметобалические изменения в миокарде, что расценивалось нами как проявления функциональных миокардиопатий, т.к. часто эти изменения были обратимыми. Более выраженные изменения со стороны сердца обнаруживались при тяжелом варианте течения БА.

У детей школьного возраста отмечались отклонения в интеллектуально-поведенческой сфере и их адаптоспособности, проявляющиеся в повышенной двигательной активности, агрессивности или депрессии, дефиците внимания, нарушении концентрации внимания, сложности во взаимоотношениях со сверстниками и родителями, неустойчивостью настроения, раздражительностью, плаксивостью, повышенной утомляемостью, периодическими головными болями. Все эти симптомы могут быть последствиями перинатальной (хронической или острой) гипоксии мозга [46], астенизации и хронической интоксикации. По результатам КИГ и РЕГ у обследованных нами детей отмечались те или иные изменения показателей исходного вегетативного тонуса, вегетативной реактивности и вегетативного обеспечения деятельности, что свидетельствовало о напряжении адаптивных механизмов. На РЕГ обнаруживалась лабильность тонуса мозговых сосудов, особенно в вертебро-базилярной системе у 139 из 166 обследованных больных(84%). Из 96 детей на КИГ выявлены : исходная ваготония -у 35% обследованных, симпатикотония-у 18, эйтония- у 45%.. При этом нормальная вегетативная реактивность отмечалась лишь у 23 человек, что составило 24% от обследованных детей, у остальных 76 % зарегистрирована гиперсимпатикотоническая реактивность. Активация симпатико-адреналовой системы может рассматриваться как следствие повреждения в

парасимпатической системе (Vagus), как компенсаторная реакция, так и влияния ксенобиотиков. Реализация ее повышенной активности может быть осуществлена с мобилизацией энергетических ресурсов, активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, изменения уровня медиаторов аллергической реакции.

На ЭЭГ отмечались различные изменения в виде легких регуляторных общемозговых нарушений головного мозга на уровне диэнцефальных структур, низкие пороги вегетативных реакций.

На ЭхоЭГ практически у всех детей младшего возраста выявлена гипертензионный синдром 1-2 степени. Резидуальная церебральная недостаточность легкой и средней тяжести диагностирована у 79% обследованных детей.

Многими авторами [70, 119,120] указывается, что на формирование психосоматических расстройств большое влияние оказывают как экологическая ситуация региона, так и среда проживания а также низкий социально-экономический статус.

Почти в 100% у детей с раннего возраста развивался кариес зубов, часто встречался неправильный прикус, нарушение сроков и порядка прорезывания зубов, заеды, географический язык. Деформация грудной клетки, сколиозы разной степени выраженности и неправильная осанка практически имели место у всех детей, что свидетельствовало о наличии у многих детей синдрома соединительнотканной дисплазии.

Следует отметить, что изменения со стороны систем и органов не всегда укладывались в определенный диагноз, проявлялись на уровне синдромов, характеризующих те или иные морфофункциональные отклонения, которые зачастую впервые были выявлены в нашем стационаре.

Высокая частота сочетанной патологии ряда органов и систем, что согласуется с полученными данными других авторов [79,90,87,122,129] ранние проявления аллергии, синдрома эндогенной интоксикации, так характерные

для зон экологического неблагополучия с длительной антропогенной нагрузкой на несколько поколений, вызывает резистентность к медикаментозной терапии, требует создания комплексных программ лечения и условий для адаптации больных БА детей в таких промышленных городах как Н.Тагил.

Повышенный уровень назначения ненужных препаратов в амбулаторных условиях, в частности АБ и сульфаниламидов, антипиретиков при частых нераспознанных симптомах респираторной аллергии, рецидивирующей вирусной и бактериальной инфекции вызывало неадекватный ответ в виде аллергических или псевдоаллергических реакций на медикаменты и прививки. С другой стороны родители и дети настолько “адаптировались” к своему состоянию, родившись и проживая в условиях постоянного экологического прессинга, что не смотря на наличие жалоб на недомогание, минимальные проявления кожной и респираторной аллергии и др., не придавали этому должного значения.

Выявленный клинический спектр может быть отражением латентного проявления антропогенных эндотоксикозов и существенно изменять течение основного заболевания. Анализируя сопутствующую патологию в соответствии со степенью тяжести мы нашли большую насыщенность ее у детей при легкой персистирующей и тяжелой астме.

5.5 Данные лабораторного исследования

Вирусологическое исследование осуществлялось методом ИФА (мазки из зева/носа брались сразу при поступлении в отделение) и парных сывороток (на остроте приступа удушья и через 3 недели) у 162 наблюдаемых больных с астмой. Положительные результаты выявлены в 14.2% случаев (23 пациента) Из них отмечалось преобладание вирусов парагриппа с частотой 70%, РС-вирусы встречались в 21.7% случаев и вирусы гриппа у 8.3%. обследованных.

Выявленные изменения биохимических показателей

показатель	хар-ка	средняя величина	возрастные группы			степень тяжести			
			в %			в %			
		Все	1-3	4-6	7-14	1	2	3	4
НБСК	выше N	79	67	76	83	83	76	81	80
	ниже N	4	4	-	5	5	4	4	-
АСЛО	выше N	-	-	-	-	-	-	-	-
	ниже N	76	87	80	73	79	73	78	81
СН 50	выше N	16	15	10	19	22	18	15	6
	ниже N	40	52	48	35	28	38	52	50
РСС	выше N	82	82	74	86	90	79	86	71
	ниже N	7	6	13	5	7	5	7	21
фибриноген	выше N	32	-	33	38	50	33	20	33
	ниже N	-	-	-	-	-	-	-	-
серомукоид	выше N	19	15	17	20	35	7	25	24
	ниже N	14	15	11	15	12	23	-	5
общ. белок	выше N	7	-	-	11	5	2	15	15
	ниже N	-	-	-	-	-	-	-	-
альбумин	выше N	16	20	16	16	16	19	20	7
	ниже N	39	60	42	35	28	45	47	29
α ₁ -глобул.	выше N	43	55	50	39	44	40	53	39
	ниже N	3	-	-	5	12	-	-	6
α ₂ -глобул.	выше N	60	75	56	58	58	60	67	56
	ниже N	3	-	11	-	5	4	-	-
β-глобул.	выше N	38	42	33	39	37	45	27	33
	ниже N	1	-	-	2	-	-	-	6
γ-глобул.	выше N	7	-	11	6	-	7	-	17
	ниже N	4	17	-	3	5	5	7	-
холестерин	выше N	42	33	32	47	25	37	60	50
	ниже N	4	-	-	6	5	2	7	5
в-липопрот.	выше N	2	9	-	1	-	6	-	-
	ниже N	65	64	63	66	70	68	57	58
тимоловая проба	выше N	12	25	6	10	-	20	14	-
	ниже N								

Примечание: (НБСК)- нерастворимые белки сыворотки крови, (РСС)-резохинсвязывающие соединения, СН-50- комплемент

Наиболее выраженные изменения отмечены со стороны глюкозамингликанов: НБСК- увеличение у 79% и РСС у 82% детей, косвенно свидетельствующие о деструктивных и аутоиммунных процессах в тканях. Более высокие показатели их оказались в группе детей с легкой формой БА.

Снижение уровня комплемента отмечено у 40% детей и оно более было представлено у детей младшего возраста, составив 52%. По ступеням тяжести БА практически различий не оказалось. При этом повышенный уровень ЦИК найден у 47% детей, увеличение которого соответствовало степени тяжести болезни. Все это свидетельствовало о напряжении и недостаточной эффективности иммунной защиты организма у данных больных.

Отмечено повышение фибриногена у 32% больных, более выраженное в группе детей с легкой эпизодической астмой и увеличиваясь с возрастом детей. Содержание общего белка было умеренно увеличено у больных с более тяжелой формой БА, а уровень альбуминов оказался сниженным в 39% случаев, особенно у детей младших возрастных групп, составив 60% и 42%.

Эти изменения в белковой спектре сопровождалось увеличением α_1 , α_2 , и β -глобулинов, в то время как значительных изменений γ -глобулинов не было. CRP был отрицательным почти у всех больных. Характерными оказались показатели жирового обмена. Как видно из таблицы 5.4, повышенный уровень холестерина (более 5.2 мкмоль /л) выявлен у 42% обследованных детей, он увеличивался с возрастом и по мере нарастания тяжести течения БА. Найдено снижение уровня β -липопротеидов, относящихся к ЛПНП (липопротеиды низкой плотности) у 65% обследованных, которое не имело различий по возрастным группам, но имелся параллелизм со степенью тяжести БА -более выраженным оказалось при эпизодическом легком течении болезни. Известно, что холестерин (ХС) необходим для строительства мембран, а ЛПНП являются основным носителем ХС плазмы, попадают в печень и периферические клетки в значительной мере путем распознавания их

рецепторами апопротеидов. Фонд ХС клетки формируется частично за счет ЛППП, частично -за счет эндогенного синтеза при участии ацетилкоэ- А.

Возможно выявленные нами изменения были за счет нарушения биохимических процессов в печени, являющейся, наряду с иммунной системой, главным барьером, ответственным за поддержание “чистоты” внутренней среды организма и испытывающей усиленную нагрузку при хронических техногенных загрязнениях среды обитания. При этом могут изменяться функциональные способности гепатоцитов. Известно, что поглотительная способность печени у детей повышена, а обезвреживающая снижена. При естественной незрелости детей младшего возраста, когда функционирует лишь 40% ферментов из всех необходимых, в экологически неблагоприятных условиях этот процесс замедляется и усугубляется. Отклонения со стороны жирового обмена у детей с БА, косвенно указывающие на нарушение структуры и функции цитомембран, также могли быть обусловлены действием ксенобиотиков и сопровождаться усилением перекисного окисления липидов с накоплением кислых радикалов [36,35,81].

Все изложенное в сочетании с дисфункциями в системе пищеварения способствует накоплению иммунногенных продуктов в виде крупных белковых молекул, ЦИКов, с развитием сенсibilизации и сопряжено с угнетением (или модуляцией) иммунного ответа.

Иммунологическое исследование

Иммунологические исследования проведены в городской иммунологической лаборатории Нижнего Тагила. Оценка гуморального иммунитета проводилась определением Ig A,G,M у 321 больного методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини. Субпопуляции Т-лимфоцитов исследовались у 184 больных БА с использованием моноклональных антител и люминисцентной микроскопии. IgE общие и аллергенспецифические оценивались методом твердофазового иммуноферментного анализа, с использованием тест -систем Labodia-Хема.

Фагоцитарная активность лейкоцитов определялась у 203 больных методом переваривающей способности к микробной культуре, в качестве которой использовался 209 штамм стафилококка aureus.

Как известно, одной из наиболее чувствительных систем организма, чутко реагирующей на контакт с химическими веществами на самых ранних этапах, является система иммунитета [89, 127] ответственная за устойчивость организма к неблагоприятным факторам внешней среды. Представляя собой исключительно сложную многокомпонентную систему из быстроделющихся и покоящихся клеток, она является высокочувствительной к воздействию различных антропогенных факторов. В силу этого она считается чувствительной индикаторной системой наличия в регионе экологически неблагоприятной ситуации. Об отрицательном влиянии техногенных загрязнителей на иммунную систему имеется достаточно много исследований [123, 98,179 , 110,226 ,227].

По мнению одних авторов, воздействие факторов внешней среды может проявиться задержкой развития иммунной системы как непосредственно после воздействия, так и в отдельные периоды жизни [129,171 ,179]. Другие авторы указывают на то, что под влиянием экзогенных факторов, особенно на самых ранних этапах развития иммунной системы, антигенные раздражители могут ускорять созревание отдельных клеточных клонов [203,202]. Изменения, выявляемые в иммунном статусе детей проживающих в экологически неблагополучных районах, чаще всего заключаются в снижении числа Т- и В-лимфоцитов, хелперной недостаточности, гиперпродукции иммуноглобулинов, ЦИК, угнетении показателей неспецифической резистентности [13,42 ,132]. В то же время количественные соотношения отдельных показателей иммунитета отличаются в разных исследованиях [9, 127].

Таблица 5.5

Наиболее часто встречаемые изменения в иммунном статусе обследованных детей

Показатель	хар-ка	средняя вел-на	возрастные группы			степень тяжести в %			
			1-3	4-6	7-14	1	2	3	4
IgA	выше N	47	40	65	43	47	50	38	50
	ниже N	45	60	29	48	49	44	55	26
IgG	выше N	36	16	38	38	32	34	35	44
	ниже N	52	72	53	48	57	52	49	47
IgM	выше N	84	88	85	84	82	87	78	89
	ниже N	9	6	8	9	9	8	12	9
IgE	выше N	84	66	91	86	81	83	85	86
	ниже N	16	34	9	14	19	17	15	14
Лейкоциты	выше N	25	52	32	18	23	32	25	6
	ниже N	17	3	4	23	16	20	11	19
Li относ.	выше N	2	13	76	1	-	4	3	-89
	ниже N	84	68	-	90	85	82	79	94
Li абсол-е	выше N	57	27	13	78	54	52	66	71
	ниже N	14	20	47	2	15	18	6	6
СД3 отн.	выше N	-	16	-	-	-	-	-	-
	ниже N	8	-	-	10	8	10	10	4
СД4 отн.	выше N	68	90	89	57	78	67	62	57
	ниже N	4	-	-	7	-	5	7	7
СД8 отн.	выше N	2	12	5	1	-	2	6	-
	ниже N	10	-	5	11	-	9	12	17
НСТ спонт.	выше N	78	68	85	77	76	76	76	80
	ниже N	-	-	-	-	-	-	-	-
НТС стимулир.	выше N	7	-	20	-	20	11	-	-
	ниже N	93	100	80	100	80	89	100	100
ИС	выше N	11	-	17	10	50	-	-	-
	ниже N	83	50	83	90	50	86	100	100
% ФАГ	выше N	41	86	87	15	37	46	39	23
	ниже N	7	7	11	9	10	9	6	-
КАФ	выше N	45	59	50	41	47	41	48	50
	ниже N	45	34	40	48	45	44	44	47
ИЗФ	выше N	-	-	-	-	-	-	-	-
	ниже N	17	-	14	20	37	18	100	100
ФЧ	выше N	39	50	33	40	75	27	33	40
	ниже N	39	50	50	33	25	46	33	40
ЦИК	выше N	46	49	41	47	36	47	50	50
	ниже N								
количество детей в гр.		388	46	80	262	96	187	59	46

Как видно из представленной таблицы, изменения гуморального иммунитета отмечены у 92% обследованных больных. Более выраженные изменения найдены по классу Ig M в виде повышения их у 84% детей в целом, более выраженные в младшей возрастной группе (88%) и у детей с тяжелой астмой (89%), а по классу IgG отмечалось снижение у 52% обследованных , также более заметное в младшей возрастной группе(72%) и у больных с легкой эпизодической астмой(57%). Повышение IgG было у 36% обследованных с тенденцией нарастания с возрастом больных детей и тяжестью БА.

По классу IgA отклонения от нормальных концентраций выявлены у 92%, в равной степени как в сторону уменьшения так и увеличения в целом и с преобладанием до 60% в виде снижения концентраций, у детей младшего возраста и со среднетяжелым течением БА (55%).

Показатели спонтанного и стимулированного НСТ- теста указывали на высокое напряжение нейтрофильного звена иммунитета с истощением резервных способностей фагоцитарной активности, что было выявлено у 78-93 % больных. Более распространены эти изменения были у дошкольников и детей с тяжелой БА. Другие показатели фагоцитарной активности - КАФ. ИЗФ. ФЧ так же почти у половины больных свидетельствовали о напряженной и недостаточно эффективной работе фагоцитирующих клеток (что сочеталось с накоплением в крови ЦИК- у 46% больных, снижением концентрации комплемента- у 40% и указывало на нарушение процессов разрушения и выведения ЦИКов из кровотока). Все эти функции взаимосвязаны и создают возможности в развитии повреждения тканей, аутоиммунных реакций, а в данном случае - в бронхах.

Со стороны клеточного звена иммунитета также были выявлены существенные изменения. Снижение относительного числа лимфоцитов имелось у 84% больных в целом, более выраженное у детей старшего возраста (90%) и с тяжелой астмой (91%). Показатели абсолютного числа лимфоцитов

оказались повышенными у 57% у обследованных, с преобладанием их у того же контингента детей (78% и 71%). Со стороны общего количества T-Li (CD3) особых изменений не отмечено, но CD4 были увеличены в 68% случаев, что было более выражено у детей младшего возраста (90%) и с легкой эпизодической БА, т.е. имело место усиление хелперной активности T-Li, при относительно нормальном уровне CD8. В абсолютных показателях CD4 были повышенными у детей со средней степенью тяжести БА (у 44%).

Таким образом, иммунологический статус обследованных детей свидетельствовал о нарушениях функции иммунной системы как в сторону гипер-, так и гипо функции во всех ее звеньях.

Таблица 5.6

Сравнительные данные ряда показателей иммунного профиля здоровых детей и обследованных с БА (средние величины)

Показатель	здоровые дети		дети с БА Н.Тагил
	Н-Тагил	Екатеринбург	
%	%	%	%
Li	38-42	43-45	36-38
CD3	42-56	63-56	46-54
CD4	27-39	39-38	44-47
CD8	19-31	29.8-28	23.9-22.8
соотношение CD4/CD8	1.4-1.25	1.31-1.29	1.8-2.06

Как видно из данной таблицы, у здоровых детей Нижнего Тагила отмечалось снижение содержания лимфоцитов по сравнению с показателями детей из Екатеринбурга (И.А Тузанкина., 1997), общего количества T-Li, и регуляторных клеток с сохранением нормального соотношения CD4/CD8.

У больных с БА при этом определялось преобладание хелперной активности. По всей вероятности с преобладанием активности Th₂, т.к. имело место наличие высоких уровней в сыворотке крови IgE, средние значения которого нарастали с тяжестью астмы (Таблица 5.7, 5.10). Они определялись

как в острый период, так и в ремиссию, однако, в более высоких концентрациях. По этой же причине мы отмечаем снижение противовирусного

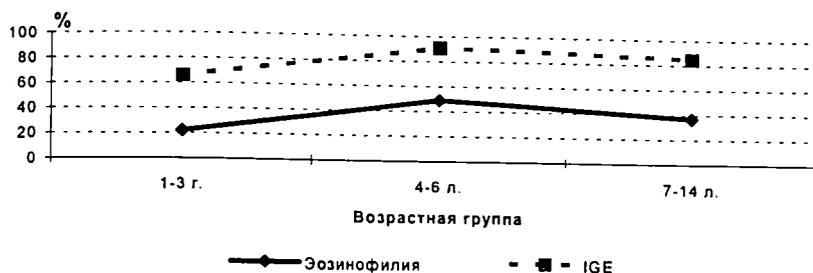


Рис.5.8 Соотношение выявления IGE и гиперэозинофилии по возрастам (% в группе)

иммунитета (ранее указывалось на причинную значимость ОРВИ в развитии приступов БА у наших детей). Уровень аллергических АТ коррелировал с высокой эозинофилией в крови больных детей (10 и выше), что представлено на Рис.5.8, 5.9, 5.10.

В последние годы значительно расширились знания о механизмах аллергии. Дисбаланс супрессорно-эффекторных механизмов и гиперактивация В-лимфоцитов в реакции на аллерген является конкретной причиной увеличения синтеза ИГЕ при атопии [20]. ИГЕ-антитела связываются с тучными клетками (ТК) или ее аналогом в циркулирующей крови - базофилом. Тучная клетка занимает центральное место в аллергических реакциях.

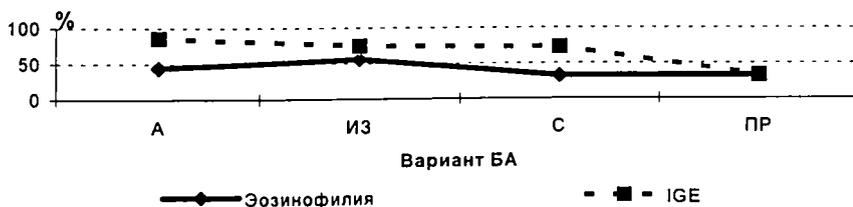


Рис.5.9 Соотношение выявленных IGE и гиперэозинофилии по клиническим вариантам БА (% в группе)

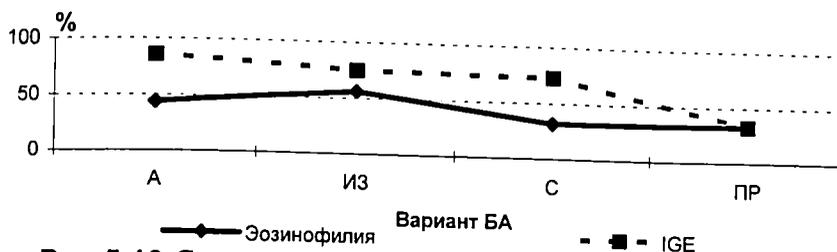


Рис.5.10 Соотношение концентраций IGE (средние величины) и гиперэозинофилии в крови в зависимости от тяжести течения БА.

Если раньше роль ТК связывали в основном с БАВ, то сейчас показана связь ее с увеличением экспрессии ИЛ-4, стимулирующего синтез АТ, переключающий его на синтез ИГЕ, индуцирует и превращает наивные СД -4 в Тх-2 с последующей экспрессией ИЛ-5 [272,234 ,219 ,68]. Этот ИЛ считается одним из важных медиаторов в патогенезе аллергического воспаления, стимулирующим созревание Э, Б. и синтез ИГ В-лимфоцитами. Установлена его связь с β_2 -адренорецептором. [223]. При этом притягивает в очаг воспаления клеточные цитокины, альвеолярные макрофаги, ФНО, тромбоциты, кинины, фибробласты. Самым главным маркером атопии считается эозинофильный катионовый белок [137]. Среди клеток, принимающих участие в воспалении, роль эозинофилов признана ключевой.

Таблица 5.7

Результаты исследований общих Ig E в зависимости от клинических вариантов астмы и возраста наблюдаемых детей (частота в %)

Вариант БА	n	m	%	Ig E 130-1000 (%)			Ig > 1000 (% в группе)			
				1-3 года	4-6 лет	7-14 лет	1-3 года	4-6 лет	7-14 лет	Σ
атопиче-кая	120	104	86	76	93	87	6	20	34	28
Инф-зависим	4	3	75	-	75	-	-	25	-	25
сочетан-ная	26	19	73	40	100	77	20	33	11	15
первичнпаторец	3	1	33	50	-	-	-	-	-	-
ВСЕГО	153	128	83	71	91	86	8.3	23	30	25

Примечание: n - количество проб, m- количество положительных результатов

Более высокий процент повышенного содержания IgE оказался у детей в возрасте 4-6 лет, а гипериммуноглобулинемия E - у детей школьного возраста при тяжелой форме БА.

Исследование на аллергенспецифические АТ мы проводили с учетом предполагаемого причинно значимого аллергена в развитии приступа БА (анамнез, клинические проявления). Чаще обследование проводилось с группой бытовых АГ, затем эпидермальных. Структура полученного спектра сенсибилизации представлена в таблице 5.8. Следует отметить, что на пыльцевые аллергены чаще обследовались дети, имевшие клинику риноконъюнктивального синдрома, который более распространен в указанном городе, чем пыльцевая БА (в данной работе эти результаты не учитывались).

Результаты скарификационных проб по выявляемости бытовой сенсибилизации в нашем исследовании незначительно отличались от гуморальных. При пыльцевой аллергии преобладала сенсибилизация к березе и тимофеевке.

При тяжелой БА мы обследовали 30 больных на наличие грибковой сенсибилизации и выявили ее у 17 пациентов. Из них у 2-х к пенициллинам (M_1), у 1- к *Alternaria* (M_6) и у 3- к аспергиллиусу (M_3). В остальных 11 случаях была сочетанная сенсибилизация: к $M_3 + M_5$ (кандида)-у 9 обследованных и у 3- к $M_1 + M_3 + M_5$.

Специфические аллергены определялись у 162 больных. Как видно из таблицы 5.8, у наблюдаемых детей выявлено преобладание гиперсенсибилизации к эпидермальным аллергенам, особенно кошки (50% проб) и менее выраженная к аллергенам собаки.

Таблица 5.8

Результаты исследования аллергенспецифических Ig E - антител у наблюдаемых детей

группа аллергенов	кол-во проб	% в группе	Σ результатов (+++) и выше	
			количество	%
1.Бытовые	162	41	35	22
клещ домашней пыли	76	47	17	22
Домашняя пыль	81	50	17	21
таракан прусак	5	3	1	20
2. Эпидермальные	132	33	48	36
Кошка	64	48	32	50
Собака	68	52	16	24
3. Пыльцевые	35	8	2	5.7
деревья:	18	51	1	5
береза	11	60	1	9
тополь	4	22		
травы:	17	49	1	6
полынь	5	29		
тимофеевка	4	24	1	25
4. Пищевые	39	10		
пшеница	7	18	1	14
яичный белок	6	15		
молоко	4	10	1	17
мясо куры	4	10		
греча	3	8		
5. Грибы	30	8	1	3
аспергиллиус	13	43	1	7
кандида	11	37		
пенициллин	5	17		
Всего	398	41	88	22

Примечание: % - частота диагностически значимых концентраций аллергенспецифических IgE в группе обследованных, серое - процент обследованных детей в наблюдаемой группе (388),

Таблица 5.9

Результаты скарификационных аллергопроб у наблюдаемых детей

Группа аллергена	n	m	%
1. Бытовые	183	157	85/41
ДП		72	46
клещ ДП		35	22.2
библиотечн. Пыль		27	17.2
перхоть лошади		23	14.6
2. Пыльцевые	93	77	82/20
Береза		8	10.4
Тимофеевка		7	10
Лебеда		6	7
Кукуруза		6	7
3. Эпидерм.	161	149	92/39
Собака		34	23
Кошка		30	20
шерсть овцы		27	18
Перхоть		20	13.4

Примечание: n - количество проб, m- количество положительных результатов. Над чертой- процент диагностически значимых проб среди обследованных, под чертой -% обследованных детей в наблюдаемой группе (388)

Результаты, представленные в таблице 5.9 подтверждают высокую значимость клинических наблюдений и тщательно собранного анамнеза для определения виновного аллергена в развитии обострений БА у детей (совпадение от 85 до 92%).

