

**НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
ИНСТИТУТ ГОРНОЙ ФИЗИОЛОГИИ**

**УНПК «МЕЖДУНАРОДНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ КЫРГЫЗСТАНА»
МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСШАЯ ШКОЛА МЕДИЦИНЫ**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
им. И.К. Ахунбаева**

Межведомственный диссертационный совет Д 03.16.533

**На правах рукописи
УДК 616.24-092.9:616.155.18**

Калматов Романбек Калматович

"Патогенетические механизмы и особенности развития заболеваний верхних дыхательных путей инфекционно-аллергической природы в детском возрасте"

(клинико-экспериментальное исследование)

14.03.03 – патологическая физиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Бишкек – 2017

Работа выполнена на кафедре морфологии международного медицинского факультета Ошского Государственного университета

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор
Белов Георгий Васильевич

Официальные оппоненты: член-корр. РАМН доктор мед. наук, профессор
Ефремов Анатолий Васильевич

доктор медицинских наук, профессор
Какеев Бакир Аскарлович

доктор медицинских наук, профессор
Алымкулов Раушанбек Добулбекович

Ведущая организация: ФГБОУ ДПО Институт повышения квалификации
Федерального медико-биологического агентства Москва, Волоколамское шоссе, 91

Защита состоится «14» апреля 2017 г. в 14:00 часов на заседании межведомственного диссертационного совета Д 03.16.533 при Институте горной физиологии НАН КР, Международной высшей школы медицины УНПК МУК и Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева МЗ КР в конференц зале УНПК МУК (720001, Бишкек, пр.Чуй, 255а). Сайт диссовета <http://iuk.kg/science/vak-kr/257-mezhvedomstvennyy-dissertacionnyy-sovet..html>

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УНПК МУК (720071, Бишкек, пр.Чуй, 255а).

Автореферат разослан « 13 » марта 2017 г.

**Ученый секретарь
диссертационного совета,
д.м. н., с.н.с.**

Джунусова Г.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации. В Кыргызстане, как и целом в мире, имеет место рост заболеваний верхних дыхательных путей инфекционно-аллергической природы у детей [М.Е. Загорянская и соавт., 2003, Н.Э. Уметалиева, 2007], что связывают с аллергизацией и ухудшением экологии окружающей среды. Обычная противовоспалительная терапия ринитов, отитов, синуситов не всегда приводит к выздоровлению, спустя несколько месяцев, заболевание вновь может обостриться. Это послужило основой для выделения категории часто болеющих детей (ЧБД) [В.Ю. Альбицкий, А.А. Боронов, 1986]. Ситуация заставляет вести поиск новых патогенетических методов восстановительного лечения, так как ЧБД отстают в развитии, нередко потом заболевают бронхиальной астмой (БА). БА представляет собой важнейшую медико-социальную и экономическую проблему, общемировая заболеваемость БА увеличивается с каждым годом [Anandan S. et al., 2010; Anderson G.P., 2008; Holgate S.T. et al., 2010].

В последнее десятилетие появились ряд работ по лечению отитов и синуситов местным применением модификатором и стимуляторов сурфактанта [Mautone, 2004]. Однако, предлагая средства для лечения и профилактики отита, авторы не дают критериев оценки поверхностно-активных свойств содержимого внутреннего уха. Хотя, в начале 21 века в слизистой внутреннего уха, евстахиевой трубы и некоторых других органов выявлены коллектины, схожие с протеинами сурфактанта легких [JF. Mc Guire, 2002, JM. Luo et al., 2004, Г.В. Белов и соавт., 2005]. С нашей точки зрения представляется практически значимым изучить возможность определения поверхностной активности (ПА) секрета внутреннего уха и евстахиевой трубы в назофарингеальных смывах для диагностики нарушений сурфактантов уха. Возможно, эти показатели могут стать критериями эффективности восстановительного лечения детей с заболеваниями верхних дыхательных путей и больных бронхиальной астмой.

Общепризнанно, что в организме больного с заболеваниями легких и верхних дыхательных путей в результате патологического процесса развиваются изменения на клеточном и молекулярном уровне, которые в норме практически отсутствуют [Бримкулов Н.Н., Белов Г.В., 1989; Holgate S.T., 2011; Rubin V.K., 2002]. Эти сдвиги могут быть оценены с помощью лабораторного изучения биологических образцов: например, жидкости, получаемой при бронхоальвеолярном лаваже, промывании носа, исследовании крови, проб ткани легкого [Белов Г.В. и др., 1995; Добрых В.А., Мун И.Е., 2005]. Рядом исследователей было предложено применение методов оценки физико-химических показателей конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ) и эндоназальных смывов

(ЭНС) в качестве индикаторов активности патологических процессов в ВДП [Поважная Е.Л. и др., 1996; Kaiko G.E., Foster P.R., 2011; Karaaslan C. 2012].