Таблица 5.10

Результаты выраженности концентрации IgE антител в возрастном аспекте

УРОВЕНЬ IG E	ВОЗРАСТНЫЕ ГРУППЫ		
	1-3 лет	4-6 лет	7-14 лет
+	40	42	41
++	45	34	34
+++	15	24	25

Одной из ключевых проблем медицины является поиск маркеров заболевания, т.е. признаков, наиболее часто встречающихся у больных. Таким маркерами могут быть различные фенотипические проявления генетической

детерминированности, которая обуславливает развитие определенного заболевания.

В литературе представлены исследования по наличию связи БА с локусами HLA-системы [273]. Одни авторы не нашли заметных связей [155,198], либо указывали лишь на ассоциацию с антигенами локуса А. Другие выявляли связь БА с HLA- антигенами А1, А2. В13. В21, В27. В35. Характерны фенотипы В7.35; В 27.35; В35.40.[61]. Услонцев Б.М., Петрова М.А.(1988) отметили в своем исследовании, что у больных с БА антигены А2, В13, В21 и В35 встречаются с повышенной частотой (60, 14.4,10.2 и 28.5 процентов соответственно), увеличивая риск заболевания у их обладателей [115].

· У 64 больных БА проведено **исследование HLA- антигенов.**

Для типирования антигенов HLA использовался стандартный двухступенчатый микролимфоцитарный тест. Исследование проводилось в зональной лаборатории иммунологического типирования тканей (г. Первоуральск Свердловской обл., зав. лабораторией- Минина В. М.)

На таблице 5.11 видно. что в общей группе чаще встречались А2-у 5.9% обследованных. несколько реже В15. А1. В7 . Частота этих же антигенов была выше в случаях легкого течения БА, для нее также были более встречаемы антигены В40. В12, .В8. В17, СW2 в А29. При тяжелой БА чаще встречались антигены А2-38%, А1 и А3-по 33% а также А10, В7. В15, В35.

Распределение антигенов HLA у больных БА Н. Тагила

Таблица 5.11

№ п.п	Антигены (АГ)	Частота АГ в % с учетом тяжести				
		1	2	3	4	Общий итог
		количество обследованных детей в каждой группе				
		7	21	15	21	64
1	A2	57,14%	42,86%	13,33%	38,10%	35,94%
2	B15	28,57%	38,10%	13,33%	23,81%	26,56%
3	A1	14,29%	23,81%	20,00%	33,33%	25,00%
4	A10	0,00%	28,57%	20,00%	28,57%	23,44%
5	A9	14,29%	33,33%	26,67%	9,52%	21,88%
6	B7	28,57%	28,57%	6,67%	23,81%	21,88%
7	A3	14,29%	19,05%	6,67%	33,33%	20,31%
8	B35	14,29%	14,29%	20,00%	19,05%	17,19%
9	CW3	14,29%	19,05%	13,33%	14,29%	15,63%
10	A11	0,00%	33,33%	0,00%	9,52%	14,06%
11	B5	0,00%	23,81%	0,00%	19,05%	14,06%
12	A28	14,29%	23,81%	0,00%	9,52%	12,50%
13	B40	14,29%	14,29%	13,33%	9,52%	12,50%
14	B8	28,57%	4,76%	20,00%	9,52%	12,50%
15	B12	0,00%	23,81%	6,67%	4,76%	10,94%
16	CW2	28,57%	4,76%	6,67%	14,29%	10,94%
17	CW4	0,00%	23,81%	6,67%	4,76%	10,94%
18	A29	28,57%	0,00%	13,33%	9,52%	9,38%
19	B16	0,00%	19,05%	0,00%	4,76%	7,81%
20	B17	14,29%	4,76%	6,67%	9,52%	7,81%
21	B27	0,00%	4,76%	6,67%	9,52%	6,25%
22	B41	0,00%	14,29%	0,00%	4,76%	6,25%

23	CW9	0,00%	9,52%	6,67%	4,76%	6,25%
24	B13	0,00%	0,00%	6,67%	9,52%	4,69%
25	B4	0,00%	9,52%	6,67%	0,00%	4,69%
26	4CW3	0,00%	9,52%	0,00%	0,00%	3,13%
27	A19	0,00%	9,52%	0,00%	0,00%	3,13%
28	A24	0,00%	4,76%	0,00%	4,76%	3,13%
29	A33	0,00%	9,52%	0,00%	0,00%	3,13%
30	B18	0,00%	0,00%	0,00%	9,52%	3,13%
31	B21	14,29%	0,00%	0,00%	4,76%	3,13%
32	B38	0,00%	4,76%	0,00%	4,76%	3,13%
33	CW5	0,00%	9,52%	0,00%	0,00%	3,13%
34	A23	0,00%	4,76%	0,00%	0,00%	1,56%
35	A32	0,00%	0,00%	6,67%	0,00%	1,56%
36	A36	0,00%	0,00%	0,00%	4,76%	1,56%
37	A7	0,00%	4,76%	0,00%	0,00%	1,56%
38	B12(44)	0,00%	0,00%	0,00%	4,76%	1,56%
39	B14	0,00%	4,76%	0,00%	0,00%	1,56%
40	B22	0,00%	0,00%	0,00%	4,76%	1,56%
41	B51	14,29%	0,00%	0,00%	0,00%	1,56%
42	CW3_9	0,00%	4,76%	0,00%	0,00%	1,56%
43	CW5_2	14,29%	0,00%	0,00%	0,00%	1,56%
44	CW6	0,00%	0,00%	0,00%	4,76%	1,56%

Полученные результаты могут представлять интерес при специальных иммунно-генетических исследованиях в сравнительном плане.

Представленный комплексный анализ истории болезни 388 детей с БА убеждает в необходимости ранней диагностики ее у детей младшего возраста с повторяющимся БОС при респираторной инфекции или симптомами ГРБ на фоне здоровья, у детей с атопической конституцией.

Разработанные нами клиническо-anamnestические карты помогают выявлять малые эквиваленты БА, легкие ее формы. Выявлена большая значимость неспецифических триггеров, в сочетании с иммунными, в развитии симптомов астмы, ГРБ и кожной атопии, особенно в раннем возрасте, и факторы риска, предрасполагающие к развитию их (смотри Рис.5.11). Механизмы развития этих реакций сложны и многообразны, но определение предположительной направленности их необходимо для построения индивидуального плана лечения у каждого больного.

РОДИТЕЛИ

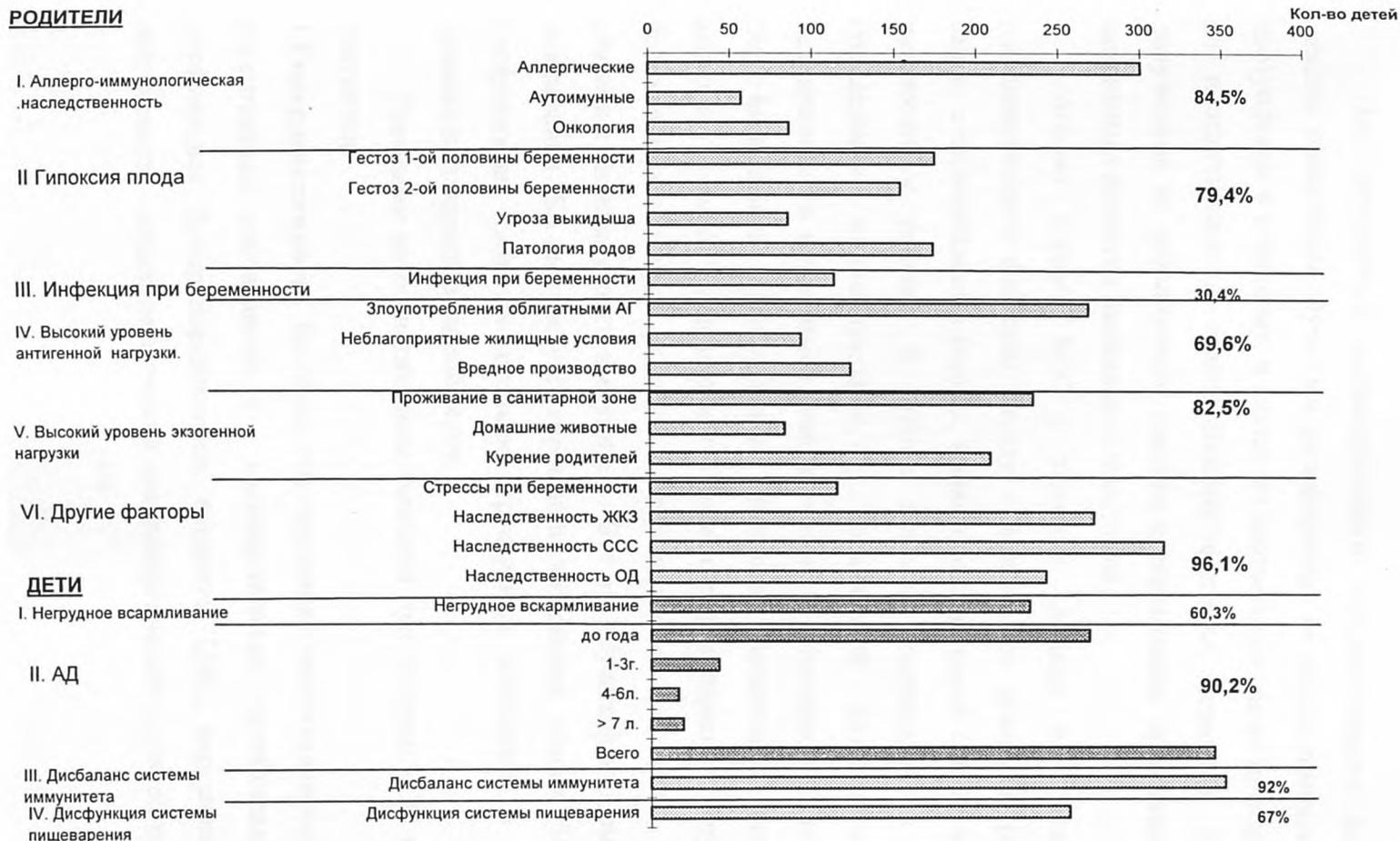


Рис.5.11 Наиболее характерные факторы риска у наблюдаемых 388 детей с БА г.Н.Тагила

ГЛАВА 6. ПРИНЦИПЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С БОС И АСТМОЙ

При построении индивидуального терапевтического плана в каждом конкретном случае мы рассматривали не только симптомы при поступлении в стационар, и снятие их соответствующими препаратами, но и причинные и этиопатогенные факторы, используя данные, полученные по заполняемым анкетам и современное представление о механизмах развития имеющихся симптомов.

Анализ первых БОС (характер клиники и выяснение провоцирующего фактора) наряду с выяснением факторов риска в семье, в перинатальный период, выявление сочетанной сопутствующей патологии у ребенка и атопии помогает ориентации в плане определения индивидуальной, изначальной патогенетической направленности механизмов возникновения бронхиальной обструкции. Это выражалось преобладанием типичных симптомов истинной аллергии, либо нарушением нервно-рефлекторной регуляции бронхиального тонуса у детей с перинатальной гипоксией, либо снижения противовирусного иммунитета. Все это служит фактором риска заболевания БА и требует коррекции на ранних этапах болезни, предупреждая развитие стойких структурных изменений в стенке бронхов при нераспознанной астме.

Главными патогенетическим звеньями при наличии БОС у детей считаются:

1. Гиперреактивность бронхов, обусловленная вегетативно-клеточно-рецепторным дисбалансом с холинергическим преобладанием и дисфункцией β_2 -адренорецепторов, влиянием ЦНС, нарушениями в деятельности нехолинергической неадренергической нервной системы

(НХНА), наличием иммунного и неиммунного воспаления[149,231, 236,216 ,284 ,254 ,118].

2.Обструкция дыхательных путей (ДП)- за счет отека слизистой, гиперсекреции слизи бокаловидными клетками, нарушения реологии слизи со снижением эффективности мукоцилиарного клиренса.

3.Иммунное воспаление - наличие атопии с сенсбилизацией ДП.

4.Инфекция респираторная, вызывающая повреждение, неиммунное воспаление ДП (недостаточность местной защиты ДП и иммунной системы).

При дифференциальной диагностике в каждом конкретном случае у больных с БОС, особенно в младшем возрасте, мы использовали критерии наличия каждого из этих звеньев и ориентировались на динамику симптомов на антиастматической терапии.

Все эти 4 патогенетических звена могут иметь место только при бронхиальной астме. Но степень клинической выраженности их различна в зависимости от длительности контакта с провоцирующими факторами, способствующими появлению БА или ее обострению, характера воспаления в стенке бронхов и эндогенных особенностей больного.

Разбив все факторы риска, приводящие к развитию астмы (индукторы) и ее обострениям (триггеры) на: устранимые, управляемые и неустраиваемые и отмечая в диагнозе основной, наиболее значимый триггер, виновный в развитии обострения БА мы строили тактику комплексной терапии и профилактики обострений при тесном сотрудничестве с родителями, ориентируя их на элиминацию устранимых и управляемых причин.

К **неустраиваемым** факторам мы отнесли: наследственность атопии

и ГРБ, неизвестные эндогенные факторы, метеофакторы, атмосферные загрязнения (при невозможности увезти ребенка из города), в ряде случаях- наличие плесени и сырости в доме.

Устранимыми факторами считали: выявленные пищевые облигатные АГ, пищевые добавки, содержащие разнообразные красители, консерванты, стабилизаторы, продукты с высоким содержанием гистамина, курение в присутствии ребенка, парфюмерия и бытовая химия, домашние животные, птицы, рыбы, черепахи и т.д., отдельные медикаменты, чаще необоснованно используемые, особенно те, на которые ранее были реакции.

Управляемые факторы: бытовые и пылевые аллергены, внутренние поллютанты (стройматериалы, бытовая химия и т.д.), гипервентиляция (физическая нагрузка, эмоциональное напряжение), ОРВИ, прививки.

Учитывая данные ретроспективного анализа наблюдаемых больных с БА, эволюцию клинических проявлений болезни, результаты объективного, лабораторного и функционального исследований и постоянно дополняемые сведения о механизмах патогенеза БА, мы разработали программу комплексного лечения данных больных, включающую использование антиастматических препаратов (базисных и превентивного действия), согласно Рекомендациям МК, в зависимости от степени тяжести, но с дополнительной коррекцией сочетанных нарушений функционирования систем и органов ребенка, выявленных при обследовании у 2/3 больных.

Программа комплексного лечения острого периода БА и профилактики прогрессирования болезни предусматривает следующие направления:

- антиастматические препараты:
 1. для оказания экстренной помощи
 2. используемые в целях длительного назначения,
- обучение родителей с целью достижения партнерства в лечении
- антиаллергический режим
- диетотерапия
- детоксикация
- антиоксидантная терапия
- противoinфекционная терапия (по показаниям)
- лечение глистной инвазии, нормализация функционального состояния ЖКТ
- гепатопротекторная терапия
- ферментотерапия
- витамины и микроэлементы
- антимиаторная терапия
- коррекция нарушений ВНС и ЦНС
- иммуномодулирующая терапия
- специфическая иммунотерапия (СИТ)
- неспецифические методы лечения

При **острой обструкции дыхательных путей** медикаментозную терапию проводилась согласно алгоритма начального лечения БА - прежде всего с назначением **бронходилататоров**. Используя селективные β_2 -адреномиметики (аэрозоль беротека, сальбутамол и его аналогов), предпочтение отдаем сальбутамолу, как самому селективному из бета-агонистов короткого действия, способствующих релаксации гладких мышц дыхательных путей, к тому же с менее

выраженным α -эффектом.

Одновременно широко используются **антихолинергические** препараты (атровент, солутан), Обоснованность их назначения детей. с выраженной холинергической реактивностью, двойная. Во первых -они снимают рефлекторный спазм, преимущественно центральных бронхов, вызванный раздражением блуждающего нерва, опосредуемый выделением ацетилхолина в окончаниях постганглионарных волокон [117]. Во вторых, существует мнение, что спазм периферических отделов бронхиального дерева преимущественно вызывается непосредственным действием БАВ на гладкую мускулатуру бронхов [118,82]. Не исключена их способность подавлять бронхоконстрикцию путем блокады холинергических рецепторов на поверхности ТК и путем торможения выброса медиаторов. С учетом этого детям, склонным с псевдоаллергическими кожными реакциям, с клинически выраженной ГРБ на неспецифические факторы, в последующем длительно продолжаем (до нескольких недель и даже месяцев) ингаляции атровента, ипратропиум бромида или беродуала. Более старшие дети сами останавливаются на определенном препарате и многие из них предпочитают по эффективности беродуал.

Детям грудного и младшего возраста аэрозоли баллончиков используем с помощью спейсеров Аэро-Чэмбер. Жидкие формы сальбутамола и ипротропиума бромида, беродуала вводим в дыхательные пути с помощью небулайзеров и компрессорных ингаляторов Pulmo-Aide и Farmasol, разводя их в физиологическом растворе в рекомендуемых дозировках .

Учитывая, что гистамин может вызвать бронхоконстрикцию как рефлекторно, действуя на ирритантные рецепторы блуждающего нерва

в бронхах, так и вызывая прямое действие на гладкие мышцы бронхов через стимуляцию H_1 рецепторов [208], мы при остром бронхоспазме также назначаем **антигистаминовые** препараты.

При снятии острого приступа бронхоспазма используем длительно и успешно методику К.Бутейко и П.Иванова, обучая этому родителей.

В случаях отсутствия эффекта после 3-х ингаляций β_2 -агониста с интервалом в 15-20 минут, назначаем оральные кортикостероиды в дозе от 20 до 40 мг в зависимости от тяжести обструкции и возраста ребенка, а затем даем их в 2 приема, в течение от 3- 5 дней до 3-3 недель. После этого срока решаем вопрос о провоочности диагноза астмы или альтернативного диагноза, особенно у старших детей, с длительными симптомами согласно алгоритма диагностики БА (Рис.2.1).

В тяжелых случаях, при явлениях диспноэ, шумном свистящем дыхании сразу назначаем орально ГКС, особенно маленьким детям, учитывая их мощное противовоспалительное и сосудосуживающее действие [255,248,174]. Оказывая влияние на различные компоненты воспалительного ответа, они также повышают чувствительность бета-2 рецепторов к экзогенным и эндогенным агонистам, уменьшают отечность слизистой и уменьшают продукцию слизи. В этих же случаях широко используем в/м инъекции 25% сернокислой магнезии, регулирующей синтез аденилатциклазы, в дозе от 1 до 5 мл, 1 раз в сутки, а при затяжных приступах у более старших детей- ингибиторы протеаз (контрикал, гордокс), учитывая их роль в патогенезе воспаления при БА. Следует отметить, что 90 детям в первый год наблюдения при приступах острой БО врачами охотнее назначались в/в вливания эуфиллина. Динамика ликвидации симптомов затягивалась до 6 и более дней. При применении описанного подхода (78 детей получали орально

ГКС не более 5 дней) из 255 детей, поступивших с БОС, у 47% он был купирован в первые часы, у 28% - в первые 3 дня без в/в вливаний эуфиллина. Ни один пациент не переводился в реанимацию.

При тяжелой астме иногда лечение оральными ГКС продолжаем до 2-х недель, снижая дозы на фоне ингаляционных приемов их, которые подключаем сразу всем больным с 3 и 4 степенью и частично со 2 ст. тяжести. В пределах 2-6 месяцев непрерывно ингаляционные ГКС получали 275 больным, но длительно (4-5 лет) лишь 13 из них получают препараты 4-5 лет. По возможности, с учетом эволюции симптомов и функциональных показателей стараемся перевести больных на тайлед, кромоны и уйти от гормонов.

Будучи используемыми на регулярной основе они оказывают профилактический эффект и уменьшают ГРБ [191]. Стероиды повышают экспрессию β_2 -рецепторов за счет усиления генной транскрипции. Терапия малыми дозами стероидов может предотвратить дисрегуляцию β_2 -рецепторов, наступившую в результате постоянного применения β_2 агонистов [233]. Из ингаляционных КС мы использовали в начальном периоде ингакорт - 2 раза в сутки от 500 мкг до 1000 старшим детям с тяжелой астмой, препараты беклазона-бекотид, альдецин или флютиказон (фликсотид), в рекомендуемых программами дозах, соответственно тяжести БА. Флютиказон пропионат, являясь самым сильным местным противовоспалительным препаратом, превосходит по своей активности в 3 раза бекламетазон и будесонит, в 10 раз ингакорт [163,233]. Известно, что высокая активность может приводить к побочным эффектам препарата. Поэтому одним из важнейших показателей безопасности ингаляционных ГКС

является их системная биодоступность, при этом самая низкая отмечается у флютиказона-1%, в то время как у ингакорта-21%, бекламетазона-20%, будесонида- 12% [177,255]

Фликсотид (флютиказон) считается самым идеальным ингаляционным ГКС из имеющихся гормонов благодаря высокому селективному сродству к ГКС рецепторам, быстрым и полным клиренсом, неактивными метаболитами, образующимися в печени при первом прохождении, самой низкой системной биодоступностью. Препарат с успехом применяется при лечении БА у детей [211]. В исследованиях показано, что при лечении этим препаратом в течение 9 месяцев, у детей с БА в возрасте от 6 до 16 лет подтверждена его эффективность и безопасность с отсутствием влияния на адрено-гипоталамо-гипофизарную систему и рост. Но в последнее время появляются работы, опровергающие это оптимистичное мнение.

В своей практике мы наблюдали побочные эффекты после 6 месяцев приема ингакорта и бекотида у 1% детей с тяжелыми и среднетяжелыми формами астмы в виде прибавки в весе более 6 кг. в первые 3 месяца, лунообразного лица.

После снятия бронхоспазма, прием бета-2 агонистов оставляем “по потребности”, но не более чем 4 раза в сутки. Если эта потребность сохраняется добавляем дозу ингаляционных КС, подключая пролангированные бета-2 агонисты и ксантины пролонгированного действия: теотард, ретафил, вентакс, особенно при ночных симптомах (154 пациента) . У детей младшего возраста предпочитаем использовать таблетированные формы.

Если острая бронхообструкция была обусловлена преимущественно бронхоспазмом, то она полностью купируется в

первые минуты или часы лечения (как отмечено выше). Чаще это бывает при легкой эпизодической астме истинной аллергической природы, связанной, как правило, с кратковременной экспозицией аллергена определенной группы, реализуемой через ИГЕ-механизм, не требующей назначения базисной терапии. Эти дети составили в наших наблюдениях около 30%. Им рекомендовалось исключать по возможности контакт с причинным аллергеном и по ситуации пользоваться сальбутамолом или беротеком. Такие препараты, как астмопент или алуцент мы не рекомендуем детям из-за их эффекта на ССС через действие на β_1 - и α -адренорецепторы.

В случае потребности у этих детей в бета-агонистах более 3 раз в неделю, когда БА расценивается уже не как эпизодическая, а как хроническая, легкая персистирующая, 2 степени тяжести, назначаем препараты кромогликата натрия, которые получали 254 пациента (интал, кромоген-имеющие разные дозировки от 1-5-20 мг. создающие возможность манипулирования терапией) или тайлед- 120 детей (тайлед-минт) до достижения стойкой ремиссии с отсутствием симптомов в течение 3-4 недель. Это более управляемый вариант БА и задача врача и родителей удержать ее под контролем на достигнутом уровне.

Но у детей младшего возраста помимо бронхоспазма, который обычно купируется в первые часы или дни от начала лечения, более выражен отек слизистой бронхов, гиперсекреция слизи, изменение ее реологии с нарушением МЦК, что обуславливает бронхиальную обструкцию у них и проявляется сохранением хрипов в легких с обеих сторон, ригидности, кашля. Чем длительнее сохраняется подобная ситуация в бронхиальном дереве, тем большая вероятность

инфицирования секрета и облегчается доступ аллергена к слизистой бронхов. Поддерживается этот процесс персистирующей вирусной инфекцией в носоглотке и наличием выраженной псевдоаллергической реакцией (гистаминовой) проявляющейся как на коже, так и в ДП, что сопровождается повторяющимися, легко развивающимися эпизодами свистящего дыхания на различные аллергены и неспецифические факторы. ГРБ при этом усиливается и в связи с развивающимся воспалением в ДП как иммунным, так и неиммунным, вызываемым вирусно-бактериальными ассоциациям и различными псевдоаллергическими реакциями. Таким образом создается порочный круг. Это наиболее распространенная клиническая ситуация среди детей первых лет жизни в условиях нашего города. В литературе имеются описанные наблюдения, что существенную роль при этом играет предрасположенность к аллергическим реакциям, а также снижение выработки интерферона в ответ на вирусную инфекцию [44]. Именно в этих случаях допускаются диагностические и терапевтические ошибки в силу нарастания описанных выше факторов риска и причин, способствующих развитию БОС и атопии. Главным критерием тяжести БА при этом, несмотря на длительность, давность и частоту возникновения кашля и бронхиальной обструкции, мы считаем наличие повторяющихся обратимых эпизодов бронхоспазма (их следует тщательно выявлять, т.к. часто родители на них не фиксируют своего внимания, также как и на предполагаемых причинах, провоцирующих его возникновение) в течение жизни ребенка. Анализ анкетных данных, по тщательному выяснению характеристики первых и последующих респираторных симптомов начиная с рождения ребенка (а не только клинической картины при осмотре), помогает оценить истинную

тяжесть БА, ее начало и эволюцию. Эта группа детей составила около 60% при обращении в АРЦ. Как правило, это дети с нераспознанной своевременно астмой, много, длительно и неэффективно леченные. Именно у них имели место все 4 звена патогенеза БОС, характерные для БА, и отмечались отклонения со стороны вегетативной, иммунной систем, биохимические и органические изменения, описанные нами выше, что и служило главными мишенями для лечения. При наличии инфекционного синдрома с поражением ДП предпочтение отдаем антибиотикам из группы аминогликозидов (гентамицин) и макролидов нового поколения (рулид, макропен, ровомицин, сумамед). Антибиотики пенициллинового ряда мало эффективны и часто вызывают аллергические реакции.

В этих случаях, после снятия острого БОС, мы также назначаем пролонгированные β_2 -адреномиметики, их детские оральные формы - кленбутерол, спиропент, ипрадол, обладающие хорошим всасыванием и длительным эффектом. При наличии частых, быстро возникающих клинически выраженных симптомов ГРБ на неспецифические раздражители (кашель и/или свистящее дыхание), назначаем комбинированный препарат беродуал методом небулизации или через спейсер, сроком до 2-х недель с переходом на ипратропиума бромид или атровент до полного исчезновения симптомов ГРБ, 145 детей получали данные препараты..

При отсутствии сопутствующей носоглоточной инфекции обычно хрипы в легких проходят максимум в течение 10 дней, а симптомы повышенной реактивности бронхов сохраняются более длительно. При наличии же последней, активно проводим местную санационную терапию путем промывания носовых ходов физраствором,

фурациллином, коланхоэ, диоксидином, 0.1% диуцифоном. У детей в возрасте после 2.5 лет хорошо себя зарекомендовал (в течение последних 5 лет) аэрозольный антибиотик местного действия- биопарокс, который мы применяем до 3 курсов по 5 дней. с такой же длительностью интервалов, сочетая с местными физиопроцедурами. В течение последних 10 лет мы почти отказались от аденотомий у детей до 6 летнего возраста.т.к. отмечали, судя по прошлому опыту, их повторные разрастания и затяжные фарингиты. После проводимого нами комплексного лечения обострения аденоидитов если и повторяются, то значительно реже и легче протекают.

Муколитическая терапия назначалась нами при наличии трудно отхаркиваемой мокроты, стойких влажных хрипов в легких с использованием амбробене, карбоцистеина, мукалтина, бромгексина, геломиртола, отхаркивающих микстур с термопсисом и калием иодистым и др.

Бронхолитин чаще показан при навязчивом кашле. При кашле, связанном с носоглоточной инфекцией, иногда применяем либексин, с преимущественным местным действием. При коклюшеподобном затяжном, неаллергическом сухом кашле эффективными являются препараты с центральным противокашлевым действием: кодеин, коделак, кодтерпин и др. или синекод, обладающий также бронхоспазмолитическим эффектом.

Особое внимание в этой группе детей уделяем вопросам детоксикации, коррекции дизбиоза кишечника и нормализации деятельности органов пищеварения, способствующих у детей атопиков развитию псевдоаллергических реакций. У атопиков, как известно, имеется повышенная чувствительность к гистамину. Но в условиях

длительной и интенсивной многокомпонентной химической нагрузки она более выражена, что мы наблюдаем у наших пациентов (глава 5) и может развиваться минуя истинный аллергический механизм. Поэтому мы заостряем внимание врачей и родителей больных БА детей, при их обучении, на вопросы развития и профилактики аллергических, псевдоаллергических и сочетанных реакций на пищевые и на неспецифические факторы,

Важной задачей считаем отделить истинную пищевую аллергию от ложной. Но она может наслаиваться на БА, другой этиологии, либо при дебюте БА. В своей практике мы руководствуемся следующими положениями. Истинная аллергия, имея генетическую природу, предполагает исключение виновного аллергена на всю жизнь. Реализация происходит через образование специфических атител класса E, сенсibiliзированных лимфоцитов, ЦИКов, Отличительной чертой ее является то, что ни один контакт с этим аллергеном не проходит без реакции, постоянно усиливающейся при повторных встречах, подтверждается иммунологически и не зависит от дозы, в отличие от псевдоаллергических реакций. Некоторые авторы трактуют пищевую аллергию как транзиторную и персистирующую[289]. Сложности с пищевой аллергией обусловлены еще и тем, что она может быть не на сам продукт, а на его компоненты, образующиеся в процессе пищеварения и развиваться не сразу, а в течение 24 часов, что трудно уловить родителям. Псевдоаллергия, протекающая без иммунологического компонента, может проявляться сразу и у части детей сопровождается не только кожным синдромом (гиперемия, зуд, отек -быстро исчезающим, или при гистаминовом васкулите сохраняющемся значительно дольше), но и БОС. Реализация этой

реакции возможна через H_1 - гистаминовые рецепторы, имеющиеся на гладких мышцах бронхов, сосудов, а также на ТК, которых много в мелких бронхах, и проявляться будет по типу о. крапивницы бронхов или гистаминового васкулита. Причинами этих реакций могут быть: гиперчувствительность гистаминовых рецепторов бронхов, холинорецепторов на ТК, обусловленная холинергическими влияниями при действии неспецифических факторов, повышенная либерация ТК гистамина при нестабильности мембран [144, 152,230,269], повышенное поступление его с продуктами, нарушение дезактивации гистамина в печени, полостного пищеварения и мембранного транспорта с наличием дисбиоза кишечника, ферментопатий врожденных и приобретенных, с непереносимостью злаков, сахаров, свеклы, фруктов. Все указанное способствует нарушению нормального расщепления и всех видов обмена веществ, способствует накоплению токсинов в организме и иммуногенов.

При наличии гистаминовых реакций рекомендуем ограничивать и не совмещать продукты, богатые гистамином и способствующие гистаминолиберации. Важное значение придаем антигистаминовым препаратам. Исключение составляют такие препараты как димедрол, пипольфен, обладающие побочным действием, тогда как использование препаратов второго поколения- трексил (жидкая форма), терфенадин, терфена помогает избежать этого. Их получали 173 ребенка. В острых ситуациях очень эффективен семпрекс, контролирующий симптомы в течение 12 часов. Из первого поколения назначаем фенкарол, тавегил, супрастин сроком не более 7-10 дней., если нет реакции со стороны нервной системы и при условии перерыва в их приеме не менее трех месяцев. При потребности в длительном приеме антигистаминовых

препаратов рекомендуем кларитин и кестин. Чаще это бывает у детей в раннем возрасте, с выраженными упорными реакциями на пищу, проявляющихся дермато-респираторным синдромом.

Во всех этих случаях рано подключаем антимадиаторные препараты- задитен (кетотифен). которые мы даем длительно 3-6 месяцев, учитывая их стабилизирующий эффект на систему циклических нуклеотидов, мембран ТК, нормализации метаболизма арахидоновой кислоты, подавления неспецифической стресс-реакции. У детей обычно улучшался аппетит, сон, нормализовался эмоциональный тонус, сон. Получали их 203 пациента из наблюдаемых больных. У некоторых детей отмечался обратный эффект, что вело к отмене препарата.

При наличии аллергического круглогодичного ринита с успехом применяем впрыскивания 1 дозы аллергодила. 1-2 раза в день. начиная с 6 летнего возраста, Наряду с мощной избирательной блокадой H_1 -рецепторов препарат подавляет синтез и выделение многих других медиаторов, участвующих в аллергических реакциях. При эпизодической заложенности носа, чихании, повышенной носовой секреции также рекомендуем аллергодил, особенно когда известны аллергены. С профилактической целью в этих случаях применяем кромогексал, особенно при наличии пыльцевой аллергии, обычно за 3-4 недели до начала пыления.

У детей старшего возраста при выраженной заложенности носа хорошо себя зарекомендовал комбинированный препарат-клариназе (кларитин с псевдоэфедрином).

В условиях промышленного города, в связи с нарушением внутренней экосистемы ребенка, органы детоксикации испытывают

большую нагрузку. У атопиков быстрее развивается эндотоксикоз, зависящий от эндогенных и экзогенных токсинов, наряду с описанными выше факторами замыкающими порочный круг причин, способствующих развитию быстрых сочетанных реакций на широкий спектр продуктов, медикаментов, неспецифических раздражителей. Отсутствие учета этих моментов приводит к неэффективности лечения основного заболевания.

Успех лечения зависит от адекватности и своевременности проведения детоксикации организма и нормализации нарушенных его функций. Известно, что токсические продукты, прежде чем покидают организм, многократно всасываются и вновь экскретируются кишечной системой. Это действие токсина способствует более интенсивной загрузке шлаками внутренней среды организма [59,19 ,103].

Применение энтеросорбентов для элиминации токсических продуктов из кишечника способствует прерыванию этого замкнутого круга. Мы широко используем различные энтеросорбенты на ранних этапах лечения и рекомендуем их при каждой аллергической реакции,

Чаще назначается нами полифепан, в следствие большей его доступности. Это природный полимер растительного происхождения. Благодаря наличию на его поверхности набора функциональных групп: метаксильных, карбоксильных, гидроксильных и других, он обладает способностью сорбировать бактерии, токсины, аллергены, ксенобиотики и назначается нами 2 раза в сутки натощак, обильно запиваемый водой, курсом до 10 дней. Он активнее активированного угля в 10 раз по способности сорбировать кишечную палочку и менее травматичен для слизистой кишечника. Но не все дети любят его пить, кроме того он способен вызывать запоры. Более удобен энтеродез,

лечебный эффект которого наступает более быстро, через 10-15 минут, курс до 3 дней. У маленьких детей чаще используем смекту, особенно при неустойчивом стуле,.

Для нормализации кишечной флоры и обеспечения ее физиологической роли широко используем линекс, комбинированный препарат, содержащий 3 компонента естественной микрофлоры из разных отделов кишечника, а также хилак, интетрикс, энтерол, бактисубтил. Последние рекомендуем принимать по месяцу весной и осенью. Колипротейный и стафилококковый бактериофаг, бифидум-колибактерин используем реже.

Антигельминтной сонации, снижающей уровень дополнительной сенсibilизации, придаем большое значение, с применением препаратов соответственно инвазии: левомизол при аскаридозе, вермокс, комбантрин, пирантел-при энтеробиозе, трихопол, фуразолидон, тиберал - при лямблиозе.

Имеются указания, что сорбционная терапия повышает эффективность антиоксидантной (АО) терапии, как бы подготавливая организм к ее восприятию. Учитывая чрезвычайную чувствительность систем: перекисное окисление липидов-антиоксидантная защита биологических мембран (ПОЛ-АОЗ) к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды организма, мы уделяем большое внимание коррекции перекисного гомеостаза. По данным литературы [68,81] последствия недостаточности АОЗ и повреждающего воздействия гиперактивации ПОЛ могут быть очень тяжелыми у больных с БА. даже без бактериального инфицирования организма, особенно в условиях постоянного химического загрязнения среды, способствуя выраженному напряжению этой системы, наряду с иммунной. При

этом наблюдается угнетение активности аденилатциклазы и резко повышается активность фосфолипазы A_2 , приводящее к высвобождению из клеточных мембран большого количества арахидоновой кислоты, играющей большое значение в патогенезе бронхиальной обструкции при астме. Применению антиоксидантной терапии придаем большое значение в комплексном лечении. При тяжелых формах БА или сопутствующей ей персистирующей инфекции, мы широко используем: в/вено: тиосульфат натрия, витамин С, глутаминовую кислоту. Потом последовательно добавляем рутин, бетакаротин, токоферол, селен и различные пищевые добавки, содержащие их(спирулина, витасил, неоселен, МКЦ и пр.).

. Контролируемые курсы лечения были проведены эссенциальными микронутриентами спирулиной и витасилом группам по 24 и 132 больным с БА и АД, однородных по возрасту и диагнозу и базисной терапии. Всем детям определялся иммунный статус до и через месяц после лечения. Велся учет симптомов болезни по дневникам. Эффективность более выражена была с препаратом спирулины в опытной группе, чем витасила, в виде уменьшения симптомов интоксикации, снижения эозинофилии и гипер- IgE и повышения общего количества лимфоцитов, снижения напряженности фагоцитоза. Это служило поводом широко рекомендовать данные препараты всем детям города.

Учитывая важную роль печени, как монооксигенантной системы организма, и возможного угнетения вредными химическими факторами биотрансформационной функции гепатоцитов, активно используем в лечении гепатопротекторы. Детям с выраженной интоксикацией, при наличии реактивного гепатита или токсического повреждения печени,

выявляемых клинически, на УЗИ и по биохимическим пробам, назначаем сначала в/вено эссенциале до 5 раз с переходом на оральный прием в течение месяца. Хорошо зарекомендовали себя и другие гепатопротекторы-липомид, корсил, липоевая кислота.

При наличии реактивного панкреатита проводим энзимотерапию пищеварительными и протеолитическими ферментами (панкреатин, фестал, панкурмен, мезим-форте, энзистал) по клиническим и копрологическим показателям.

Принципы лечения астмы, ассоциированной с РВИ, определяются особенностями воздействия вирусной инфекции на организм. Последняя, как известно, оказывает с одной стороны супрессивное действие на иммунную систему, способствуя присоединению бактериальной инфекции; другой стороны- снижение резистентности организма в целом, способствует усилению аллергических реакций.

Использование противовирусных препаратов, особенно во время эпидемических вспышек, являются эффективной профилактикой РВИ (арбидол, ремантадин). Имеются в литературе указания на эффективность антивирусных современных препаратов [11], однако, не доступных в широкой практике (ганциклов, рибавирин, азидотимин, фоскарнет).

Раннее назначение фервекса, колдакта, панадола и др. в сочетании с профилактическими антиастматическими препаратами (кромогликата натрия, задитена) и перевод ребенка на строгий антиаллергический режим и питание, обычно помогают избежать тяжелых обострений БА после ОРВИ.

Применение иммунотерапии является надежным фактором выработки специфического иммунитета к наиболее распространенным

инфекциям. Использование поликомпонентных вакцин (как противовирусных, так и противобактериальных) -мощное средство профилактики ОРВИ. Использование их у больных БА позволяет снизить вероятность формирования вирусно-бактериальных ассоциаций и уменьшить тяжесть обострений БА.

С этой целью высокоэффективными оказалось курсовое лечение рибомунилом, бронхомуналом, ликопидом. Мы проводили контролируемое лечение, в группах по 53, 126 и 14 пациентов (соответственно препарату) при сопутствующей бактериальной носоглоточной и бронхитической инфекции, таких больных было, 42% больных) с предварительной санацией биопароксом и антибиотиками макролидного ряда, иммунологическим обследованием и клиническим анализом. Во всех случаях нами отмечено значительное сокращение инфекций ДП и облегчение тяжести БА, у части больных проведено по несколько курсов. Иммунокорректирующая терапия обычно проводилась на фоне циклически проводимой антиоксидантной.

В последние годы рассматриваются лечебные возможности при БА антагонистов рецепторов к ЦЛ и ингибиторов 5- липоксигеназ (аколат. сингуляр), которые уже прошли стадию клинических испытаний и есть ряд обнадеживающих результатов наряду, однако, с возникающими вопросами [189]. Возможно они могли бы быть полезными в тех случаях, где не отмечается достаточного контроля астмы, несмотря на принимаемые годами ингаляционные ГКС, тайлед, пролонгированные ксантины.

Специфическую иммунотерапию с виновным аллергеном проводим очень выборочно, при полном соматическом благополучии этих больных и переходе болезни в 1-степень тяжести, при

моноаллергии, и отсутствии местных реакций при введении аллергена, которые наблюдаются довольно часто. Мы ввели этот метод лечения в практику с 1975г. За эти годы нами отмечается нарастание полиаллергии, сочетающейся с выраженными функциональными изменениями многих органов и систем, и выраженным высоким инфекционным индексом. Показания к проведению СИТ со временем все более сужаются. Эффективным данное лечение было в случае наличия “чистого “ варианта поллиноза и сенсibilизации к бытовым аллергенам (домашняя пыль и клещ). Но учитывая высокую сенсibilизацию детей (уровень общего IgE выше 1000 ед/мл у 25% обследованных), частоту и выраженность ее к бытовым аллергенам (выявлена у 41%), постоянно провоцирующую приступы и создающую невозможность полностью снять детей с ингаляционной гормональной терапии, сниженное содержание IgA (у 45% детей), СИТ может быть очень полезной для данных больных, способствуя выработке блокирующих антител, понижению уровня IgE и повышению IgA. После комплексной терапии мы пытаемся все же с раннего возраста, при своевременно выявленной БА, под прикрытием препаратов кромогликата натрия, тайледа оральных антимадиаторных и пролонгированных антигистаминовых препаратов на фоне соблюдения антиаллергического режима и профилактики ОРВИ, взять ребенка на СИТ. Это возможно только при активном участии родителей. Из наших описанных детей 11% успешно получают ее.

Из неспецифических методов лечения активно применяется гипокситерапия “Горный воздух”, которую получили 293 больных, галотерапия (304) в специально оборудованном комплексе, метод Бутейко и Иванова (регулярно обливаются 42 ребенка даже зимой на

улице), массаж и вибромассаж, физио-фито-психотерапия, метод Биологической Обратной Связи(135 детей) с выходом на занятия физкультурой и спортом(водные виды спорта , плавание, горнолыжный, коньки, л/атлетика).

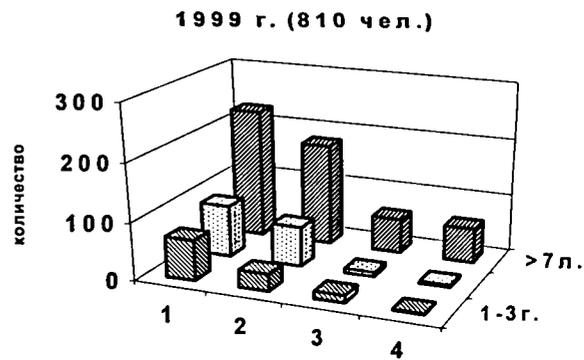
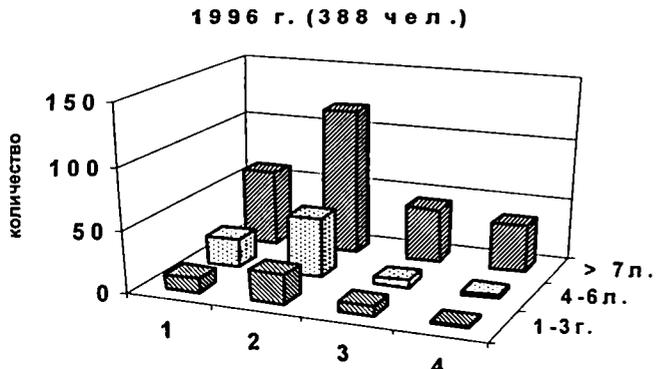
Из 43 наблюдаемых нами детей с тяжелой формой астмы (11%), плохоуправляемая оказалась лишь у 3.6%. У всех из них она началась в раннем детстве и давность болезни была от 10 до 14 лет, что было вероятно связано с индивидуальными эндогенными причинами, т.к. дети эти были обеспечены препаратами и ответственно относились к лечению. У остальных 96.4% больных отмечалась длительная ремиссия или смягчение течения БА с переводом на нижестоящие ступени.

За последние 3 года в стационаре аллерго-респираторного центра нами наблюдались 810 больных с БА (Рис.6.1), диагностированных и пролеченных по данной методике

Возрастной состав БА : с 1 до 3 лет-14 %, с 4 до 6 -19.6 % и с 7 до 14 лет-66%. Преобладает атопическая форма БА, составляя 72%., вирус-ассоциированная форма - 2,7%, сочетанная(атопия и вирус-зависимая) форма-24.8% и первично-паторецепторная 0.4%.

Структура по тяжести БА за эти годы изменилась. Легкая форма составила 82.2% (интермиттирующая-47.7%, легкая персистирующая-34.5%,) среднетяжелая-10.2%, тяжелая-7.6%, в то время как в 1996г. (первоначально взятые в базу данных 388 больных БА) структура была иной - с легкой интермиттирующей формой-24.7%, с персистирующей легкой-50.2%, средней тяжести-15.8%, тяжелой-11.8%. Процент больных, требующих длительного применения базисных антиастматических препаратов уменьшился с 27.6% до 17.8% (3-4 степень тяжести), а препаратов превентивного действия- с 50.2 % до

34.5%. При этом следует отметить увеличение количества детей с клинически выраженной первичной гиперреактивностью бронхов при легкой интермиттирующей астме с 38,5% до 70.8 % (1 степень) и с 49.2% до 57.8% при легкой персистирующей БА.



Распределение больных БА по преобладающим триггерам в возрастном аспекте

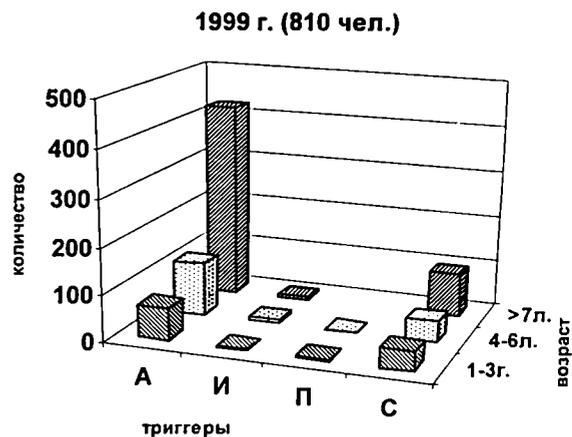
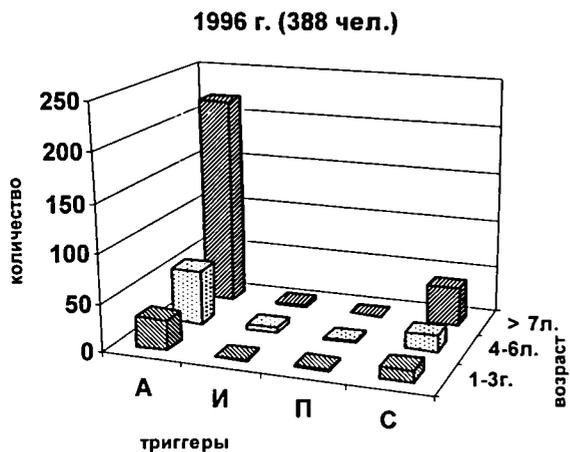


Рис.6.1. Динамика структуры БА у детей по данным специализированного отделения (1996-1999 г.г.)

В 3 -4 ступени, где ГРБ в основном обусловленная наличием длительного воспаления в слизистой бронхов (в 76% случаев имело запаздывание с диагнозом и своевременным лечением от 2-до 10 лет), уровень ее сохранялся на тех же высоких цифрах - у74% больных с 3 ступенью, но несколько снизился при 4 ступени от100 до 92% . По преимущественно значимым триггерам особых различий в соотношениях не выявлено.

Таким образом стала раньше выявляться легкая эпизодическая форма БА во всех возрастах детей, и уменьшился процент больных с тяжелыми формами.

Смертности среди детей от астмы в городе за последние 5 лет не зарегистрировано. За время деятельности специализированного отделения умерло 2 больных с БА. В одном случае девочка 14 лет от передозировки астмопента и в другом - тяжелая больная с гормонозависимой астмой, в период затяжного астматического статуса в реанимационном отделении. Во время вливаний эуфиллина и алупента. Кроме того зарегистрированы 3 смерти у детей, которых мы наблюдали с тяжелой астмой несколько лет, переведенных во взрослую службу. Все погибли в статусе на фоне лечения теми же препаратами.

Обращаемость в скорую помощь по поводу приступов удушья у детей по среднему многолетнему показателю за 6 последних лет по городу составляет 1.1 на 1000 практически без колебаний. Следует отметить при этом, что в “ чистом” районе города, на ГГМ, этот показатель ниже, чем среднегородской (0.8).

Клинический пример 1

Больной Саша С. родился 8. 03. 95 года в г.Н.Тагиле. Впервые поступил в специализированное отделение в возрасте 1 год 3 мес. с жалобами на кашель, в течение 2 недель, хриплое дыхание в течение 2 дней. Получал бисептол, димедрол, кальция глюконат амбулаторно. При поступлении состояние средней тяжести. При осмотре беспокоен. Кожа бледная, отечность, одутловатость лица, Физическое развитие соответствовало возрасту. Дыхание шумное, частота- 42 в мин., кашель грубый, отчетливое втяжение межреберий и вздутие грудной клетки, Зев гиперемирован. При аускультации определялись ригидность на вдохе, удлинённый выдох, трескучие и свистящие хрипы. Кожа сухая, единичные высыпания на ягодицах, шелушения за ушами. Со стороны внутренних органов при осмотре патологии не выявлено. Ребенку сделана ингаляция сальбутамола, даны 15 мг преднизолона, тавегил и бромгексин. Одышка уменьшилась. Ребенок успокоился. В легких появились влажные разного калибра хрипы, которые за 3 дня прошли полностью. Но сохранялся до месяца спастический кашель по ночам, при физнагрузке и эмоция, заложенность носа утром. В анализе крови выраженных изменений не было. Эозинофилы (9) появились при повторном анализе через неделю. При обследовании выявлен реактивный панкреатит, дизбактериоз и гипертензионный синдром 1 степени.

Из анамнеза известно. Мальчик от 2 родов и 4 беременности, протекавшей с токсикозом во 2 половине, угрозой выкидыша, анемией. Во время беременности злоупотребляла цитрусовыми, сладостями. Роды затяжные, слабая родовая деятельность, С перинатальной гипоксией, родовой травмой ребенок был переведен из роддома в

грудное отделение. Атопическая наследственность отягощена с двух сторон: у матери рецидивирующая крапивница при волнении и на холод, дерматит на порошки и синтетику ; у отца - локализованная экзема, и поллиноз. У ребенка на грудном вскармливании с 2-х месяцев аллергический диффузный дерматит, с трансформацией в экзему с мокнутием, сохраняющейся до 1г и 3 месяцев, затем в нейродермит с умеренными проявлениями до сих пор. Первое респираторное заболевание у ребенка с 1г 3 мес , т.е. настоящее, сразу со свистящим дыханием по ночам и спастическим кашлем утром в течение 2-х недель, без явных признаков ОРВИ. Анализы на вирусы-отрицательны (МФА и парные сыворотки). Ребенку выставлен диагноз: бронхиальная астма, атопическая, легкое персистирующее течение. Получал в стационаре кленбутерол 2 недели, теоникол, ГКС 3 дня по 10 мг, атровент 3 недели, верошпирон, кетотифен -месяц, электрофорез с Mg , гипокситерапию. Выписан без симптомов. При возвращении домой через 2 недели они вновь возобновились, нарастая по длительности от 1-2 часов по ночам и стали появляться днем кратковременно на резкие запахи ,холодный воздух, метеофакторы, эмоции, бег. Кетотифен регулярно принимал 3 месяца, Ребенок вновь был госпитализирован повторно в возрасте 1г 9 мес. в таком же состоянии, как в первый раз, Свистящее дыхание купировано также быстро. но кратковременные симптомы сохранялись 2 недели и ребенок был взят на месяц на бекотид -150 мкг в сутки. и беродуал. Длительно сохранялись воспаление носоглотки и присоединилась фоликулярная ангина. При взятии мазков на вирусы со слизистых из зева обнаружено наличие парагриппозной инфекции и высеян также стафилококк. Пролечен гентамицином. При исследовании на специфические ИГЕ выявлены антитела к клещу домашней пыли 3+,

Мама прошла обучение в астма школе. Родители выполняли все рекомендации по антиаллергическому режиму и диете. Ребенок получал еще 6 месяцев жидкий интал через небулайзер дома, кларитин 15 дней, и по потребности беродуал и ГКС орально (при выраженном приступе) эпизодически. Через 3 месяца респираторные симптомы полностью прошли и после 2 лет повторяются не более 1-2 раз в год, кратковременные. С появлением снова кошки в доме (в 2.5г и 4 года) вновь свистящее дыхание, ринит, которые трактуют участковым врачом как ОРВИ. Мама подключает интал и софрадекс своевременно а обострения кожного процесса купирует подключением энтеросорбентов, ферментов, задитена. Ребенок не посещает детские коллективы. активно закаляется. Таким образом своевременно выставленный диагноз (в 1г.3мес.) и обучение родителей, трудно меняющих свое отношение к астме и препаратам и социально-экономическое благополучие в семье, помогает держать болезнь у ребенка под контролем, даже резко начавшуюся, бурно протекающую и с двойной наследственной обусловленностью.

Клинический пример 2

Виталий С. 12 лет. Поступил в стационар 30.04.99г. с диагнозом “ Рецидивирующий обструктивный бронхит”, с жалобами на кашель упорный, малопродуктивный, навязчивый в течение месяца. Начало заболевания сопровождалось фебрильной температурой, с переходом в длительный субфебрилитет. Получал пенициллин, бисептол на участке. Состояние средней тяжести, выражены симптомы интоксикации, физразвитие выше среднего. В легких ригидность, ослабление дыхания слева в нижней доле, влажные хрипы с обеих сторон. Врачом заподозрена пневмония на фоне трахеобронхита и начато

соответствующее лечение: гентамицин, в/в гемодез с эуфиллином, глютаминовая кислота. беродуал, бромгексин, которое продолжалось 4 дня без эффекта. Из-за праздников спирография сделана на 5-й день, где выявлена резкие снижения показателей функции дыхания: FEV₁ - 43% , PEF-46%, (которые сохранялись на этих цифрах до 3 недель). Проба на беротек была отрицательная. Тем не менее специалистами была заподозрена астма у данного ребенка и начато соответствующее лечение: преднизолон 20 мг орально на 3 дня, затем 10 и 5 мг по дню, фликсотид 250 мкг х 2 раза в сутки. серевент, теотард и ацетилцистеин по 200 мг х2 раза., полифепан. Через 1.5 недели ригидность исчезла, дыхание стало проводиться значительно лучше, Возросли показатели FEV₁ - 65% , PEF-57%.

Из анамнеза Ребенок от 3 беременности, 1-х родов. Перинатальной период без осложнений. В семейной патологии - аллергический дерматит и ринит по линии материи, онкология, болезни щитовидной железы и органов пищеварения. До года ребенок ничем не болел. В 1 год- первое респираторное заболевание с высокой температурой (40). сухого приступообразного кашля до рвоты, свистящего дыхания. С тех пор ежемесячно в течение 5 лет по 2 недели повторялась подобная клиника, чаще ночью, но не всегда с повышением температуры. Очень много получал антибиотиков, на пенициллин в 4 года была сыпь Других проявлений АД не было. При переезде на другую квартиру в 5 лет приступы по ночам стали реже 1 -2 раза в 2 месяца, но спастический кашель при физнагрузке, на неспецифические раздражители, особенно холодный воздух, постоянно, Ребенок не активен, потребности в подвижных играх нет, к преходящим "свистам" привык и он и мама. Таким образом клиника астмы у мальчика с 1

года, т.е. 11 лет. Выявлена бытовая сенсibilизация к клещам *D. Ptropyss.* 2+; *D. Farine* 1+ ; к таракану 2+; Скарификационные пробы выявили сенсibilизацию к домашней пыли и собаке. Дома 5 лет живет собака. Выставлен диагноз: Бронхиальная астма, атопическая, тяжелая форма. Бытовая сенсibilизация. ГРБ индуцированная хроническим воспалением. Ребенок получал серевент 2 месяца + фликсотид по 500 мкг в сутки затем, по 250мкг- 2 месяца , без серевента , с переходом на тайлед до полной ремиссии. Показатели функции дыхания восстановились на 4-м месяце лечения. Получил 2 курса ликопида.

Таким образом, данные примеры иллюстрируют, что ориентирование врачей и родителей на выявление первых. повторяющихся клинических симптомов ГРБ с раннего возраста, особенно у детей с атопической конституцией, выявление факторов риска в семье с атопической предрасположенностью, еще до рождения ребенка, и провоцирующих ее обострение, раннее подключение превентивной антиастматической и направленной на развитие неиммунных механизмов терапии, является залогом раннего выявления БА у детей и профилактики развития тяжелых форм болезни.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОВЕДЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Данная работа явилась продолжением кандидатской диссертации автора (1984) по проблеме рецидивирующих обструктивных бронхитов(РОБ), являющейся актуальной в городе в 70-80г. и включала наблюдения с 1972 по 1997 г. Проводилась на базе специализированного аллергореспираторного отделения городской детской больницы № 2, г. Нижнего Тагила. С 1972 по 1997 г.г. нами наблюдались 20119 больных детей с респираторными заболеваниями в возрасте от 1 до 14 лет. За последние 15 лет были 5608 детей с БОЗ. Из них 1177 детей с диагнозом острый обструктивный бронхит(ООБ), 1253- рецидивирующий обструктивный бронхит (РОБ) и 3178 пациентов были с БА.

Отработанные методики диагностики и лечения РОБ, имеющего специфические локальные клинические особенности, эффективно используются до настоящего времени. Но за последние годы на фоне снижения распространенности заболеваний бронхов изменилось клиническое течение БОЗ. Так, в 80г. в 89% случаев РОБ преобладали ирритантные формы с короткими эпизодами бронхиальной обструкцией (БО) и стенотические ларинготрахеиты, которые мы расценивали как защитную реакцию дыхательных путей на массивные выбросы раздражающих газов в атмосферу города. Проявлений вирусной инфекции (клинически и лабораторно) при этом зачастую не отмечалось, хотя эпизоды БО у детей младшего возраста повторялись до нескольких раз в месяц. В легких выслушивалось обилие влажных мелких хрипов на фоне удлиненного выдоха. Применение солутана,

зуффилина, муколитиков и инъекции сернокислой магнезии обеспечивало за несколько дней регрессию симптомов в бронхах. При присоединении же вирусно-бактериальной инфекции бронхитические эпизоды протекали тяжело и принимали затяжной характер, особенно в межсезонья и периоды эпидемий ОРВИ, что требовало бронхосанаций. В год максимальной обращаемости в стационар с подобными эпизодами(1978) было проведено 217 бронхоскопий. При этом в 73% случаев отмечался катарально-гнойный эндобронхит. С 1974 по 1996 год нами было сделано 2289 процедур. При этом у 69 детей были выявлены различные пороки развития трахеи (чаще как случайная находка) и бронхов. В последние годы необходимость в них совершенно отпала по отсутствию показаний. Прекратились групповые поступления детей с острой бронхиальной обструкцией и стенозами гортани в медицинские учреждения города. Но ежегодно отмечается увеличение количества детей с длительным приступообразным кашлем и бронхоспастическим синдромом, особенно у детей с атопической конституцией.

С 1994 г мы отработывали внедрение рекомендаций по внедрению в практику здравоохранения рекомендации Международного консенсуса по диагностике и лечению астмы. В 1994 г. организован АРЦ на базе специализированного отделения с консультативным и диспансерным приемом. В АРЦ за эти годы осмотрено 6500 , в том числе 3036 первичных больных. Из них 53% было больных с БА, 7.6% - с РОБ и 23.5%- с АД. С 1995г функционирует Астма- школа, в которой прошли обучение 469 родителей детей с БА. По этой же программе обучены заведующие городскими поликлиническими отделениями и 2-х специализированных дошкольных учреждений. В 1996г была

разработана и утверждена антиастматическая программа для детей города (на основе русского варианта GINA, 1995г). Все это послужило повышению выявляемости БА.

Взяв за основу определение бронхиальной астмы у детей в Заключении Международной Педиатрической группы Консенсуса по Астме(1991), наличие симптомов клинически выраженной гиперреактивности бронхов (ГРБ) в виде повторяющегося бронхоспазма (кашель и/или свистящее дыхание) и обратимой бронхиальной обструкции, мы стали считать их главными критериями в диагностике БА (с1993г). Особое внимание уделяем тщательному выяснению клинического проявления первого в жизни ребенка эпизода БО и клинических проявлений ГРБ в анамнезе, малых эквивалентов БА (внезапно возникающий кратковременный спастический кашель или “свист” в груди) и выявлению наиболее вероятных индивидуальных индукторов и триггеров (по мнению родителей), при заполнении и обработке разработанных нами специальных клинико-анамнестических карт. Диагноз БА считаем более вероятным (согласно указанных документов, когда периодически возникающие симптомы имеют связь не только с определенным аллергеном, но и с физическими усилиями, раздражающими веществами, эмоциями вирусной инфекцией, пищей и другими неспецифическими факторами. Ночной или сезонный характер симптомов, наличие атопического анамнеза у ребенка и его родителей, результаты аллергообследования, эффективность антиастматических препаратов -подтверждали правильность диагноза.

При трактовке клинического диагноза мы учитывали этиологический фактор, реализующий развитие начальных симптомов болезни и пытались определиться (гипотетически) с индивидуальным

патогенетическим механизмом, в соответствии с последующими клиническими проявлениями и триггерами. Первоначально мы выделили 4 основных клинических варианта БА. Это облегчало нам построение индивидуального плана патогенетического лечения. При детальном анализе, проведенном у 388 больных БА детей, эти варианты распределились следующим образом:

1. **Атопическая астма (АА)**- преимущественно аллерген-индуцированная (иммунная), при установлении связи симптомов болезни с какой ни будь определенной группой АГ в анамнезе и наличия “фактора элиминации”, независимо от клиники на момент осмотра. С этой формой БА было 72.1% детей.

2. **Инфекционно -зависимая астма (ИА)**, или вирус индуцированная, когда типичные приступы БА преимущественно сопровождали каждую вирусную инфекцию, имеющую явную клиническую выраженность, склонность к персистирующему течению и частоту, Мы не могли найти связи с каким-то определенным АГ. Эта группа детей составила 2,7 % случаев.

3. **Сочетанная БА** - этот вариант астмы обозначали у детей с преобладающей клиникой по типу **ИА**, но отмечавших также симптомы, связанные с определенными аллергенами и другими причинными факторами. Таких больных оказалось 24,8% . При этом варианте часто симптомы кашля или свистящего дыхания развивались также по типу псевдоаллергических реакций на широкий спектр пищевых продуктов и разнообразные неспецифические факторы. Чаше эта форма БА наблюдалась у детей младшего возраста.

4 **“Первично-паторецпторная” БА (ПРА)**- мы взяли под наблюдение 3 детей (0.45%) в возрасте до 2 лет. с первых проявлений в

виде повторяющихся кратковременных эпизодов спастического кашля или свистящего дыхания, связанных только с различными неспецифическими стимулами, чаще физическим усилием, эмоциями, резкими запахами. В последующем у этих детей отмечались клинически оформленные приступы астмы на контакт с аллергенами.

Тяжесть течения БА классифицировали по четырем ступеням соответственно МК 1992 по астме (для младенцев и маленьких детей). БА расценена нами как легкая - у 73% детей (интермиттирующая - 24.7%, персистирующая - 48.2%), средней тяжести - у 15.2% и тяжелая - у 11.8% больных.

Осуществление ранней диагностики на уровне интермиттирующей астмы считаем перспективным в плане профилактики тяжелых форм и ограничения не оправданной терапии при ошибочных диагнозах у детей младшего возраста.

При рецидивирующей инфекции бронхов очень трудно клинически уловить грань между РОБ и БА, особенно вирус-зависимой ее формой. Главным критерием, которым мы руководствовались в своей практике, являлось отсутствие клинических признаков бронхоспазма при РОБ и возраст ребенка не старше 5 лет, а также эффективность антиастматической терапии. Наличие даже одного приступа астмы, соответствующего изложенным критериям, являлось основанием для диагностики ранней астмы у детей младшего.

У более старших детей с затяжным симптомами БОЗ, но без манифестных приступов мы использовали с 1994г. также алгоритм диагностики БА (Adapted from National Asthma Education Program Expert Panel Report. Publication № 91-3042 A, June 1991), адаптировав его и к детям младшего возраста, и схему алгоритма дифференциальной

диагностически для исключения альтернативных БОЗ, которую составили на основе литературных данных и собственных многолетних клинических наблюдений.

Нижний Тагил является крупным центром черной металлургии и одним из самых загрязненных городов России. Атмосфера жилых кварталов насыщена многокомпонентными выбросами (около 141 токсических соединений) в течение десятков лет, суммарно составляющих 700 тыс. т в год и более в прежние годы. В работе представлены длительные наблюдения (1972-1997) связи респираторной патологии с динамикой загрязнения воздуха раздражающими газами.

Специфика производства в значительной степени обусловила структуру бронхолегочных заболеваний. Рост общей респираторной заболеваемости детей, требующей госпитализации, начался с 1973 года в период интенсификации промышленности и соответствовал уровню загрязнения раздражающими газами.

Это сопровождалось ежегодным увеличением заболеваемости острым и рецидивирующим бронхитом с преобладанием обструктивных форм, имеющих тенденцию к затяжному течению с явлениями катарально-гнойного эндобронхита и ларинготрахеитом, протекающим со стенозом гортани и нарастанием их тяжести по обращаемости в поликлиники города и стационар. Эти заболевания явились наиболее информативными и оперативными индикаторами прямого влияния токсических веществ на органы дыхания. Установлена прямая корреляционная связь их с суммой кратности отношений среднесуточных концентраций загрязнителей к соответствующим ПДК_{сс}, достигающих при максимальных значениях до 7-10 крат, равная $r=±0.67±0.2$ (1979). В период пуска нового коксохимического

производства (1987-1989гг.) и при спаде производства мы вновь подтвердили наличие этой связи и выявили ее закономерности.

Более подвержены этим влияниям были дети в возрастной группе от 1 до 3 лет, среди которых заболеваемость бронхитами доходила до 400 на 1000 детей (1987), а коэффициент корреляции БОС с суммой максимально разовых концентраций этих газов составил $r=\pm 0.92\pm 0.2$. Заболеваемость бронхитом среди школьников была в 14 раз меньше, что может быть следствием адаптации к подобным воздействиям детей этого возраста.

После снижения суммы отношений среднесуточных концентраций раздражающих газов к их ПДК до 4-5 в атмосфере города с середины 90 годов отмечается снижение заболеваемости бронхитами в 2 раза и наличия тяжелых форм его. Это подтверждает положение о том, что заболеваемость бронхитами у детей напрямую связана с уровнем загрязнения раздражающими аэрополлютантами.

Между тем, за время наших наблюдений снижение частоты острого БОС было незначительным - с 25 до 22 на 1000 .

С началом деятельности аллерго-респираторного центра (АРЦ), астма-школы и реализации местной антиастматической программы отмечается улучшение выявляемости БА в городе, которая преимущественно диагностируется в специализированном отделении и на консультативном приеме АРЦ, куда направляются или обращаются сами преимущественно дети с длительно сохраняющимися или часто повторяющимися симптомами (кашель, хриплое дыхание), безуспешно лечившиеся на участках или в других стационарах, либо с выраженным приступом удушья.

Ежегодно отмечается рост первичной заболеваемости БА у детей,

составив в 1991г -0.5 и в 1997г. -2.2 на 1000 детей (Рис.6). Зарегистрированная распространенность БА в 1998г была- 1.14 %, с увеличением ее во всех возрастных группах с 1995г., составив в возрасте до 3 лет-0.46%, с 3 до 6 лет-1.06%, с 7 до 14 -1.31%. При этом в структуре болезней бронхов половину составляют БО формы, начиная с первого года жизни, при общей тенденции снижения острой бронхолегочной заболеваемости. Распространенность же РОБ преобладает в возрастной группе от 3 до 6 лет, что согласуется с данными других авторов [44].

По результатам проведенного анкетирования (1996-1997) распространенность БОС превышала в 20 раз данные официальной статистики, составив 39% (из 39939 участников). Частота БОС у дошкольников превышала таковую у школьников -45.3% и 37.1% . Встречаемость симптомов, отмечаемых в предшествующие опросу 12-24 мес. составила 28%. Повторные приступы затрудненного, хриплого или свистящего дыхания и удушья отмечалась у 15% дошкольников и 14.8% школьников (в 1989 г положительно ответили на этот вопрос 6.8% детей, т.е. в 2.2 раза меньше), ночные симптомы- 19.8% и 16.2% соответственно. На явную связь кашля и хриплого дыхания с аллергенами чаще указывали первые-14% против 11.5%, а с различными неспецифическими факторами -физнагрузка, эмоции, холод, запахи и пр. наоборот- 12.8%- и 17%. Последние цифры могут быть расценены как показатель распространенности ГРБ (клинически выраженной) у детей города.

При этом у 15% детей, отметивших наличие симптомов БО, имелся установленный ранее диагноз БА, а у 28% - РОБ, что соответствовало расчетной распространенности на 1996 г. астмы - 6.3% (в 7.8 раз

больше, чем учтено по официальным данным) и 10.7%.-РОБ. Среди дошкольников РОБ был диагностирован у 20.2 % детей .Вероятно эти диагнозы устанавливались в отделении и родители знали их, но они не были учтены в поликлиниках. У 57% детей с БОС не имелось уточненного диагноза.

На основании анализа результатов ответов родителей и выборочного обследования можно предположить, что истинная распространенность БА в Н.Тагиле составляет не менее 13%, что несколько выше показателей других регионов страны, выявляемых при эпидемиологических исследованиях, широко проводимых по программе ISAAC за последние 2 года (9-12%).

У 27% дошкольников и у 17.3% школьников из числа этих детей БОС сочетался с различными формами аллергодерматоза (АД).

Распространенность АД по результатам данного опроса составила 34.5%. Это превышает официальные статистические данные в 21 раз, хотя в одной из поликлиник в возрасте первого года зарегистрировано 240 на 1000 детей с АД.

В динамике отмечается значительный рост распространенности проявлений кожной аллергии в сравнении с данными анкетирования 1989г., с участием 15154 детей. Тогда симптомы АД отмечали 13.7% детей, что в 2.5 раза меньше, чем в 1996-1997гг. Это свидетельствует о нарастающей сенсibilизации детского населения города. Частота кожных проявлений аллергии, так же как и респираторных, была выше среди дошкольников, составив 47% против 30.6% у школьников.

При анализе данных о наследственной предрасположенности анкетированных в семьях, БОЗ у родителей выявлены у 35% детей, имевших БОС и еще у 18.6% родителей отмечены различные

проявления АД. В то время как родители детей, свободных от этих симптомов, страдали БОЗ и АД значительно реже - в 9.2% случаев и у 8.2% соответственно. Как видно, предрасположенность к БОЗ оказалась более значима, чем атопическая наследственность при формировании симптомов астмы.

Результаты специального эколого-эпидемиологического исследования

При проведении анализа результатов проспективного исследования по изучению воздействия ежедневных изменений уровней загрязнения атмосферного воздуха в Нижнем Тагиле на респираторную систему детей регистрируемые симптомы были сгруппированы на 2 категории: симптомы со стороны верхних дыхательных путей (СВДП) - острый насморк, заложенность носа, охриплость голоса, боль в горле, приступообразный кашель, и нижних, глубоких (СГДП)- хриплое, свистящее дыхание, приступ удушья.

Данное исследование позволило установить неблагоприятное влияние даже относительно небольших суточных пиков загрязнения PM_{10} , $PM_{2.5}$, NO_2 , SO_2 (как правило, не превышающих установленные ПДКсс в изучаемой зоне) на развитие острых реакций со стороны верхних ДП и глубоких ДП у детей младшего и среднего школьного возраста. Найденные статистически значимые связи между подъемами концентраций контролируемых загрязнителей и учащением симптомов, особенно со стороны ГДП, были охарактеризованы следующим образом:

Доказана связь развития симптомов глубоких ДП и уровней ежедневных колебаний у детей в опытной группе с БОС (+): подъем концентрации (К) PM_{10} на каждые 9мкг/м^3 связан с 12% увеличением

симптомов на следующий день, при подъеме $K\text{ NO}_2$ на 3.5 ppb -9% прироста симптомов в этот же день и 29% учащения их отмечено при средней $K\text{ SO}_2$ 4 ppb за 5 предыдущих дней. В контрольной группе (без БОС) этой связи с раздражающими газами не выявлено. В то же время 33% респираторных симптомов в этой группе детей имело связь с указанным подъемом $K\text{ PM}_{10}$ на каждые 9 мкг/м^3 . Значения прироста частоты СНДП и СГДП на прирост концентрации различных газов могут быть использованы для прогнозирования соответствующих реакций со стороны дыхательных путей.

Многофакторный регрессивный анализ в среднегрупповом плане не выявил ожидаемой зависимости максимальной скорости выдоха (МСВ) от загрязненности атмосферы изучаемыми газами, ранее найденной рядом американских авторов.

При анализе мониторинга пикфлоуметрии утром и вечером в течение 60 дней, установлено наличие ГРБ (путем расчета недельных индивидуальных колебаний МСВ по стандартной формуле) у 83% участников исследования (у 69 детей), причем у 21 ребенка она сочеталась с наличием симптомов в ходе исследования, а у 48- при отсутствии их в ходе наблюдения. Из 26 детей, никогда не имевших в анамнезе бронхитов и БОС, во время исследования у 22 определялись недельные колебания МСВ в пределах 15-20 и более %, что с определенными поправками может соответствовать распространенности ГРБ в пределах 60% (за вычетом 15% колебаний) среди здоровых детей этого жилого района. Но выборка очень мала для окончательных выводов и метод все же ориентировочный, хотя дети предварительно обучались процедуре пикфлоуметрии, были проведены контрольные замеры у каждого ребенка и в процессе исследования периодически

проверялась техника исполнения.

По завершении исследования по результатам анализа колебаний индивидуальных МСВ, мониторинга симптомов, отмеченных в дневниках и результатов дополнительного анкетирования по специальным “ многофакторным” анкетам, была диагностирована БА у 27 участников (отметивших БОС при анкетировании), и у 8 - “ возможно астма”, у 3 детей из 13 больных с легкой БА, пересмотрена тяжесть болезни. Распространенность ГРБ при астме по данным 60- дневного мониторинга пиуфлоуметрии выявлена у 87%. больных.

Известным фактором риска развития ГРБ и БА у предрасположенных детей считаются внутрижилищные загрязнения воздуха химическим веществами. Параллельно описанному выше, в рамках того же Проекта по Управлению окружающей средой, было проведено исследование по оценке загрязнения атмосферного воздуха альдегидами, двуокисью азота, летучими органическими соединениями (ЛОС) с использованием пассивных пробоотборников. Последние находились в зоне дыхания ребенка (на верхней одежде на улице, дома а во время сна -рядом с ним) в течение 48 часов. Измерения персональных экспозиций у детей проводилось в трех районах города. Учитывая режим дня детей, 93% времени они проводили внутри помещения из них 70% -дома, результаты этого исследования в большей степени отражали состояние воздуха внутри помещения, которое оказалось хуже внешнего. Так, содержание формальдегида, при измерении персональных экспозиций, было от 4.5 до 18 и выше, чем средняя концентрация этого загрязнителя в данном районе в атмосферном воздухе, бензола в 2.9 раз, толуола от 1.6 до 81.9 (в квартире, где был проведен евроремонт), двуокиси азота в 1,6- 2,55 раз.

Хлороформ в атмосфере воздуха не определялся, в то время как на персональных пробоотборниках концентрации его были от 0.55 до 11 мкг/м³. Значимость этого фактора риска еще более повышается в комплексе с табачным дымом и бытовыми аллергенами, понижая порог чувствительности к ним и усиливая их аллергенность-образование “супераллергена”, на что указывают многие публикации в отечественной и зарубежной литературе. Полученная информация весьма существенна, т.к. относится к управляемым факторам.

Рост первичной заболеваемости БА может рассматриваться с одной стороны, как результат “расширения” подхода в диагностике астмы и целенаправленной деятельности по ее выявлению. Но высокий уровень распространенности атопии, наблюдаемый нами в динамике по годам, и стабильность распространенности БОЗ, с нарастающей гиперреактивностью ДП при значительном снижении БЛЗ, позволяют считать его истинным в данном регионе. Мы предположили наличие обусловленности этого факта хроническим воздействием многокомпонентных токсических химических веществ на основные регулирующие и защитные системы организма детей, родившихся и выросших до фертильного возраста в этих условиях.

Специалистами городского государственного центра санэпиднадзора совместно с Агентством по охране окружающей среды США в 1997г. на основе методики риска проведено ранжирование аэрополлютантов по степени влияния их на здоровье населения. Приоритетный список наиболее опасных загрязнителей включил 13 веществ, из них 5 являются явными канцерогенами: хром, бензол, формальдегид, бензапирен, свинец и фенол, являющийся промотором, усиливающим их эффект, 7- неканцерогены: марганец, сернистый

ангидрид, ванадия пятиокись, железа оксид, сероводород, азота диоксид, пыль. Почти все перечисленные вещества обладают в той или иной степени пульмо-, цито- гено- эмбриотоксическими и тератогенными эффектами, а 8 из них способствуют развитию аллергодерматозов, действуя непосредственно на кожу.

О степени экологической напряженности в городе и результатах длительного взаимодействия с окружающей средой настоящих и предшествующих поколений свидетельствует динамика основных медико-генетических показателей. Так, с 1980 г., зарегистрировано увеличение в 3 раза врожденных пороков развития у новорожденных, составляя 13.4 на 1000 новорожденных в 1992 г. и 31 в 1996г. Имеется рост спонтанных выкидышей в 2.8 раз с 1988г (11% от беременностей в 1998г.). Нарастает число рождения детей с внутриматочной гипоксией и асфиксией в 1.6 раза, с синдромом дыхательных расстройств в 3 раза с 1993г., составляя 95 и 65 соответственно на 1000 родившихся. Количество физиологических родов в 1998г. было 5%.

В настоящее время показатели репродуктивной функции женщин, с наличием геномных и хромосомных повреждений, и здоровья новорожденных детей значительно ниже среднегородских в жилом районе (Технический поселок), подвергавшемся более других территорий длительным и массивным многокомпонентным индустриальным загрязнениям в течение десятков лет,. Так, по среднемноголетнему уровню на 1000 детей (1998) врожденные пороки составили:- 69.9/38.5 (под чертой -среднегородские показатели), показатель мертворожденности-11.2/7.9; перинатальная смертность-19.5/ 16.5; процент рождения недоношенных-8.4/ 6.3; болезни перинатального периода -71/ 43.7. Именно в этом районе

зарегистрирована наибольшая распространенность АД у детей первого года жизни (240 на 1000), также как в 70-80 годы отмечалась самая повышенная заболеваемость острыми БОЗ и стенотическими ЛТ, при ранжировании ее по районам города.

В настоящее время доказана полигенная и мультифакториальная природа астмы. Увеличение количества семей с повышенной чувствительностью к специфическим и неспецифическим факторам, составляющих группу риска по развитию атопии и БА, может быть также связано с “генетическим грузом” соответствующих генов в поколениях в местных условиях, что требует специальных исследований.

Анализ истории болезней и проведенного комплексного тщательного коинико-лабораторного и инструментального исследования, проведенный у 388 больных с астмой, позволил выявить причины гиподиагностики БА у детей и факторы риска ее развития и обострений.

При анализе наследственности у 388 больных с БА выявлено наличие алергоиммунопатологических заболеваний среди родственников в 84.5% случаев (из них аллергических - у 77% , аутоиммунных у 15% , онкологических - у 33% семей). При этом отмечается рост указанной патологии и сочетание ее в 3 поколениях, более представленное по линии матерей. Аллергические симптомы были выявлены у 91% детей, у 48% их матерей и у 27% бабушек.

Заболевания органов дыхания в семьях имелись у 62% детей, причем значительная часть из них были нашими пациентами, а ЛОР патология - у 64%. Наряду с этим отмечался высокий уровень болезней органов пищеварения в семьях- у 71.4% детей, ССС-у 82%, что

часто сочеталось с наличием гестозов у 64.1 % матерей, с высоким уровнем антигенной нагрузки во время беременности - у 69%, контактами с вредными веществами у 55.6%, угрозой выкидыша у 28%, патологией родов у 45% матерей. Курящие родители оказались у 51% детей. (1/2 матери). Искусственное и раннее смешанное вскармливание получали 60% детей.

Кожные проявления атопии имелись у 91% детей в анамнезе и периодически повторялись в 41% случаев за время наблюдения. У 63% больных они отмечались с первого года жизни. У детей рано выявлялись выраженные изменения со стороны пищеварительной системы в виде дисбактериоза - у 80 % больных и паразитарного инфицирования, у 46%- наличия реактивных изменений со стороны поджелудочной железы на УЗИ, а у 47% обследованных отмечена патология гепатобилиарной системы, наличие симптомов эндогенной интоксикации, разной степени выраженности, характерно для всех больных.

Обнаруженные изменения со стороны жирового обмена, выявленного нами в виде повышения холестерина у 42% детей, снижение β -липопротеинов у 65% с БА, косвенно указывающих на нарушение структуры и функции цитомембран, расценивались нами как нарушения биохимических процессов печени, испытывающей усиленную нагрузку при антропогенных загрязнениях.

Сочетание наблюдаемой нами патологии с дисфункцией в системе пищеварения, не могло не способствовать накоплению в организме ребенка иммунногенных продуктов в виде крупных белковых молекул, ЦИКов (у 46% выявлены), с развитием сенсibilизации.

Клинически почти у всех детей определялась дисфункция ВНС.

Лабильность тонуса мозговых сосудов на РЕГ была выявлена у 84% детей. На КИГ найдена исходная ваготония с гиперсимпатикотонической реактивностью в 75% обследованных больных, что несомненно является одним из важных факторов риска, предрасполагающих к развитию ГРБ.

По данным анамнеза отмечены клинические симптомы ГРБ (кашель приступообразный и /или свистящее дыхание на различные неспецифические факторы) у 217 больных т.е у 56% наблюдаемых детей, частота которых нарастала с тяжестью БА.

При пробе с физнагрузкой постнагрузочное снижение ОФВ₁ выявлялось у 48% больных с базальным уровнем(БУ) ≥ 81 и у 71.4% с БУ- 66-78. Постнагрузочная бронходилатация в первом случае отмечена у 52% обследованных (79 детей) и у 28% - во втором.

При ретроспективном анализе, проведенном на основании собранной информации по разработанным нами картам, мы пытались установить начало первых симптомов респираторной аллергии и эволюцию их и диагнозов.

Только 23.7% детей имели диагноз БА при поступлении, а 296 детям (76.3%) он был выставлен впервые. Из них у 3.1% был ранее диагностирован астматический бронхит (АБ), у 21.9% -РОБ, 12.9% - "частые ОРВИ с астматическим компонентом", 25.5% детей при наличии рецидивирующего БОС в анамнезе, никогда не имели ни одного из этих диагнозов, у 2.6% были только ночные симптомы, а 10.3% детей обратились к нам с частыми и затяжными ринитами и кашлем.

Мы выявили 306 детей (79%), у которых проявления первых жалоб были сразу в виде симптомов респираторной аллергии(СРА) -

приступообразного кашля и/ или хриплого дыхания с тенденцией к рецидивам, независимо от наличия клинических признаков ОРВИ. У 21% детей (82) эти симптомы появились после перенесенных частых вирусных или других интеркуррентных заболеваний.

У 50% больных первые СРА отмечались уже с первых 3 лет жизни, а БА диагностирована была только у 14.2% детей в этом возрасте. При дебюте симптомов БА после 7 лет у 24.3% детей, астма была диагностирована впервые в этом возрасте у 60.8% детей, что отражало уровень гиподиагностики. Легче диагностировалась БА в возрасте 4-6 лет, при более отчетливой клинике болезни.

Распределив больных с БА по тяжести течения и преобладающему этиологическому фактору, а также в зависимости от возраста появления первых СРА, нами зарегистрированы некоторые закономерности. Так, чем раньше возникали симптомы болезни и позже был выставлен диагноз, тем тяжелее было течение БА. У 17 детей из 43 наблюдаемыми нами с тяжелой формой заболевания, выявлено запаздывание с диагнозом от 5 до 10 лет. Между тем, из 40 детей, поступивших с дебютом симптомов БА старше 7 лет, не оказалось тяжелой астмы 4 степени. Зависимость развития сочетанного клинического варианта астмы была в 5 раз больше у детей с началом первых СРА в младенческом и раннем возрасте.

Главными провоцирующими факторами возникновения первых БОС оказались аллергены - у 43% больных, ОРВИ-у 35%, различные неспецифические факторы- у 22% детей, При этом роль вирусной инфекции, как индуктора и триггера, убывала с возрастом возникновения первых БОС, составляя -58,51, 26, 20 процентов в возрастных группах до 1г, 1-3 лет. 4-6, 7-14 лет, в то время как

нарастала причинная значимость аллергенов, составляя -18, 30, 37 и 60 процентов соответственно, что свидетельствовало о нарастающей сенсibilизации ДП.

В последующем отмечались сочетания различных триггеров у одного и того же больного, провоцирующих обострение болезни, и роль аллергенов увеличивалась до 84%. При аллерготестировании преобладала бытовая и эпидермальная сенсibilизация. Но данное обследование с определением уровня концентраций специфических ИГЕ проведено у 41% детей. В группе же обследованных методом скарификационных проб, которое проведено у 183 наблюдаемых детей, эпидермальная сенсibilизация подтверждена у 92% , бытовая-у 85%, а пыльцевая -у 82% детей с БА.

При иммунологическом обследовании наблюдаемых детей почти во всех случаях имелись отклонения в функционировании иммунной системы.

Так, в фагоцитарном звене иммунитета нередко выявлялось “напряжение” с тенденцией к максимальному использованию резервных возможностей защитных клеток у одних больных и снижению резервных способностей функциональной активности у других (повышение процента фагоцитоза- в 41% случаев, с колебаниями в зависимости от возраста и тяжести БА от 15 до 87% , более выраженное у дошкольников, со снижением стимулированного НСТ у 93%, с повышением спонтанного НСТ у 78%, снижением ИЗФ, снижением и повышением ФЧ по 39% а КАФ - по 45%).

Дисбаланс в системе гуморального звена иммунитета выявлен у 92% больных: снижение ИГА у 45%, ИГГ- у 52% , повышение ИГА -у 47%, ИГГ -у 36, ИГМ- у 84%.

Снижение относительного числа лимфоцитов зарегистрировано у 84% детей, более выраженное при тяжелой форме БА. Нарушения в соотношении CD_4 / CD_8 в сторону преобладания хелперной активности (1.8-2.06) сопровождалось высоким уровнем общих и специфических ИГЕ в крови в 83% случаев, при этом у 25% больных выявлена гипериммуноглобулинемия от 1000 до 4000 МЕ/мл, коррелирующая с гиперэозинофилией и высоким уровнем антигенспецифических антител от 3 до 5 (+).

Рецидивирующие вирусные инфекции с последующим бактериальным поражением носоглотки и бронхов чаще отмечались у детей в возрасте от 1 до 3 лет, у 40 и 42%, больных, что соответствовало их измененному иммунному статусу и отягощению течения БА (симптомы ее учащались на фоне и после ОРВИ, с повышением чувствительности к минимальным дозам аллергенов и большому количеству неспецифических факторов).

У 64 больных с БА проведено исследование HLA-антигенов. Чаще встречались A2-у 35.9% обследованных, несколько реже B15, A1, B7.

Частота этих же антигенов была выше в случаях легкого течения БА, и чаще выявлялись антигены B40, B12, B8, B17, CW2 и A29. При тяжелой БА чаще встречались антигены A2-38%, A1 и A3-по 33%, а также A10, B7, B15, B35. Наши результаты могут представлять интерес при специальных иммуно-генетических исследованиях в сравнительном плане, т.к. наблюдается схожесть этих результатов с таковыми некоторых литературных данных.

Имеется предположение, что действие раздражающих факторов реализуется через дегрануляцию тучных клеток (ТК). У детей с атопией отмечена повышенная способность ТК и базофилов освобождать

медиаторы как спонтанно, так и на различные неиммунологические стимулы. Аналогично ведут себя и ТК из бронхоальвеолярного смыва у больных БА [199] Этот эффект связывается с повышенной активностью в клетках фосфодиэстеразы (ФД) цАМФ со снижением концентрации последнего. Угнетение ФД в этих клетках приводило к повышению уровня цАМФ и нормализации уровня гистамина. Реакция без участия иммунологического компонента (псевдоаллергическая) на неспецифические биологические, химические и физические стимулы может быть не только в виде кожных проявлений, но и БА или отягощать ее течение (157, 277, 146, 117, 118, 95, 93, 82, 113.).

Весь выявленный и описанный нами комплекс факторов, способствовал формированию гиперреактивного статуса у родившихся детей, особенно отягощенных аллергической наследственностью, являющегося основой БА. При этом у них наблюдалось усиление сенсibilизации к очень широкому спектру аллергенов, пищевых продуктов, медикаментов, вакцин, сывороток, с развитием и псевдоаллергических реакций, которые в ответ на контакт с одним и тем же триггером проявлялись не всегда и зависели от дозы и частоты воздействия. При выезде из города у многих детей реакции на те же продукты и неспецифические факторы прекращались. Все это создавало условия для формирования ГРБ, патогенез формирования которой очень сложен и постоянно наполняется новыми данными. Однако клиническая выраженность ГРБ вполне определена - внезапное появление спастического кашля и/или свиста в груди. Именно на выявление этих симптомов мы направляли раннюю диагностику БА у младенцев с последующей профилактикой развития тяжелых форм ее.

Все вышесказанное определило особенности течения БА у детей,

проживающих в условиях хронического экологического неблагополучия.

На основании анализа анамнестических, клиническо-иммунологических, инструментальных данных и наблюдения за динамикой клинического течения БА у 388 больных, мы выделили по этиологическому фактору и гипотетическому механизму развития три клинических варианта БА у детей в условиях данной территории. “Чисто” аллерген-зависимые варианты БА (имунные)-имелись у 30% детей, которые чаще были связаны с определенным аллергеном; неимунные (включая и вирус-индуцированные)- при наличии типичной клиники БА без установления причинного аллергена- у 2.3% и остальные 67.7% случаев астмы расценивались нами как сочетанные клинические варианты (иммунные и неиммунные), провоцируемые аллергенами, неспецифическими факторами, различной инфекцией связанной с иммунной недостаточностью.

Это условное деление способствовало оптимизации индивидуального лечения, направленного не только на снятие симптомов БА соответствующими препаратами, но и причинно-значимого патогенного фактора на основе современных представлений о механизмах развития имеющихся симптомов.

Индивидуальная программа составлялась с учетом преобладающего патогенетического звена БОС у каждого больного в острый период: 1) ГРБ - неспецифическая (первичная) и индуцированная аллергическим воспалением, 2) обструкция дыхательных путей (отек слизистой, гиперсекреция и нарушение реологии слизи), 3) аллергическое воспаление (острое или персистирующее), 4) инфекция ДП -верхних и нижних (вторичная

иммунологическая недостаточность), с коррекцией выявленных у 75% больных полиорганных и функциональных нарушений.

Лечебная тактика обострения БОС строилась согласно алгоритма начального антиастматического лечения соответственно рекомендациям МК (1992) и Gina (1995) и далее с учетом ступеней тяжести с переводом на нижестоящую ступень до прекращения симптомов. Имея в наличии все необходимые современные антиастматические препараты (ААП) и приборы доставки мы апробировали эффективность их различных форм.

Комплексная терапия предусматривала борьбу с аллергенами и обучение родителей на фоне обязательной детоксикации организма ребенка, раннее подключение энтеросорбентов, антиоксидантов, гепатопротекторов, препаратов, нормализующих деятельность нарушенных систем (пищеварительной, нервной, иммунной), с использованием различных нетрадиционных методов лечения. Контролем считали наблюдаемых нами детей с БА, на основе терапии и клиники догоспитальной и после лечения и обучения в специализированном отделении в динамике (от 2 до 5 лет).

При “чисто” **аллергензависимом варианте**- преимущественно использовались антигистаминовые препараты, кромоны, тайлед, ГКС, СИТ (эффективно пролечены 43 пациента); при **псевдоаллергическом компоненте** БА и АД: раннее назначение антимедиаторных (не менее 3 месяцев) и холинолитических средств (атровент, беродуал, метацин, солутан), теофиллинов (подавление активности ФД) на фоне нормализации деятельности центральной и вегетативной нервной системы , уменьшения поступления гистамина и его либераторов с пищей; при **вирус-ассоциированной зависимости** астмы-

своевременное назначение противовирусных и иммуномодулирующих препаратов. Высокоэффективными оказались рибомунил, бронхомунал, ликолипид (с контрольным лечением, иммунологическим обследованием и клиническим анализом в группах по 53, 126 и 14 пациентов соответственно препарату) при сопутствующей бактериальной носоглоточной и бронхитической инфекции (42% больных) с предварительной санацией биопароксом и антибиотиками макролидного ряда.

Контролируемые курсы лечения проводили также эссенциальными микронутриентами спирулиной и витасилом в группах по 24 и 132 больным с БА и АД, эффективность которых в экопатогенных зонах была очевидна в виде уменьшения симптомов интоксикации, снижения эозинофилии и гипер- Ig E.

С острым приступом удушья поступили в отделение 255 детей (65.7%). У 107 из них (42%) приступ был купирован в первые часы при полном отказе от в/в использования эуфиллина, у 28% (76 чел.) в первые 3 дня, у 8 % короткие приступы повторялись в течение всей госпитализации на разнообразные неспецифические факторы. У 52 больных длительно сохранялся кашель периодически выслушивались непостоянные хрипы в легких и ригидность при вдохе. Ночные симптомы сохранялись у 15 пациентов.

Раннее использование антиастматических препаратов экстренного и превентивного действия при первых симптомах у младших детей с учетом патогенетической направленности БА, смягчало течение болезни или приводило к длительной ремиссии.

Из 43 наблюдаемых нами детей с тяжелой формой астмы (11%),, плохоуправляемая оказалась лишь у 3.6%. У всех у них она началась в

раннем детстве и давность ее была от 10 до 14 лет, что было вероятно связано с индивидуальными эндогенными причинами, т.к. дети эти были обеспечены препаратами и ответственно относились к лечению. У остальных 96.4% больных отмечалась длительная ремиссия или смягчение течения БА. Однако при отсутствии ААП, что наблюдается в последние годы, процент тяжелых больных с БА будет значительно увеличиваться.

Таким образом, предложенный комплекс методик (использование разработанных нами анкет для оценки симптомов болезни, течения ее и факторов риска, приводящих к развитию астмы и ее обострений, дифференциально-диагностической схемы рецидивирующих БОЗ у детей и алгоритма БА с нашими дополнениями, дневниковой формы мониторинга симптомов и пикфлоуметрии у более старших детей, анкетирование детского населения, ориентирование врачей и родителей на выявление повторяющихся клинических симптомов ГРБ у детей младшего возраста с атопической конституцией, путем обучения в астма-школе и использование средств массовой информации) позволяет осуществлять раннюю диагностику, своевременное лечение и профилактику развития тяжелых форм этого сложного и опасного заболевания у детей, проживающих в условиях хронической техногенной нагрузки.

За последние 3 года в стационаре аллерго-респираторного центра нами наблюдались 810 больных с БА в возрасте с 1 до 3 лет-14 %, с 4 до 6 -19.6 % и с 7 до 14 лет-66%. За этот период наблюдения чаще выявлялась легкая форма БА у детей всех возрастов (рис. 10). В то же время этиологическая структура БА осталась без изменений, что свидетельствует об адекватности и повторяемости нашего

диагностического подхода. Процент больных, требующих длительного применения базисных антиастматических препаратов уменьшился с 27.6% до 17.8% (3 и 4 степень тяжести), а препаратов превентивного действия- с 50.2 % до 34.5%. При этом следует отметить увеличение количества детей с клинически выраженной гиперреактивностью бронхов на неспецифические факторы. Так, при легкой интермитирующей астме прирост был с 38,5% до 70.8 % и с 49.2% до 57.8% при легкой персистирующей БА. При 3 -4 степени тяжести ГРБ оставалась в тех же пределах (74% - 92%). С одной стороны, это отражало раннюю диагностику болезни, с другой, свидетельствовало об увеличении гиперчувствительности бронхов на специфические и неспецифические факторы у детей данной территории, индуцированной не только персистирующим воспалением.

ВЫВОДЫ

1. Снижение уровня загрязнения раздражающими газами, начавшееся с 1990 года, (К суммарная снизилась с 12 до 4 крат,) сопровождалось снижением заболеваемости о. бронхитом и ларинготрахеитом с 80 до -40 и с 70 до 35 соответственно на 1000 детей.

2. Наиболее чувствительными к действию аэрополлютантов стабильно являются дети в возрасте 1-2 лет. Заболеваемость бронхитом среди них, составляла 420 на 1000 при наиболее высоких уровнях концентраций раздражающих газов(1987г), превышая таковую у школьников в 14 раз. При этом была отмечена статистически значимая положительная корреляционная связь между частотой БОС и концентрациями загрязнителей ($r=0.92$).

3. Снижение частоты и тяжести бронхитов у детей раннего возраста в 4 раза (106 на 1000- в 1997) сопровождалось нарастанием обструктивных форм их.

Распространенность болезней бронхов у школьников не зависела от уровня загрязнения, составляя все годы наблюдения 20-30 на 1000.

4. Снижение частоты острого БОС у детей по официальным данным за период наблюдения было незначительным- 2.5-2.2%, тем не менее при анкетировании детей города, проведенного в 1997г., БОС в анамнезе выявлен у 45% дошкольников и 37% школьников.

5. На фоне снижения заболеваемости бронхитами и ларинготрахеитами чаще диагностировалась БА, составив по обращаемости в 1998г 11.4 на 1000 (из них: у детей до 3 лет- 4.6, с 4 до 6 лет- 10.6 и с 7 до 14 лет-13).

По данным анкетирования и выборочного обследования астмой страдает не менее 13% детей Нижнего Тагила.

6. Установленная зависимость ухудшения показателей репродуктивной функции женщин от уровня и длительности техногенного загрязнения в районе проживания, свидетельствовала о накоплении генетических

- повреждений в поколениях. Это может затрагивать и гены, ответственные за развитие атопии, гиперреактивности бронхов и астмы.
7. Рост БА связан как с целенаправленным улучшением диагностики, так и с хроническими эффектами комплекса аэрополлютантов и многокомпонентных химических токсикантов с накоплением многообразных заболеваний в семьях, прослеженных в 3 поколениях, и способствующих формированию особой группы детей с повышенной чувствительностью к специфическим и неспецифическим факторам с раннего возраста, наличием функциональных нарушений центральных регуляторных систем- иммунной (у 92%) и нервной (у 79%) и полиорганной патологии (у 75%).
 8. Проявлению наследственной предрасположенности к атопии, выявленной у 77% детей, и гиперреактивности бронхов способствовали высокая частота таких факторов риска как: высокий уровень антигенной нагрузки при беременности (у 69%) и экзогенной (у 84%-вредное производство, проживание в санитарно-защитной зоне, курение, бытовые аэрополлютанты), отягощенный перинатальный анамнез (у 80%), стрессы, снижение социально-экономического уровня.
 9. Выявлен рост распространенности атопического дерматита у детей в динамике, составившей по данным анкетирования 1997г 35%, что больше в 2.7 раза, чем при опросе в 1989г. и в 20 раз- официально зарегистрированной по городу. В наиболее “ грязном” районе города официальная распространенность АД у детей до 1 года составляла 240 на 1000.
 10. Продольное эпидемиологическое исследование “панельного” типа, проведенное на группе школьников младших классов в период низкого (как правило, не превышающего уровни ПДК) загрязнения атмосферного воздуха в зоне их проживания и обучения, показало, что даже в этих условиях кратковременные подъёмы концентраций взвешенных частиц, диоксида азота и сернистого газа сопровождались повышением частоты

- регистрируемых симптомов раздражения верхних и особенно глубоких дыхательных путей, причём дети с фоновым БОС реагировали на эти подъёмы в наибольшей степени.
11. Симптомы клинически выраженной ГРБ наблюдались у 50% больных астмой с раннего возраста (до 3-лет), которая в 91% случаев сочеталась с проявлениями атопии и в 43% -с рецидивирующей респираторной инфекцией. Гиподиагностика астмы имела место в 76% случаев. Мониторинг симптомов раздражения ДП и пикфлоуметрии выявил высокий уровень распространенности ГРБ: у 87% детей с БОС и позволил впервые диагностировать “мягкие” формы астмы у 41% участников продольного эпидемиологического исследования.
 12. Дебют БА был обусловлен в 42% случаев контактом с аллергенами, в 35% -спровоцирован ОРВИ и в 22% случаях- различными неспецифическими факторами. В последующем нарастала поливалентная сенсibilизация (у 83%). При этом отмечался высокий уровень сенсibilизации детей: концентрации специфических IgE от 4+ до 5+ выявлены у 36% в обследованной группе с эпидермальными аллергенами, у 22%- с бытовыми и у 3%-с грибковыми; общих ИГЕ -от 1000 до4000 ед/мл -у 25%.
 13. Эффективность антиастматического лечения (согласно консенсуса) и профилактика обострений повышались при раннем выявлении минимальных симптомов БА (пароксизмы кашля и/или “свистящее” дыхание на физнагрузку и ночью) с включением в комплекс терапии средств, подавляющих развитие неиммунных механизмов и иммунномодуляторов. У 67.7% больных с атопической формой БА выявлен сочетанный клинический вариант ее (иммунный и неиммунный), “чисто” аллергениндуцированные формы БА отмечены нами в 30% случаев, а неиммунные у 2.3%
 14. Опыт деятельности детского аллерго-респираторного центра Н.Тагила (1994-1998) показал эффективность этой организационной модели в борьбе с астмой у детей при внедрении в практическое здравоохранение

рекомендаций МК (1992) и Национальной программы (1996). Улучшилась диагностика легких форм БА у детей (82%), начиная с раннего возраста. У 96 % больных отмечена положительная динамика течения БА и лишь у 4 % оказалась неуправляемая тяжелая астма.

Практические рекомендации

- Необходимо создание АРЦ в крупных промышленных городах с анализом комплекса показателей заболеваемости и проведением организационно-методических мероприятий по совершенствованию педиатрической помощи больным с БА детей, в соответствии с Национальной программой по астме, с учетом местных особенностей медико-экологической ситуации.
- Целесообразно создание специализированных аллергологических детских дошкольных учреждений с антиаллергическим режимом, питанием и наличием превентивных препаратов для профилактики астмы.
- Необходимо повышать настороженность врачей и родителей к первым клиническим симптомам, подозрительным на астму (спастический кашель и/или рецидивирующая бронхообструкция) и провоцирующим их факторам, особенно у детей с атопической конституцией с целью ранней диагностики БА и профилактики обострений и развития тяжелых форм болезни.
- Активно формировать у врачей и родителей адекватное отношение к БА и антиастматическим препаратам.
- Рекомендуется рассмотреть для внедрения в специализированные аллерго-пульмонологические отделения разработанные и апробированные нами клиничко-anamnestические карты, облегчающие диагностику различных клинических вариантов течения БА, лечение и профилактику, а также рабочую дифференциально-диагностическую таблицу БОЗ у детей.
- Для дифференциальной диагностики БА с альтернативными БОЗ, как в раннем возрасте, так и у более старших детей, с затяжным и рецидивирующим бронхитическим синдромом, шире использовать

алгоритм начального антиастматического лечения, предлагаемого в рекомендательных Программах по астме .

Разделение БА и АД по преобладающему этиологическому фактору на ранних этапах болезни оптимизирует превентивное лечение согласно индивидуальному механизму развития ее (аллергензависимого, псевдоаллергического, вирус-ассоциированного и сочетанного) с включением препаратов нормализующих функцию иммунной, нервной пищеварительной и гепатобилиарной систем.

Рекомендуется введение в рацион питания населения промышленных городов антиоксидантов, различных адаптогенов особенно при наличии у детей атопической конституции, с предварительной энтеросорбцией.

Нельзя отказываться от профилактических прививок, но детям с активными кожными проявлениями атопии и симптомами даже эпизодической астмы, проводить их только после предварительной подготовки.

Очень важным является медико-экологическое воспитание и образование как медиков, так и населения по профилактике основных экопатологических состояний и заболеваний в соответствии с выявленными приоритетными загрязнителями региона с использованием всех средств местной массовой информации в этих целях - телевидения, печати, радио.

Необходимо консультирование беременных женщин из семей с атопическими заболеваниями и реакциями специалистами аллергологами, иммунологами, ориентируя их на борьбу с аллергенами уже на этом этапе, что является основным направлением профилактики развития и смягчения аллергических проявлений у ребенка.

Широко разъяснять опасность облигатных пищевых аллергенов, гистаминсодержащих и гистаминолибераторных продуктов, пищевых красителей, консервантов, бесконтрольного приема медикаментов,

курения и их роль в развитии аллергических и псевдоаллергических реакций.

Пропагандировать раннее закаливание детей с атопической конституцией с использованием холодной воды и воздуха. Рекомендовать детям с БА занятия плаванием, коньками, горнолыжным и водными видами спорта, бег, но вдали от автомагистралей и необходимость обязательного оздоровления ребенка за пределами экологически загрязненных территорий.

Библиография

1. Авдеева О. Е., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Экзогенный аллергический альвеолит. / Реф. мед. журнал, Т.5, № 17, сент. 1997.-С. 1121-1129.
2. Авдеенко Н. В. , Ефимова А. А. , Балаболкин И. И. и др. Влияние загрязнения окружающей среды на распространенность и течение аллергических болезней у детей. / Педиатрия, 1990. - N 5.- С. 10–14.
3. Алексеев С. В. Современное состояние экологии детства и возможность устойчивого развития Российского общества. / Материалы III Конгресса педиатров России. - 27-28 октября, Москва, 1998. - С. 4-6.
4. Алексеев С.В. Экология детства и проблемы сохранения здоровья ребенка в современных условиях. / Сб. лекций и статей. - М., 1995.- С. 32-36.
5. Алексеева О.Г. Аллергия к промышленным химическим соединениям. / М.,1978- С.249-252
6. Амелина Е.Л., Чучалин А.Г. Муковисцидоз: современные подходы к диагностике и лечению. / Реф. мед. журнал, Т.5, № 17, 1997.-С.1136-1143.
7. Андаржанов Ф.К. Неспецифическое воздействие факторов малой интенсивности на детский организм. / Гигиена труда и заболеваний в нефтяной и нефтехимической промышленности. Сб.тр. Башкирского мед. ин-та. - Уфа,1976.- С. 4-6.
8. Антонов В.Б., Яробкова Н.Д. Пневмомикозы.- С.-П., 1997.- 39 с.
9. Базоева З. И., Лазарев В. В., Хестанова С. Ч., Рамонов П. Ю. Влияние экологических факторов на некоторые показатели иммунитета часто болеющих детей. / 2 - я Всерос. науч. - практ. конф. " Антропогенные воздействия и здоровье человека " . Калуга, 1995. - С. 15.
- 10.Балева Л. С., Корбинский Б. А. Принципы организации мониторинга состояния здоровья и окружающей среды на федеральном, региональном и местном уровнях. / Материалы III Конгресса педиатров России. Москва. 27-28 октября, 1998. - С. 6-8.
- 11.Балкарова Е.О., Чучалин А.Г. Бронхиальная астма и респираторная вирусная инфекция. Русский медицинский журнал том 6. № 17,1998.

12. Банин В. В. Роль сосудистого эндотелия в патогенезе синдрома эндогенной интоксикации. / Эндогенные интоксикации : Тез. междунар. симпоз., С. - Петербург, 14-16 июня 1994 г. - С. 10-17.
13. Балаболкин И. И. Бронхиальная астма у детей. / М., "Медицина", 1985. - С. 67-68.
14. Баранов А.А. Экологические проблемы в педиатрической науке и практике. / Материалы III Конгресса педиатров России. Москва, 27-28 октября, 1998 - С. 8 - 10.
15. Барияк И.Р., Бужиевская Т.И. и соавт. / Генетические последствия загрязнения окружающей Среды. - Наукова Думка, Киев, 1989- С. 5 - 11.
16. Белевский А.С., Булкина Л.С., Княжеская Н.П. / Методика проведения занятий для больных бронхиальной астмой в астма-школе. - Boehringer Ingelheim.-С.39
17. Белевский А.С., Булкина Л.С., Княжеская Н.П. 12 рассказов о бронхиальной астме. / Под редакцией А.Г.Чучалина. - Boehringer Ingelheim. - 34с.
18. Белоусова Е. Д., Темин П.А. Экологические и генетические аспекты дисгенезий мозга. / Материалы III Конгресса педиатров России. Москва, 27-28 октября, 1998. - С. 10 -11.
19. Беляков Н. А., Малахова М. Я. Критерии и диагностика эндогенных интоксикаций. / Эндогенные интоксикации : Тез. междунар. симпоз., С. - Петербург, 14-16 июня 1994. - С. 10-17.
20. Бережная Н. М. / Internat. J. Immunocitation, - 1997, - № 6. - Р. 101-108.
21. Богданова Е. А., Долженко И. С. Нарушения репродуктивного здоровья у подростков районов экологического неблагополучия. / Материалы III Конгресса педиатров России. Москва, 27-28 октября, 1998. - С. 11-12.
22. Борохов А. И. Критические аспекты учения о бронхиальной астме. / ТОП, Медицина, 1997. - № 5. - С.21-22.
23. Боярская Ю. Л., Гринкевичене О. К., Эвильтене Д. В. Частота и

- особенности развития аллергических состояний у детей раннего возраста.
/ Тез. докл. 11-го Всесоюзного съезда детских врачей. - М., 1982. - С. 27.
- 24.Бронхиальная астма у детей. / Реф. мед. журнал, Т.6, №2, май 1998.- С. 7.
- 25.Бронхиальная астма. / Под ред. академика РАМН А. Г. Чучалина. - М.: Агар, 1997.- 432 с.
- 26.Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Совместный доклад Национального института Сердце, Легкие, Кровь и Всемирной организации здравоохранения./1995 , издание N 95- 3659 . - С.19, 44, 138.
- 27.Бронходилататоры и другие препараты для лечения обструктивных форм бронхитов у детей./Программа борьбы с Острыми Респираторными Инфекциями . - ВОЗ, Женева, 1993. -С.2, 35.
- 28.Булкина Л.С., Белевский А.С. / Пульмонология.-1994.,- №- 1.-С.89-90.
- 29.Вартанян Р. В., Липкович С. А., Иванова Л. А. Астматический синдром при респираторно- синцитиальном вирусном заболевании и его сочетании с гриппом у детей раннего возраста./ Педиатрия , 1983 , № 7 . - С. 11-14 .
- 30.Васильева Т. П., Полякова А. Н., Фадеева Е.Г., Полянчикова О.Л. Принципы медико-экологического мониторинга здоровья детей. / Материалы III Конгресса педиатров России. Москва , 27-28 октября, 1998 . - С. 12-13.
- 31.Вельтищев Ю . Е . , Коганов С . Ю . , Таль В . Врожденные и наследственные заболевания легких у детей . / М . , Медицина , 1986. - С 196 – 197 .
- 32.Вельтищев Ю . Е . Экологически детерминированная патология детского возраста . / Рос . вестник перинатол . и педиатрии . 1996 .- N 2.- С . 5 – 12 .
- 33.Вельтищев Ю. Е. Экологически детерминированные нарушения состояния здоровья детей . / Материалы III Конгресса педиатров России. , Москва , 27-28 октября, 1998 .- С. 13-14.
- 34.Вельтищев Ю. Е., Каганов С. Ю., Таль В. Врожденные и наследственные заболевания легких у детей . / М., Медицина, 1986. - С. 72-80, 88-96, 111.

35. Вельтищев Ю.Е., Капустян А. М. Проблемы патологии детского возраста в аспекте нарушения структуры и функций биологических мембран. Научный обзор. - М., 1982. - 68 с.
36. Владимиров Ю. А., Поглазов А.Ф. Структурная организация мембран. / Биологические мембраны . Под ред. Сергеева П. В. - М.: Медицина , 1973. - С.7 - 48.
37. Вредные химические вещества. / Справочник под ред. Силова В. А. , Л. "Химия" ,1990 г.
38. Вялкова А. А. , Бухарин О. В., Гриценко А. А., Гордиенко Л.М., Перепелкина Н.Ю., Кулагина Е.П. / Экологические аспекты детской нефрологии/Экопатология детского возраста . Сб. лекций и статей. - М., 1995 .- С. 192 - 194 .
39. Гавалов С. М., Кондюрина Е. Г., Елкина Т. Н. Клинико-эпидемиологические параллели и вопросы гиподиагностики бронхиальной астмы у детей . / Аллергология , Научно-практический журнал.- " Эскулап",1998 .-№ 2.-С.8-13.
40. Гембицкая Т. Е . О клиническом значении определения активности альфа- 1 – антитрипсина у различных контингентов пульмонологических больных . / Пороки развития и генетически обусловленные формы хронических неспецифических заболеваний легких . - Л. , 1976. - С. 115 – 117.
41. Геппе Н. А., Куличенко Т. В., Баяндина Г. Н., Гачиева Д. А. Возможности противорецидивной терапии при бронхиальной астме у детей раннего возраста./ Аллергия, № 3, 1999. - С. 7 - 11.
42. Городинский Б. В., Дроздова Л. А., Козлова Л. С. Иммунологическая недостаточность у детей в условиях сочетанного воздействия химического и биологического факторов. / Экологическая безопасность городов. Мат. конф.- С.- Питербург, 1993.- С.37.
43. Гудзенко П. Н., Зыкова О. Л., Галицкая Л. В. и др.- Влияние стафилококковой инфекции на развитие аллергии при респираторных

- заболеваниях у детей раннего возраста. / Тез. докл. 11-го Всесоюз. съезда детских врачей. М., 1982.-С. 287-287.
- 44.Дорохова Н. Ф. Особенности бронхолегочной патологии у детей в регионах экологического неблагополучия. Автореферат. дис. докт. мед. наук. - М. 1996. - 42 с.
- 45.Евдокимова А. И., Рыжкова Л. А., Марков Б. А., Идиопатический гемосидероз легких у детей. / Вопр. Охр. мат., 1979. - № 8. - С. 28 -32.
- 46.Евсюкова И. И. Клинические и нейрофизиологические аспекты прогноза последствий для здоровья ребенка неблагоприятных воздействий в период его внутриутробного развития. / Международные обзоры, 1994, том № 3. - С. 163-168.
- 47.Брмакова М. К., Гришкин И. Г., Балаболкин И.И. Круглогодичные и сезонные аллергические риниты у детей. / Научно-практическая конференция педиатров России. Болезни органов дыхания у детей.- Москва, 20-21 сентября, 1999.- С. 17, 18.
- 48.Есипова И. К., Алексеевских Ю. Г. Структурно - функциональные особенности крупных и мелких бронхов и различия возникающих в них воспалительных реакций./Архив патологии. - 1994. - № 4.- С. 6 - 9.
- 49.Зайцева Н.В., Аверьянова Н. И., Корюкина И. П. Экология и здоровье детей Пермского региона. / Пермь, 1997.- 146с.
- 50.Заключение Международного педиатрической группы Консенсуса по Астме./Fisons, 1991.
- 51.Зисельсон А. Д., Коростовцев Д. С. Бронхиальная астма у детей / учебно-методическое пособие.- Л., ЛПМИ. 1986. - С. 6-9.
- 52.Игнатова М. С. Проблемы детской нефрологии в аспекте достижений экогенетики. / Новые технологии в педиатрии. Мат. конгресса педиатров России. - М., 1995. - С. 26-27.
- 53.Кавалевская М.Н., Розинова Н.Н. Возрастная эволюция и исходы бронхиальной астмы у детей. / Рос. вест. перинатол. и педиатр.-1997.- № 17. - С. 34-78.

- 54.Каганов С . Ю . , Мизерницкий Ю . Л . Розина Н . Н . Проблема экопатологии легких у детей . / Материнство и детство. 1992 . N 12 . – С . 35 – 39 .
- 55.Капралов Н.И., Рачинский С.В. Муковисцидоз.- М. ,1995.
- 56.Кеннет Р. Чэпман. Терапевтический алгоритм для лечения хронических обструктивных заболеваний легких. Американский медицинский журнал.-1991.
- 57.Ковалевская М. Н., Розина Н. Н. Возрастная эволюция и исходы бронхиальной астмы у детей. /Рос. вестн. перинатол. и педиатр.- 1997. - № 17.- С. 34 - 38 .
- 58.Кондюрина Е. Г., Гавалов С. М., Елкина Т. Н. и др. Программа изучения эпидемиологии аллергических заболеваний у детей города Новосибирска. / 6-й Нац. конгресс по болезням органов дыхания: Сб. резюме . - Новосибирск , - 1996 - С. 568.
- 59.Конь И. Я. Современные принципы питания детей , проживающих в экологически неблагоприятных регионах. / Материалы III конгресса педиатров. Москва , 27-28 октября ,1998 .- С. 102.
- 60.Копьева Т . Н . , Бармина Г . В . , Макарова О . В . Морфология и патогенез хронического бронхита . / Архив патологии. 1989.- № 7 – С. 83.
- 61.Копьева Т. Н., Бармина Г. В., Грובהва О. М., Воронина Л. М. Местные механизмы защиты при хроническом воспалении в легких. / Архив патологии. - 1994- № 4 - С. 6-9.
- 62.Коростовцев Д. С., Макарова И. В. Распространенность и некоторые основные эпидемиологические характеристики бронхиальной астмы у детей в Санкт-Петербурге./Междунар. конф. “ Улучшение качества жизни при астме и аллергии”. - СПб., 1995.
- 63.Коростовцев Д. С., Макарова И. В. Неатопическая бронхиальная астма у детей-нерешенные проблемы диагностики. / Научно-практическая конференция педиатров России “ Болезни органов дыхания у детей:

- диагностика, лечение, профилактика”. - Москва, 20-21 сентября, 1999.- С.25
- 64.Кулешов А.В., Чучалин А.Г. Аллергический бронхолегочный аспергиллез. / Реф. мед. журнал.-Т.5, 17, сент. 1997.- С.1131-1136.
- 65.Куликов В. Г., Плотко Э. Г., Селянкина К. П. и др. / Мониторинг окр. Среды и здоровья населения в зонах техногенного загрязнения. / Екатеринбург : МНЦПиОЗРП, 1997. - С. 21-26.
- 66.Лагутина Л. Е., Штанников Е. В., Макарова О. А. Состояние здоровья и некоторые показатели деятельности мочевой системы у детей в условиях длительного воздействия питьевой воды неблагоприятного минерального состава ./Педиатрия . 1990.- №9 .- С.40 - 44.
- 67.Левицкая С . К . , Ломако Л . Т . , Герасимович О . И . и др . К генезу бронхоэктазий у больных с синдромом Зиверта - Картагенера . - Тер . арх . , 1984 , № 8 . - С. 90 – 94 .
- 68.Лесков В. П., Чередеев А. Н., Горлина Н. К., Новоженев В.Г. Клиническая иммунология для врача . / М., 1997. - С. 107-116.
- 69.Лиллингтон Г. А. Дифференциальный диагноз бронхиальной астмы у взрослых. / Бронхиальная астма. Принципы диагностики и лечения. / Под ред. М.Э. Гершвина: Пер. с англ. М.: Медицина, 1984. С. 154-165.
- 70.Ловецкий Г.И. Психолого - педагогическая анимация антропогенных воздействий на здоровье ребенка ./2-я Всерос. науч.-практ. конф. “Антропогенное воздействие и здоровье человека” . Тез.докл. - Калуга, 1995 - С.60-61 .
- 71.Маланичева Т. Г., Шамова А. Г., Распространенность и структура бронхиальной астмы среди детского населения ./5-й Нац. конгресс по болезням органов дыхания : Сб. резюме. - М., 1995.- № 1032.
- 72.Малышева Э. В., Соколова И. И. Особенности специфических функций организма женщин, проживающих в разных экологических условиях . / Экология и здоровье ребенка.- М., 1995.- С.321-236.
- 73.Машаева Л. Л, Стрижова Н. В., Петрунина Ю. А. Ксенобиотики и

- беременность. / Рос. вест. перинатол. и педиатрии, 1994 , т. 39, № 6. - С.5-7.
- 74.Мачарадзе Д. Ш. Астма физической нагрузки : как часто она имеет место у детей ? / International journal on immunorehabilitation, № 9, 1998.- С. 55-59.
- 75.Мебелова И.И., Зарипов Р.Г. Соколов А.Л. К вопросу о диагностике и лечении бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей. / Науч.-практ. конф. педиатров России “Болезни органов дыхания у детей: диагностики, лечение, профилактика”.- Москва, 20-21 сентября 1999.-С. 118.
- 76.Медникова О. Б., Родина Т. П., Костюкова Н. А. и др. Бронхиальная астма по данным эпидемиологических исследований. / 6-й Нац. конгресс по болезням органов дыхания : Сб. резюме. - Новосибирск, 1996. - С. 568.
- 77.Мерзлова Н. Б., Корюкина И. П., Акатова А. А. / Загрязнение окр. ср. Пробл. токсикол. и эпидемиол. Тез. докл. межд. конф. 11-19 мая 1993 г.- Пермь : УрО РАН, 1993. - С. 202 - 203.
- 78.Мизерницкий Ю . Л . , Розина Н . Н Нестеренко В . Н . и др . Экологические проблемы бронхолегочных заболеваний у детей в промышленном городе. / Пульмонология . 1994 . Прил . – N 1139 .
- 79.Мизерницкий Ю. Л., Ружицкая Е. А., Семенов А. В., Степанов Д.В. Влияние ксенобиотиков на Е- розеткообразование лимфоцитов при аллергических бронхолегочных заболеваниях у детей ./Новые технологии в педиатрии . Мат. конгресса педиатров России . - М., 1995.- С.40 - 41.
- 80.Национальная программа “ Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика”. / Москва, 1997. - С. 13.
- 81.Новиков Ю. К. Свободно радикальное воспаление и антирадикальная защита у больных бронхиальной астмой. / Пульмонология, 1997, том 5, № 17. - С.1143.
- 82.Новиков Ю.К., Доценко Э. Ф. , Новикова В. И. Аллергическая и псевдоаллергическая бронхиальная астма. - Москва- Витебск, 1997. - С. 293.

83. Окружающая среда . Оценка риска для здоровья (мировой опыт). / Программа Поддержки Общественных Инициатив . Федерация “ Спасите детей “. Консультационный центр по оценке риска здоровью . М., 1996. – 158 с.
84. Орнатская М. М., Мизерницкая О. Н. Значение иммунологических показателей для дифференциальной диагностики синдрома бронхиальной обструкции различного генеза у детей раннего возраста. / Тез. докл. Всесоюз. науч. конф. “ Иммунология и иммунопатологические состояния у детей. “ М., 1983. - С. 118-119.
85. Османов И. М. Роль тяжелых металлов в формировании заболеваний органов мочевой системы./Рос. вест. перинатол. и педиатр.- 1996 .- Т.41.- №1. - С.36-44.
86. Отчет о международном соглашении по диагностике и лечению бронхиальной астмы. / Перевод на русский язык с European Respiratory Journal, 1992, 5, 601-641.- 120 с.
87. Пикуза О.И., Садыкова Л.Б., Садыкова Д.И., Муслимов И.М. Состояние иммунобиологической активности у детей при воздействии повышенной концентрации химических агентов в атмосферном воздухе . / Экопатология детского возраста . Сб. лекций и статей. - М., 1995.- С. 201-204.
88. Плотко Э. Г., Штоль А. В., Яценко Т. А. и др. / Гиг. и профпатол. в горно-металлург. пр-ве. Сб. науч. тр. (ред. С. Г. Домнин и др.)- М.: НИИ гигиены им. Эрисмана, 1990.- С. 37-42.
89. Плотников А. И., Джумагазиев А. А., Рамаева П. П., Богодух Л. К. Особенности иммунного статуса детей, проживающих в санитарно-защитной зоне Астраханского газоперерабатывающего завода. / Новые технологии в педиатрии. Мат. конгресса педиатров России. – М., 1995. – С.51.
90. Погорельская С.А., Литовская А.В., Мокиева Н. В., Тихомиров Ю.П., Гнелицкая С.И. Аллергизация населения в условиях промышленного

- загрязнения атмосферного воздуха . / Гигиена и санитария . - М., Медицина, 1992 . - №2. - С.7-9.
- 91.Полыгалова С. В., Корюкина И. П., Гомзякова И. В. Распространенность бронхиальной астмы у детей в зоне влияния нефтехимического производства ./ Материалы III конгресса педиатров России. Москва, 27 - 28 октября , 1998.- С. 130 .
- 92.ПономареваО.В., Попова И. В., Беляков В. А., Садовникова Н. В. Распространение симптомов бронхиальной астмы аллергического ринита и аллергодерматозов у детей по критериям ISAAC . / Научно-практическая конференция педиатров России. Болезни органов дыхания у детей.- Москва, 20-21 сентября, 1999.- С. 39.
- 93.Пыцкий В. И. Псевдоаллергия. / Тер. архив 133, 1991.
- 94.Пыцкий В. И. Атопия и астма физического усилия. / International journal on Immunorehabilitation, Sep. 1997, № 7. - С. 83-86.
- 95.Пыцкий В. И., Адрианова Н. В., Артомосова А. В. Аллергические заболевания. / М.: Медицина, 1984. – С. 271.
- 96.Рачинский С.В., Таточенко В.К., Артамонов Р.Г., Добровольская Р.А., Споров О. А. Бронхиты у детей. / Л., Медицина, 1978.-С.33.
- 97.Резюме Доклада о Международном Консенсусе по Проблемам Диагностики и Лечения Бронхиальной Астмы. / Fisons, 1994.
- 98.Римарчук Г.В., Шеер С. А, Маянская И. В., Орадовская И. Г. Иммунологическая недостаточность у детей промышленного города ./Экология и здоровье ребенка . / Материалы научных программ Международного фонда охраны здоровья матери и ребенка). - М., 1995.- С. 100 - 104.
- 99.Рыжов В.В., Селянкина К.П., Борзунова Е.А., Егорова Т.С./ Гиг. и профпатол. в горно-металл. промышленности. Сб. научных трудов (Ред. С.Г.Домнин и др.). - Екатеринбург, МНЦПиОЗРП, 1995. - С.4-7.
- 100.Савицки Ф.Влияние загрязнений атмосферы воздуха на возникновение хронических неспецифических болезней дыхательной системы. /

- Экология хронических неспецифических болезней дыхательной системы.-
Варшава,1972. С. 3-14.
- 101.Саперов В. Н. Новое в диагностике и лечении бронхиальной астмы (по данным Международного Консенсуса). / Новости науки и техники. Медицина Бронхиальная астма и другие аллергические заболевания № 2 , М., 1997. - С. 1-3.
- 102.Сепиашвили Р. И., Мачарадзе Д. Ш. Консенсус, GINA, EPR-2, программа BTS национальной программы России “ Бронхиальная астма у детей”. Роль в диагностике и терапия заболевания.
- 103.Симбирцев С. А., Беляков Н. А. Патолофизиологические аспекты эндогенных интоксикаций. / Эндогенные интоксикации : Тез. междунар. симпоз.- С. - Петербург, 14-16 июня,1994 . - С. 10-17.
- 104.Смирнова С. В. Дерматореспираторный синдром у жителей Азиатского Севера России. / Международный конгресс “ Современные методы профилактики, диагностики и лечения бронхиальной астмы, Москва, 15-17 сентября ,1997 .
- 105.Собченко С.А., Коровина О.В. //Международные медицинские обзоры. - 1993.-№ 12.-С. 120-123.
- 106.Совместный доклад Национального института Сердце, Легкие, Кровь и Всемирной организации здравоохранения./Бронхиальная астма. Глобальная стратегия .- 1995. Издание № 95-3659.- 165 с.
- 107.Студеникин М. Я., Ефимова А. А. Экология и здоровье детей . / М., Медицина- 1998. - С. 7-17.
- 108.Сыромятникова Н. В., Гончарова В. А., Котенко Т. В. Метаболическая активность легких. / Л.: “ Медицина”, 1987, 166с.
- 109.Таточенко В. К., Исакова О. Ф., Реутова В. С. и др. Аллергия и синдром бронхиальной обструкции при острых респираторных вирусных инфекциях. / Тез. докл. 11-го Всесоюз. съезда детских врачей. М., 1982.-С. 34.
- 110.Тимофеев В. П., Пересыпкин О. И. Информативность показателей

- неспецифической резистентности и иммунного статуса детей при воздействии вредных факторов окружающей Среды ./Экологическая безопасность городов . Мат. конф. - С.- Петербург , 1993. - С. 88 - 89 .
- 111.Токарев Н. В. Синдром Вильямса - Кэмпбелла у детей. / Педиатрия, 1984, № 9.- С. 7-10 .
- 112.Тузанкина И. А. Иммунопатологические состояния в педиатрической практике: клиничко-лабораторная диагностика, дифференциальная диагностика, принципы лечения. / Диссертация. Екатеринбург, 1997.- 422 с.
- 113.Туманян Н. Г., Лусс Л. В. Роль истинных и псевдоаллергических реакций при пищевой аллергии у подростков с бронхиальной астмой. / Мат. науч.-практ. конф. “ Болезни органов дыхания у детей”.- М., 20-21 сентября, 1999г.- С.47.
- 114.Уральшин А. Г. / Гиг. и сан. - 1990.- Nol. 1 - С. 16-18.
- 115.Услонцев Б. М., Петрова М. А. Исследование HLA - антигенов у больных бронхиальной астмой./Вестник академии медицинских наук СССР, 1988, № 7.- С. 31- 35.
- 116.Федосеев Г . Б. , Плужников М . С . , Успенская Е . П . Клинические аспекты бронхиальной астмы / Симп. “Новые аспекты бронхиальной астмы”.- Москва, 17 ноября 1981.- С. 13 - 24.
- 117.Федосеев Г. Б., Хлопотова Г. П. Бронхиальная астма. / М.: Медицина , 1988. – 270 с.
- 118.Федосеев Г.Б. Механизмы обструкции бронхов. МИА. 1995.- 333с.
- 119.Филиппов В . Л. , Астафьев О. М., Богомолова Л.Д., Киселев Д.Б., Острцова Н. В., Семенова С.В. Ухудшение психического здоровья детского населения как результат отдаленных последствий техногенных нагрузок на территорию./ Экология детства : социальные и медицинские проблемы . - С.-Петербург , 1994. - С. 194 - 195 .
- 120.Филиппов В. Л., Семенова С. В. , Киселев Д. Б., Жарков И. Б. , Астафьев О. М. Характеристика психологических особенностей детей,

- проживающих в городах с высокой техногенной нагрузкой. / Международная конференция “ Научно - практические аспекты управления качеством воздуха “ Воздух - 95” .(Сб. тез. и докл.) - С. - Петербург , 1995 . - С. 53 - 54 .
121. Филиппский Г. К. Об астматическом синдроме у детей грудного и раннего возраста. / Вопр. охр. мат., 1979, № 3.- С. 1-6 .
122. Фокеева В.В. Роль химических антропогенов в экопатологии детского возраста ./Экопатология детского возраста . Сб. лекций и статей . - М., 1995 .- С.60 - 66 .
123. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология . / М., ВНИРО , 1995 .- С. 60.
124. . Экзогенный аллергический альвеолит / Под ред. Хоменко А . Г . , Мюллер Ст . , Шиллинг В . М.,- Медицина , Берлин “ Народ и здоровье “ , 1987 . - 272 с.
125. Хоменко А. Г., Дмитриева Л. И. Погодаева Н. П. и др. Клинико - рентгенологическая диагностика врожденных пороков развития легких распространенного типа у взрослых. / Терр. арх., 1984, № 3 .- С. 85-89 .
126. Цагадаева Е. Б., Черняк Б.А. Распространенность бронхиальной астмы среди детей школьного возраста в г. Улан-Удэ. / Науч.-практ. конф. педиатров России. Болезни органов дыхания у детей. Москва, 20-21 сентября, 1999.-С. 49.
127. Чередеев А.Н., Скрыбина Э.Г., Снисарь Н. А., Ковальчук Л. В. и др. Состояние иммунной системы у детей школьного возраста в регионе промышленного загрязнения ./ Загрязнение окружающей среды. Проблемы токсикологии и эпидемиологии. Тез. докл. межд. конф. Москва- Пермь. - Пермь, 1993. - С. 253 -254.
128. Черная Н.Л., Мозжухина Л.И., Кравченко Н.А. и др. Медико-экологический мониторинг состояния здоровья детей . / Экология и здоровье ребенка . Материалы научных программ Международного фонда охраны здоровья матери и ребенка. - М., 1995. - С.53 - 58 .

- 129.Чернешев В. А., Кеворков Н. Н. Иммунологические критерии оценки экологического риска /Загрязнение окружающей Среды . Проблемы токсикологии и эпидемиологии . Тез. докл. межд. конф. Москва - Пермь . Пермь, 1993.- С. 353 - 254.
- 130.Черняев А. Л. Патоморфология хронического бронхита ./ Русский Медицинский Журнал . Пульмонология. Том 5 № 17, сентябрь, 1997.- С. 1100 - 1104 .
- 131.Чучалин А.Г.. Антонов Н.С. . Сахарова Г.М. Белевский А.С. и др. Бронхиальная астма глобальная стратегия. Метод оптимизации антиастматической терапии. "Универсум Паблишинг ."- М. 1997.
- 132.Шамова А. Г., Маланичева Т. Г. Динамика иммунологических показателей у детей с аллергическими заболеваниями в зависимости от степени загрязнения атмосферного воздуха /Новые технологии в педиатрии. Мат. Конгр. педиатров России. - М., 1995. -С. 75 - 76.
- 133.Шилко В. И., Павлов Г. В. Дискенизии цилиарного эпителия и органов дыхания у детей . / Учебно- методическое пособие. Уральская Медицинская Академия , Екатеринбург, 1995, 36 с.
- 134.Экологические и гигиенические проблемы здоровья детей и подростков. / Под ред. А.А. Баранова, Л.А. Щеплягиной.-М., 1998.- С. 5-27. '
- 135.Экология и здоровье детей /Под ред. М.Я. Студеникина, А.А. Ефимовой.-М.; Мед., 1998.- С. 205-223, 247- 273.
- 136.Юзина Л. В. Диагностика пороков развития бронхолегочной системы. / Грудная хир. 1980, № 6.- С.45 – 48 .
- 137.А. де Век . Современные перспективы диагностики аллергий *in vitro* . / ВИНТИ РАН . Серия Медицина . Бронхиальная астма и другие аллергические заболевания. - 1997-№ 1 . С. xxv .
- 138.Значение и методология оценки экологического риска : практическое руководство для развивающихся стран./Помещено в А. I. D. Environmental Health Workshop , February , 14 , 1991 , Washington D. - С. 16.
- 139.А . James Rutteneer , Ph. D., M.D. Риск воздействия химических веществ в

- окружающей среде на здоровье . Часть 1. Оценка токсичности для человека. / Отдел профилактической медицины и биометрии Университет Медицинской школы в Колорадо , Денвер , CO 80262 . С .18.
- 140.Aberg N . Asthma and allergic in Swedish conscripts . Clin Exp Allergy 1989 ; 19 : P. 59 – 63 .
- 141.Ahlstedt S., Peterson Christer G. B. Update in allergy testing in childhood asthma: How do you know whether you are successfully controlling the patient`s inflammation ? / *Pediat. Pulmonol.* 1995. Suppl. № 11.- P. 32-33.
- 142.Anderson G G, Cookson W O . Recent advances in the genetics of allergy and asthma. / *Mol Med Today*, 1999, Jun; 5(6): P. 264-73.
- 143.Anderson H. R., Bailey P. A., Cooper J. C. et al. Morbidity and school absence by asthma and wheezing illness./*Arch. Dis. Childh.* - 1983 .- Vol. 58. - P. 777 - 784.
- 144.Andrae S , et el .. Symptoms of bronchial hyperreactivity and asthma in relation to environmental factors . / *Arch Dis Child* 1988 ; 63: P. 473 - 478 .
145. Baldi D., Tessier J. F., et al . Prevalence of asthma and mean levels of air pollution : results from the French PAARC survey . *Pollution Atmospherique of Affections Respiratoires Chroniaues.* / *Eur . Respir . J.* 1999, Jul; 14(1): P. 132-8.
- 146.Barlinski J . , Gawin A . , Watajtyś - Rode E et al . Wirkung von Nifedipin auf die Histaminfreisetzung in nasalar Lavage – Flyssigkeit und auf periphere Leukozyten bei Patienten mit allergischer Rhinitis nach nasalar Allergen - Provocation “ Atemwers , and Lungenkrahkn 18 (2) : 51 , 1992 .
- 147.Barnes P. J . Airway epithelial receptors / *Eur . Respir . Rev .* –1994 . – 4 : 23 . P. 371 – 379 .
- 148.Barnes P. J . Neurogenic inflamation and asthma ./*J . Asthma .* – 1992 ; 29 ; 3 . P. 165 – 180 .
- 149.Barnes P. J., Brown M. J. Venous plasma histamine in exercise and hyperventilationinduced asthma in man. / *Clin Sci* 61(2) : 159, 1981 .
- 150.Bellanti J . A . Respiratory allergies - asthma and rhinitis . - In : *Allergy*

- unmaked . A new understanding Medical Education Dynamics
Woodbridge, N. Y. , USA , 1979.- P. 26 - 39 .
151. Berry H. K., Granger M. Uric acid excretion in infants and children . Clin. chim. Acta . - 1971.- Vol.32- № 3.- P.377- 383.
152. Bienenstock J . , Macqueen G . , Sestini P . , et al . Mast cell / nerve interactions in vitro and in vivo / Amer . Rev . resp . Dis . – 1991 . – V.143 , N 3 , Part 2 , Suppl . – S . 55 – S . 58 .
153. Blumenthal M N . , Bonini S . Immunogenetics of specific immune responses to allergens in twins and families . / Blumenthal M N . Hereditary factors in clinical allergy . Minneapolis . University of Minnessota Press , 1990 . - P. 20 –31 .
154. Boushey HA , Holtzman MJ , Sheller JR , Nadel JA . – Bronchial hyperactivity . Am Rev Respir Dis , 1980 ; 12 .- P. 389 – 414 .
155. Brady R. E., Glovsky M. M., Opelz G. et al./J. Immunogenet.- 1981.- Vol. 8, № 6. - P. 509 - 517 .
156. Briggs D., Corvalan C., Nurminen M. (editors). "Linkage methods for environmental and health analysis. General guidelines"/ UNEP - US EPA - WHO. - Geneva: Office of Global and Integrated Environmental Health, WHO, 1996. - 136 p.
157. Bronstein R . , Atlas N . “ Incidence of exercise - induced bronchospasm in chronic nonallergic rhinitis in children “ / Allergol et Immunopathol 13 (2):123, 1985 .
158. Brooks SM, Bernstein IL. Reactive airway dysfunction syndrome or irritant-induced asthma in Bernstein IL, et al (eds), Asthma in the Workplace./New York, Marcel Dekker, 1993, chh 25.
159. Burney P. J., Chinn S., Ronna P. J. Has the prevalence of asthma increased in children ? Evidence from the Natinal Study of Health and Growth , 1973 - 1986./Brit. med. J.- 1990.-Vol.300.-p.1306 - 1310.
160. Burr M L . Is asthma increasing ? J Epidemiol Community Health 1987 ; 41: 185 – 189 .

161. Busse W. W., Anderson C. L., Dick E. S. et al. Reduced granulocyte response to isoproterenol, histamine and prostaglandin E after in vitro incubation with Rhinovirus 16. - *Amer. Rev. resp. Dis.*, 1980, vol. 71, N 5. - P. 641 - 645.
162. Busse W. W., et al. The role of respiratory infections in asthma, in Holgate S. T., et al. (eds), *Asthma: Physiology, Immunopharmacology, and Treatment*. London, Academic Press, 1993, ch 26. - P. 345 - 352.
163. Busse W. W. Mechanisms of persistent airway inflammation in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 1995; 152; 388-93.
164. Busse W. W. The precipitation of asthma by upper respiratory infections. *Chest*, 1985. - Vol. 87, № 1. Suppl. - P. 44s - 48s.
165. Busse W. W. The role of respiratory infections in airway hyperresponsiveness and asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 1994; 150; s. 77- 79.
166. Busse W. W. Viral infections in humans. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 1675- 77.
167. Busse W. W., Godard P., Howarth P., et al. Role and contribution of viral respiratory infections to asthma. *Eur. J. Allergy Clin. Immunol* 1993; 48 (Suppl, 17); 57-61.
168. Butler J. M., Chan S. C., Stevens S. et al. "Increased leukocyte histamine release with elevated cyclic AMP - phosphodiesterase activity in atopic dermatitis" *J. Allergy Clin. Immunol* 71: 490, 1983.
169. Calhoun W. J., et al. Experimental rhinovirus-16 infection potentiates release after antigen bronchoprovocation in allergic subjects. *Am. Rev. Respir. Dis* 1991; 144; 1267-73.
170. Cameron J. S., Morof, Sunnods H. A. Golt, uric acid and purine metabolism in pediatric nephrology. *Pediatr. Nephrol.* -1993- V.7- №1. - P.105 -118.
171. Campbell M. A. Lymphocytes with receptors for IgG and IgM in atopic eczema and their relationship to serum IgE levels. *Clin. Allergy*. - 1981. - Vol. 11. - № 6. - P. 509- 513.
172. Carlsen K. H., Orstavik J., Nalvorsen K. Viral infections of the

- respiratory tract in children . A study from Oslo during a 90 - months period . - Acta paediat . scand . , 1983 , vol . 72 , N 1 , p . 53 - 58 .
173. Carlsen K. H. Bronchial hyperreactivity in athletes. / Nord Med 1994 ; 109 (1) : 16-8.
174. Carlsen K. H. Acute asthma in children - anaphylaxis. / Tidsskr Nor Laegeforen 1993 May 30; 113 (14) : 1725-9/
175. Chew F T, Goh D Y, Ooi B C, Saharom R, Lee B W. Association of ambient air- pollution levels with acute asthma exacerbation among children in Singapore . / Allergy, 1999 , Apr; 54(4) : 320 - 9.
176. Chomel J . J . , Aynard M . , Allard P . et al . Le diagnostic rapid des infections a virus respiratoire par le titrage des IgM seriques . – Ann . Virol . , 1982 , vol . 133 , N1. P . 59 – 66 .
177. Clark TJH , McAllister WAC (1983). Corticosteroids . In: Clarc TJH, Godfrey S: Asthma. London, Chapman and Hall . - P. 372-392.
178. Clementsen P. et al . Influenza A virus enhances basophilic histamine release and the enhancement is abolished by carbohydrates. Allergy 1990 ; 45(6); 471- 6.
179. Colley I. R. T., Brassler L.Y. Chronic Respiratory Diseases in Children in Relation to Air Pollution (EURO - Report and Studies , № 28' WHO) . - Copenhagen, 1980 .
180. Consins R. Absorption, transport, hepatic metabolism of copper and zinc. Special referrence to metalla thioneinum and ceruloplasmine./Physical. Rev.- 1985.- V.65. - №2.-P. 239-309.
181. Cookson William O . C . M . “ Genetics , atopy and asthma “ Allegol Intern . 45 (1) : 3 , 1996 .
182. D. G . March , J . D . Neely , D . R . Broezeale et al . Linkage analysis of IL – 4 and other chromosome 5q31 . 1 markers and total serum IgE concentrations. / Science 1994 , 264 : 1152 – 56 .
183. Daniels S . E . , Bhattacharrya S , James A . et al “ A genome – wide search quantitative tralt locl underlying asthma . “ Monthly Nature . 4 (9)

: 5 , 1996 .

184. Debelic M. Besonderheiten des Asthma bei Kindern und Jugendliche. / Atemwegs und Lungenkrankh. -1992.-Bd. 18, № 1 - s. 980-987.
185. Deborah G. Allergy - an epidemic of our timr ? / Chem. Brit.- 1996. 32 , № 5.-P.6-9.
186. Delfino R. J., Zeiger R. S., Seltzer J. M., Street D. H. Symptoms in Pediatric Asthmatics and Air Pollution : Differences in Effects by Symptom Severity, Anti-inflammatory Medication Use and particulate Averaging Time. / Environmental Health Perspectives.- 1998- vol. 106, № 11.- P.751.
187. Djukanovic R., et al Mucosal inflammation in asthma. Am. Rev. Respir Dis 1990; 142; 434.
188. Dockery D., Pope A. / In : Wilson R., Spengler J. (editirs) “ Particles in our air. Concentrations and health effects” - Harvard Yniversity Press, 1996.- P. 123-148.
189. Douglas W. P. Hay, Theodore J. Torphy, Bradley J. Udem Цистеиновые лейкотриены при бронхиальной астме : старые медиаторы обладают новыми свойствами ./ TiPS - September 1995 (Vol. 16).
190. Dunnil M. Pulmonary pathology. / Livingstone : Churchill , 1982.
191. Dutoit JI, Salome CM, Woolcock AJ (1987). Inhaled corticosteroids reduce the severity of bronchial hyperresposiveness but oral theophylline does not. Am. Rev. Respir. Dis., 136 : 1174-1178.
192. Einarsson O., et al. Interleukin-II; stimulation in vivo and in vitro by respiratory viruses and induction of airways hyperresponsiveness. J. Clin Invest 1996; 97 (4); 915-24.
193. Emery T. Iron metabolism in humans and plants ./Amer. Sci.-1982.-Vol. 70.- P.626- 632.
194. Environmental Pathology ./Ed. N. K. Metter. - New York , 1985.
195. Eriksson S . Alpha – antitrypsin deficiency and disease . – In : Congenital disease in chilhood . Stockholm , 1980 .- P. 70-89 .
196. Faniran A. O., Peat J. K., Woolcock A. J. Prevalence of atopy, asthma

- symptoms and diagnosis, and the management of asthma : comparison on an affluent and a non-affluent country. / Institute of Respiratory Medicine, University of Department of Medicine, PO Box M77, Camperdown, NSW 2050, Australia. *Thorax* 1999 Jul ; 54(7): 606-10.
197. Fitz Gerald J. M., Macklem P. Бронхиальная астма с летальным исходом. / ВИНТИ РАН. Серия Медицина. - 1997- № 2. - С. III-IV.
198. Flaherty D. K., Geller M., Surfus J. E. et al. / *J. Allergy*. - 1980. - Vol. 66, № 5. - P. 4-8 - 416.
199. Flint K. C., Leung K. B. P., Hudspith H. N. et al. "The function and properties of human lung mast cells". In: "Reversible airway obstruction: Neurohumoral mechanisms and treatment" Symposium 6 - 8 June, 1985.
200. Fontaine V., Deniaud F., Lefort F., Lecoutour X., Brun J. Epidemiology of childhood asthma in the department of Calvados. / *Rev Pneumol Clin* 1999 Mar; 55(1): 5 -11.
201. Foucard T. The wheezy child. / *Acta Paediatr. Scand.*, 1985.- Vol.74, № 2.- P. 172-178.
202. Furukawa C. T. Recent immunologic findings of allergy to atopic dermatitis. / *Ann. Allergy*. - 1979. - Vol. 42. № 4. - P. 6 - 75.
203. Furukawa C. T., Altman L. C. Defective monocyte and polymorphonuclear leukocyte chemotaxis in atopic disease. / *J. Allergy and Clin. Immunol.* - Vol. 61.- № 5. - P.288 - 293.
204. Garrett M. H., Hooper M. A., Hooper B. M., Rayment P. R., Abramson M. J. Increased risk of allergy in children due to formaldehyde exposure in homes. / *Allergy* 1999 Apr; 54(4): 330 -7.
205. Gautrin D, et al. Is reactive airways dysfunction syndrome (RADS) a variant of occupational asthma ? { abstract }. / *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 310.
206. Geunt B., Leclerc F., Nyuts J.P. et al. La broncholie oblitérante du nourrisson. - *Ann. Pédiat.*, 1981, vol. 28, N 5. - P. 583 - 586.

207. Gilliland F. D., Mc Connell R., Peters J., Gong H. A Theoretical Basis for Investigating Ambient Air Pollution and Children's Respiratory Health. / Environmental Health Perspectives. vol. 107, Supp. 3, June, 1999, p. 403 - 406.
208. Gorski P., Rozniecki J., Kuzminska B., Grzegobczyk J. "Bronchial and basophil reaction to polymixin B in asthmatic patients". Allergy 40 (1): 70, 1985.
209. Grant E. N., Daugherty S. R., Moy J., Nelson S. G., Piorkowski J. M., Weiss K. B. Prevalence and burden of illness for asthma and related symptoms among kindergartners in Chicago public schools. / Department of Immunology / Microbiology, Rush Medical College, Chicago, Illinois, USA. Ann Allergy Asthma Immunol 1999 Aug; 83(2): P. 113-20.
210. Guebelle F. Small airway physiology in childhood. - Mod. Probl. Pediat. 1982, vol. 21. - P. 2.
211. Gustafsson P., Tsanakas J., Gold M., Primhar R., Padford M. et al. Comparison of efficacy and safety of inhaled fluticasone propionate 200 mcg/day in mild and moderate asthma. / Archives Disease in Childhood 1993, 69: 206 - 211.
212. Hackney JD, WS. Environmental factors: air pollution, weather, and noxious gases, in Weiss EB, Stein M (eds), Bronchial Asthma. Mechanisms and Therapeutics, 3rd ed. Boston, Brown, 1993, ch 45.
213. Hajat S, Haines A, Goubet S A, Atkinson R W, Anderson H R. / Association of air pollution with daily GP consultations for asthma and other lower respiratory conditions in London. / Thorax, 1999, Jul; 54(7): 597-605.
214. Halvorsen R., Eggesb M., Botten G. Reaction to food. / Voksentoppen Senter for asthma og allergi, Oslo. Tidsskr Nor Laegeforen 1995.- Dec 10, V. 115-N 30- P. 3730-3733.
215. Hall W. J., Hall C. B. Bacteria and viruses in etiology and treatment, 564- 73.
216. Hataoka J., Okayata M. et al. Decrease in beta adrenergic receptors of lymphocytes in spontaneously acute asthma. / Chest. - 1993. - V. 104, № 2, -

- P. 508- 514 .
- 217.Hill R. A., Standen P. J., Tattersfield A. E. Asthma, wheezing, and school absence in primary schools ./Arch. Dis. Childh.- 1989.- Vol. 64.-P.246-251.
- 218.Hoeck G., Brunnekreef B. / Environm. Research. - 1994. - V.48. - P. 328-335.
- 219.Holgate S. Mediator and cytokine mechanisms in asthma . Thorax 1993 ; 48 : 103 – 109 .
- 220.Holt P. Early acquisition of sensitization in childhood asthma. / Pediat. Pulmonol. 1995. Suppl. № 11 . - P.. 44-46.
- 221.Hopkin J. M. The origins of atopic disorder . / Аллергология, 1999. - № 3, С. 3-6.
- 222.Hopkin J. M. The rise of asthma and atopy. / Quart . J. Med.-1998- vol. 91 - P. 169-170.
- 223.Huston D . P . Interlekin – 5 : a therapeutic in asthma . International journal on immunorehabilitation , September 1997 , N 7 .- P . 5-12 .
- 224.Hutchison DCS . Proteinase inhibitor deficiency./ Respiratory Medicine Second edition . W. B. Saunders Company LTD 1995 ; 37 (2):8.
- 225.Immunologic Disorders in Infants and Children (E . R . Stiehm ed .) W . B . Saunders Company - 1996 .
- 226.Immunotoxicology and immunopharmacology.// Eds. J. Dean et al.- New York, 1985.- №4.
- 227.Immunotoxicology./Eds G. G. Gibson, R. Hubbard, D. V. Parke.- London, 1983.
- 228.Kabesch M., Schaal W., Nicolai T., von Mutius E. Lower prevalence of asthma and atopy in Turkish children living in Germany. / Eur Respir J 1999 Mar; 13(3): 577-82.
- 229.Kager S.Respiration 50 (Suppl . 2) : 31 , 1986
- 230.Kaliner M. A. Mast cell-derived mediators and clinical relevance. Symposium. 29021 june, 1979. Hamilton. Ontario, Canada. McMaster Univ., Astra Pharmac., 1980.- P. 175-189.
- 231.Kay A . B . “ Provoked asthma and mast cells . “ Amer Rev Respir

- Disease 135 (5) : 1200 , 1987 .
- 232.Kazazian H . A genetics view of lung disease . – Amer . Rev. Resp . Dis . , 1976 , vol . 113 , N 3 . - P. 261 – 265 .
- 233.Kerrebijn JF (1976). Beclomethasone dipropionate in long-term treatment of asthma in children. J. Pediatr, 89: 821-826.
- 234.Knicker W . T . Ig E – mediated allergy . Diagnostic tools and strategies . – In : Allergy unmasked . A new understanding Medical Education Dynamics . Woodbridge . N . Y . , USA , 1979 .- P. 52 – 69 .
- 235.Lebowitz M.J. The use of flow rate measurements in respiratory diseases./Ped . Pneumol , 1991; 11: 166 - 174 .
- 236.Lee T . H . , Nagakura T . , Cromwell O . , et al . “ Neutrophil chemotaxis activity and histamine in atopic and nonatopic subjects after exercise – induced asthma “ . Amer Rev Respir Disease 129 (3) : 409 , 1984 .
- 237.Maier W . C, Arrighi H . M., Morray B., Llewellyn C., Redding G . J. Indoor Risk Factors for Asthma and Wheezing Among Seattle School Children . / Environmental Health Perspectives .- 1997-№2, vol. 105, p. 208.
- 238.March D G , Lockhart A , Holgate S T (eds) . The Genetics of Asthma . Oxford , Blackwell Scientific . 1993 .
- 239.Marks M . B . Respiratory tract allergy to household pet birds . Ann . Allergy, 1984 , vol . 52 .- P. 36 – 57 .
- 240.Marsh D G et al .The genetics of asthma. Blackwell ,London 1993 ; 201– 213.
- 241.Mattys H . Definition der Krankheitsbild . – In : Expertengesprach Asthma – Bronchitis – Emphysem . Verlag , Frankfurt / Main , 1982. - S . 2 –25 .
- 242.Maunard RL . Air pollution : should we be concerned about it ? [editorial] . / J R Soc Med 1993 ; 1993 ; 86 : 63-64 .
- 243.Mc Connell R, Berhane K, Gilliland F, London S J, Avol E, Gauderman W J, Margolis H G, Lurmann F, Thomas D S, Peters J M . Air Pollution and Bronchitic Symptoms in Southern California Children with Asthma . / Environ Health Percept , 1999 , Sep; 107 (9) : 757 -760 .

244. Mc Conochie K. M. Bronchiolitis . What's in the name ? Marginal comment./Amer. J. Dis. Child., 1983, vol. 137, № 1, p. 11 - 13.
245. Medici T. C. , Radelovic P. Bronchial mucus and drugs . – In : Asthma Series . Collected edition . Nos . 1 – 6 . Sandoz , Basel , 1984. - P. 74-80.
246. Mok J . G . , Simpson H . - Symptoms atopy and bronchial reactivity after lower respiratory infection in infancy . - Arch . Dis . Child . , 1984 , vol . 59 , N 4 . - P . 299 - 305 .
247. Montefort S., et al . The site of the bronchial epithelium in asthmatic and nonasthmatic subjects. Thorax 1992; 47: 499-511.
248. Morris HG. Mechanisms of glucocorticoid action in pulmonary disease. Chest, 88-2 August ; 88 (2 Suppl) : 133S- 141S, 1985 .
249. Nadel G . A . Autonomic regulation of airway smooth muscle, in Nadel JA (ed), Physiology and Pharmacology of the Airways, New York, Marcel Dekker, 1980, ch 5.
250. Nadel JA. Autonomic regulation of airway submucosal gland secretion.- In: Airway reactivity. Mechanisms and clinical relevance. Symposium. 20-21 June, 1979, Hamilton. Ontario, Canada. McMaster Univ., Astra Pharm., 1980.- P. 54-58.
251. Nelson H . , Szeffler S . , Martin R . “ Regular inhaled beta –adrenergic agonists in the treatments of bronchial asthma : beneficial or detrimental ? “ Am . Rev . Dis . 144 : 249 – 250 , 1991 .
252. Nelson H. S. “The atopic disease.” Ann Allergy 55(3): 441, 1985.
253. Norris G., Young Pong S. N., Koenig J. Q., Larson T. V., Sheppard L., Stout J. W. An Association between Fine Particles and Asthma Emergency Department visits for Children in Seattle. / Environmental Health Perspectives. -1999-vol. 107, № 6.- P. 489.
254. Nrije N , J . , Raatgeep R . E . , Degenhart H . J . et al “ Altered leukocyte response in relation to the basic abnormality in children with asthma and bronchial hyperresponsiveness “ . Amer Rev Respir Disease 130 : 744, 1984 .

- 255.Oehling A., Crisci CD., Sanz ML., Subira ML. Immunosuppressive effect of corticosteroids on rabbit's humoral and cellular response./Allergol et Immunopathol, July - August ; 4 (4): 255-268, 1976.
- 256.Ormerod L P , Myers P , Prescott R J . Prevalence of asthma and ` probable` in the Asian population in Blackburn , U. K. / Respir Med , 1999 , Jan ; 93 (1): 16-20 .
- 257.Pararajasingam C D , et al . Comparison of the prevalence of asthma among Asian and European children in Southampton . Thorax 1992 ; 47 : 529 – 532 .
- 258.Paupe J. Facteurs de risque atopique in utero. / Rev. fr. allergol. et immunol. clin. 1994. 34, № 5 .- P 397-398.
- 259:Pauwels R., Joos G., Van der Straeten M. Bronchial hyperresponsiveness is not bronchial asthma. Clinical Allergy 1988; 18: P. 317-321.
- 260.Peters A., Dockery D., Heinrich J., Wichmann H. E. / Environm. Health. Perspect.-1997-V.105.-P. 430-435.
- 261.Phelan P D, Landau LI, Olinsky A (1990). Respiratory illness in children./Oxford, Blackwell Scientific Publications .
- 262.Pierson W E , Koenig J Q . Respiratory effects of air pollution on the allergic disease . / J Allergy Clin Immunol 1992 ; 90 : P. 557 - 566 .
- 263.Polli G., Jaffuel D., Demoly P. et al. Epidemiologie descriptive et analytique des fatuers environnementaux ./Rev. Mal. Resp. - 1996.-Vol.13, № 5.- P.455-465.
- 264.Pope C. A., Dockery D. W. / Amer. Rev. Respirat. Diseas -1992- V. 145.-P. 1123-1128.
- 265.Pope C. A., Dockery D. W., Spnglr J. D., Razinne M. E. / Amer. Rev. Respirat. Diseas-1991.- V. 144.- P. 668-674.
- 266.Principles for Evaluating Health Risks Chemicals During Infancy and Early Childhood. The need for a Special Apporoach . (Environmental Health Criteria 59, WHO.) - Geneva, 1986.
- 267.Pseudo - Allergic Reaction. / (Basel: Karger) 1, 2, 3, 1981-1982.
- 268.Quackenboss J. J., Lebowitz M. D., Krzyanowski M. The normal range of

- diurnal changes in peak expiratory flow rates : Relationship to symptoms and respiratory diseases ./Am Rev Respir Dis , 1991; 143: P. 323 - 330.
- 269.R . J . Joost van Neerven et al . T – cell responses to allergens : epitope – specificity and clinical relevance . / Immunology Today 1996 ,17 (11):526 – 32 .
- 270.Ring J ., Allen D . , Mathison D . A . , Spiegelberg H . L . “ In vitro releasability of histamine and serotonin : Studies of atopic patients “ J Allergy Clin Immunol 63 (3) : 177 . 1979 .
- 271.Ring J ., Mathison D . A . O'Connor R . “ In vitro cyclic nucleotide responsiveness of leukocytes in platelets in patients suffering from atopic dermatitis “ Int Arch Allergy Clin Immunol 65 : 1 , 1981
- 272.Romagnani S . Role of Th2 lymphocytes in the genesis of allergic disorders and mechanisms involved in their development , in Holgate ST , et al (eds) , Asthma : Physiology , Immunopharmacology , and Treatment . London , Academic Press, 1993 , ch 13 .
- 273.Ruffili A . et . al . HLA class II alleles positively and negatively associated with responsiveness to the major allergens from *Parietaria* and *Olea* . / Proceedings of the XVI European Congress of Allergology and Clinical Immunology , 1995 ; 207 – 211 .
- 274.Rutishauser M., Hollander A. B. Veränderungen in den kleinen Luftwegen als Langzeitfolge einer akuten bronchiolitis und Vorstadium einer chronischen obstruktiven Atemwegkrankungen beim Erwachsenen./ Schweiz. Med. Wschr., 1983, Bd 113, № 43, S. 1540-1543 .
- 275.S . Holgate . The inflammatory basis of asthma and its implications for drug treatment . / Clin . Exp . Allergy 1996 , 26 (Suppl 4) : 1 – 4 .
- 276.Sakamoto H., Ida S., Yakishima T. Effect of influenza virus infection on allergic sensitisation to aerosolised ovalbumin in mice./J. Immunol. 1984 - Vol. 132 № 5 . - P.2614- 2617.
- 277.Sampson H . A . , Broadbent K . R . , Bernhiesel – Broadbent J . “ Spontaneous release of histamine from basophils and histamine –

- releasing factor in patients with atopic dermatitis and food hypersensitivity " *N Engl J Med* 321 (4) : 228 , 1989 .
- 278.Sarosi G A , Davies S F . *Fungal diseases of the lung* . New York 1995
- 279.Schwartz J. *Air pollution and Hospital Admissions for Respiratory Disease. / Epidemiology Resources. -1995- P. 20-28.*
- 280.Sears M R , et al . *Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children ./N . Engl . J . Med . 1991 ; 325 : P. 1067 – 1071 .*
- 281.Shamssain M H , Shamsian N . *Prevalence and severity of asthma , rhinitis , and atopic eczema : the north east study . / Arch Dis Child , 1999 , Oct ; 81 (4) : 313 - 7.*
- 282.Sibbald B . *Genetics , in Barnes P J , Rodger IW , Thomson NC (eds) , Asthma : Basic Mechanisms and Clinocal Management . London , Academic Press , 1992 ch 2 .*
- 283.Stenlus B . , et al . *Clinical significance of specific IgE to common allergens. I . Relationship of specific IgE against Dermatophagodes spp. And grass pollen to skin and nasal tests and history ./Clin . Allrgy , 1971 ; 1 : 37 – 55.*
- 284.Szentivany A . *The conformational flexibility of adrenoreceptors and the constitutional basis of atopy . - In : Asthma Series – 2 , 1980 , Sandoz , Basel. -P. 9 – 15 .*
- 285.Tabachnick E. *Infantile asthma ./J. Allergy, 1981, vol. 67, № 5.- P. 339 - 347.*
- 286.Talamo R . C . *Basic and clinical aspects of the alpha -1- antitrypsin .- Pediatrcs , 1975 , vol . 56 N 1.-P. 91- 99 .*
- 287.Teo J , et al . *Childhood Asthma – Changing Trends . 22nd Singapore – Malaysian Congress , 1988 .*
- 288.Turner P., Corkey C., Lee J. et al. *Clinical expressions of immotile cilia syndrome. / J. Pediat., 1981 , vol. 67, № 6.- P. 805-811.*
- 289.Dutau G. et al . *Developpement de l'allergie chez l'enfant. / Rev. fr. allergol.*

- et immunol. clin. 1994. 34, № 5 .- P.387-395.
- 290.von Mutius E , et el . Prevalence of asthma and allergic disorders among children in united Germany : a descriptive comparison . / Br Med J 1992; 305: P. 1395 - 1399 .
- 291.von Mutius E , et el .Difference in the prevalence of asthma between West Germany : the role of atopic sensitization . / Eur Respir J 1993 ; 6 (suppl 17) : 224s .
- 292.Wardlaw A J . The role of air pollution in asthma . / Clin Exp Allergy 1993 ; 23 : P. 81 - 96 .
- 293.Ware J.H., Ferris B.G. Jr., Dockery D.W., Spengler J.D., Stram D.O., Speizer F. E. Effects of ambient sulfur oxides and suspended particles on respiratory health of preadolescent children. / Am. Rev. Respir. Dis. - 1986- May; 133(5) - p. 834-42.
- 294.Warner J . O . , Gotz M . , Landau L . I . , Levison H . , Milner A . D . , Pederson S . , Silverman M . – Management of asthma : a consensus statement . Arch Dis Chil , 1989 ; 64 : -P. 1065 – 1079 .
- 295.Welliver R . C . Viral infections and obstructive airway disease in early life . - Ped . Clin . N . Amer . , 1983 , vol . , 101 , N 6.-P . 889 - 893 .
- 296.Wilson N . M . , - Wheezy bronchitis revisited . Arch Dis Chil , 1989 ; 64 : 1194 – 1199 .
- 297.Wohl MEB, Chernick V (1978). Bronchiolitis./Am Rev Respir Dis , 118: 759 -781.
298. Xu B., Pekkanen J., Jarvlin M. R., Olsen P., Hartikainen A. L. Matrnal infections in pregnancy and the development of asthma among offspring. / Unit of Environmental Epidemiology, National Public Health, Kyopio, Finland. Int J Epidemiol 1999, Aug ; 28 (4): P. 723-7.
- 299.Zebrak J. Tracheobronchomegalie bei Kinden unter Langzeitbeobachtung. / Prax. Klin. Pneumol., 1976, Bd 30.- P. 469-471.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БА	бронхиальная астма
МК	международный консенсус
БОЗ	бронхообструктивные заболевания
БОС	бронхообструктивный синдром
ГРБ	гиперреактивность бронхов
ООБ	острый обструктивный бронхит
ОПБ	острый простой бронхит
РОБ	рецидивирующий обструктивный бронхит
РПБ	рецидивирующий простой бронхит
ОП	острая пневмония
ХНЗЛ	хронические неспецифические заболевания легких
БЛЗ	бронхолегочные заболевания
ДП	дыхательные пути
СГДП	симптомы со стороны глубоких дыхательных путей
СГВП	симптомы со стороны нижних дыхательных путей
АД	атопический дерматит
ЛТ	ларинготрахеит
МСВ	максимальная скорость выдоха
ХОБ	хронические обструктивные болезни
ФН	физическая нагрузка
БО	бронхиальная обструкция
СРМ	симптомы респираторной аллергии
РМ	тонкодисперсные фракции пыли и их размер в микронах
ПДК сс	предельно допустимые концентрации (средне суточные)
ГКС	Глюкокортикостероиды
ISC - USA	институт устойчивых сообществ, США
ID	
АРЦ	аллерго-респираторный центр
АШ	астма - школа
СМУ	среднемноголетний уровень
МЦК	мукоцилиарный клиренс
МЗ	местная защита
ААП	антиастматические препараты
СИТ	специфическая иммунотерапия
HLA	от англ. "Human leucocyte antigen", система лейкоцитарных антигенов
ВСД	вегето-сосудистая дистония
НСТ	нитросиний тетразолий
НСТ спонт.	относительное число фагоцитирующих нейтрофилов спонтанное
НСТ стимул.	относительное число активированных нейтрофилов
ИС	индекс стимуляции
% ФАГ	процент нейтрофилов участвующих в фагоцитозе
КАФ	коэффициент активности фагоцитоза

ИЗФ	индекс завершенности фагоцитоза
ФЧ	фагоцитарное число(количество поглощенных фагоцитами микробов)
CD3	зрелые Т-клетки
CD4	Т-хелперы/ индукторы
CD8	Т-супрессоры/ цитотоксические лимфоциты
ИЛ	интерлейкин
ИГ, Ig	иммуноглобулины (А,Е, G,М)
ЦЛ	цистеиновые лейкотриены
ХС	холестерин
ЛПНП	липопротеины низкой плотности
ИФА	метод иммуноферментного анализа
РЭГ	Реоэнцефалография
КИГ	Кардиоинтервалография
ЭЭГ	Электрокардиография
ЭХОЭГ	Эхоэнцефалография
УЗИ	Ультразвуковое исследование

Министерство здравоохранения Российской Федерации

УПРАВЛЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
МУНИЦИПАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ г.ПЕРВОУРАЛЬСК

623102 г.Первоуральск, ул.Вайнера, 4а
тел.4-56-83 ; факс 4-55-23

р/счет 4020581020000160021
РКЦ г.Первоуральска

30 сентября 1999 года

№ 227

СПРАВКА О ВНЕДРЕНИИ

Дана БРЕЗГИНОЙ Светлане Васильевне в том, что материалы ее докторской диссертации имеют практическое применение в работе педиатров на этапах выявления, диагностики, лечения и профилактики бронхообструктивных состояний у детей г.Первоуральска.

Главный педиатр УЗО



М.М.АРХИПОВА

АКТ ВНЕДРЕНИЯ.

Создание первого в Свердловской области детского аллерго-респираторного центра, под руководством заведующей специализированным отделением С.В. Брезгиной, с астма школой, с проведением астма дня, составленная ею и утвержденная администрацией города антиастматическая программа позволили внедрить в практику городского здравоохранения рекомендации Международного Консенсуса по лечению и диагностике бронхиальной астмы у детей. Проведенное анкетирование детского населения города, в рамках антиастматической программы, по выявлению распространенности атопии и астмы, иммунологические исследования большой группы детей способствовали улучшению диагностики ее и осмыслению важности данной проблемы в городе, что обеспечивало принятие административно управленческих решений.

Разработанные в процессе исследования методические рекомендации по диагностике, факторам риска и лечению детей с БОЗ и, конкретно астмы, у детей активно внедряются в лечебно-профилактические учреждения г. Нижнего Тагила.

Начальник управления
здравоохранения г.Нижний Тагил
Заместитель начальника
управления здравоохранения
по родовспоможению и детству



В.А.Геймбух

М.М.Нечаева

АКТ

внедрения методических рекомендаций врача Брезгиной С.В. – к.м.н.
по внедрению в работу пульмонологического отделения ОДКБ №1
под названием: «*Рекомендации по выявлению, лечению и
профилактики бронхо- обструктивного синдрома у детей*».

Сотрудники указанного отделения отмечают их ценность в отношении использования в дифференциальной диагностике бронхиальной астмы и других бронхо-обструктивных заболеваний, в выявлении ранней бронхиальной астмы у детей младшего возраста, а следовательно и в проведении комплексного лечения с целью предотвращения формирования тяжелых форм бронхиальной астмы и инвалидизации больных.

15.12.99

Нач. мед ОДКБ № 1



Л.А. Уфимцева



30 июля 1999г.

ТОО «Рифей ЛТД»

Координатору проекта «Возьмем астму под контроль»

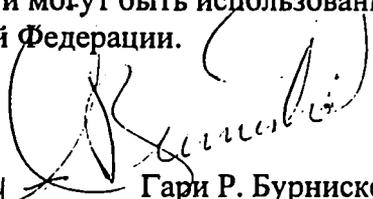
Г-же Брезгиной С.В.

Уважаемая Светлана Васильевна!

Московское представительство ИУС сообщает, что Ваш проект № 43/2 «Возьмем астму под контроль» официально закрыт 30 июля 1999 г.

Московское представительство ИУС считает, что результаты Вашего проекта, полученные при финансовой поддержке ISC - US AID, являются значительным вкладом в дело охраны окружающей среды, рационального природопользования и могут быть использованы для последующего тиражирования в Российской Федерации.

Директор Московского Представительства
Института Устойчивых Сообществ


Гари Р. Бурниске

Менеджер проекта РОЛЛ


Руслан О. Бутовский

АКТ ВНЕДРЕНИЯ.

Создание первого в Свердловской области детского аллерго-респираторного центра, под руководством заведующей специализированным отделением С.В. Брезгиной, с астма школой, с проведением астма дня, составленная ею и утвержденная администрацией города антиастматическая программа позволили внедрить в практику городского здравоохранения рекомендации Международного Консенсуса по лечению и диагностике бронхиальной астмы у детей. Проведенное анкетирование детского населения города, в рамках антиастматической программы, по выявлению распространенности атопии и астмы, иммунологические исследования большой группы детей способствовали улучшению диагностики ее и осмыслению важности данной проблемы в городе, что обеспечивало принятие административно управленческих решений.

Разработанные в процессе исследования методические рекомендации по диагностике, факторам риска и лечению детей с БОЗ и, конкретно астмы, у детей активно внедряются в лечебно-профилактические учреждения г. Нижнего Тагила.

Начальник управления
здравоохранения г.Нижний Тагил
Заместитель начальника
управления здравоохранения
по родовспоможению и детству



В.А.Геймбух

М.М.Нечаева

АКТ

внедрения методических рекомендаций врача Брезгиной С.В. – к.м.н.
по внедрению в работу пульмонологического отделения ОДКБ №1
под названием: *«Рекомендации по выявлению, лечению и
профилактики бронхо- обструктивного синдрома у детей».*

Сотрудники указанного отделения отмечают их ценность в отношении использования в дифференциальной диагностике бронхиальной астмы и других бронхо-обструктивных заболеваний, в выявлении ранней бронхиальной астмы у детей младшего возраста, а следовательно и в проведении комплексного лечения с целью предотвращения формирования тяжелых форм бронхиальной астмы и инвалидизации больных.

15.12.99

Нач. мед ОДКБ № 1



Л.А. Уфимцева



30 июля 1999г.

ТОО «Рифей ЛТД»

Координатору проекта «Возьмем астму под контроль»

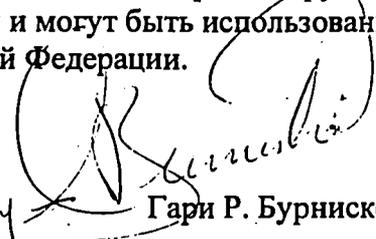
Г-же Брезгиной С.В.

Уважаемая Светлана Васильевна!

Московское представительство ИУС сообщает, что Ваш проект № 43/2 «Возьмем астму под контроль» официально закрыт 30 июля 1999 г.

Московское представительство ИУС считает, что результаты Вашего проекта, полученные при финансовой поддержке ISC - US AID, являются значительным вкладом в дело охраны окружающей среды, рационального природопользования и могут быть использованы для последующего тиражирования в Российской Федерации.

Директор Московского Представительства
Института Устойчивых Сообществ


Гари Р. Бурниске

Менеджер проекта РОЛЛ


Руслан О. Бутовский