К настоящему времени проведено большое количество исследований, подтвердивших, что изменения процессов свободнорадикального окисления (СРО) и функции антиоксидантной системы (АОС) вносят существенный вклад в патогенез инфекционно-аллергических заболеваний, в частности, активные формы кислорода играют важнейшую роль в патогенезе БА [Болевич С., 2006; Li Y. et al., 2014; Mathias L.J. et al., 2013]. Также установлено, что для патологии, сопровождающейся повышением активности СРО, характерно развитие окислительного стресса, что в полной мере относится и к острым респираторным заболеваниям у часто болеющих детей [Соодаева С.К., 2006; Rahman I. et al., 2006].

Очевидно, что результаты исследований иммунного статуса, процессов СРО, а также локальных физико-химических характеристик состояния ВДП у часто болеющих детей, сравнение этих данных с показателями детей, страдающих бронхиальной астмой, позволит выявить определенные закономерности развития этих заболеваний, даст возможность определить критерии перехода ребенка из статуса «часто болеющего» в статус больного бронхиальной астмой.

Связь темы диссертации с научными программами.

Работа выполнена в инициативном порядке.

Цель работы:

Патогенетическое обоснование путей оптимизации диагностики и лечения часто болеющих детей и детей с бронхиальной астмой.

Задачи исследования:

1. Определить биологическое значение изменений свободнорадикального окисления липидов и поверхностной активности сурфактанта слизистых оболочек при моделировании аллергического воспаления носоглотки и верхних дыхательных путей на экспериментальных животных.
2. Разработать методику определения поверхностной активности сурфактантов слизистых оболочек человека.
3. Охарактеризовать состояние эпителия верхних дыхательных путей по физико-химическим показателям эндоназальных смывов и конденсата выдыхаемого воздуха у часто болеющих детей и у детей с бронхиальной астмой.
4. Оценить иммунный статус и неспецифическую резистентность, состояние процессов свободно радикального окисления, дать цитологическую и микробиологическую характеристику эпителия верхних дыхательных путей у часто болеющих детей и у детей с бронхиальной астмой.
5. Выявить взаимосвязь изменений поверхностной активности конденсата выдыхаемого воздуха, назофарингеальных смывов у обследованных боль-

ных со сдвигами известных иммунологических, морфологических, цитологических показателей.

6. Изучить динамику показателей эндоназальных смывов и конденсата выдыхаемого воздуха, а также параметров перекисного окисления липидов у часто болеющих детей и детей с бронхиальной астмой под влиянием лечения.
7. Предложить новые патогенетические методы лечения и профилактики воспалительных заболеваний ВДП и бронхиальной астмы.

Научная новизна полученных результатов

Впервые разработана методика определения ПА эндоназальных смывов, конъюнктивальных смывов, смывов внутреннего уха у лабораторных животных и у человека.

Впервые в экспериментальных моделях продемонстрированы изменения показателей поверхностной активности смывов (конъюнктивальных, эндоназальных, бронхоальвеолярных, внутреннего уха) и конденсате выдыхаемого воздуха кроликов при банальном и аллергическом воспалении слизистых верхних дыхательных путей, сочетающиеся с повышением показателей свободно-радикального окисления этих биосубстратов.

Впервые охарактеризованы изменения физико-химических характеристик назальных смывов и КВВ у часто болеющих детей и детей с БА, выполнена сравнительная оценка выявленных сдвигов у обследованных контингентов больных.

Представлены новые данные о состоянии и динамике показателей иммунного статуса, параметров СРО и АОЗ в сопоставлении с характеристиками локального состояния верхних дыхательных путей у часто болеющих детей и детей с бронхиальной астмой при проведении патогенетически обоснованного лечения.

Описаны значимые корреляции между показателями иммунного статуса и характеристиками состояния верхних дыхательных путей, параметрами интенсивности процессов СРО и активности антиоксидантной системы (ферментов СОД и каталазы) у обследуемых контингентов больных.

Впервые продемонстрировано, что проведение патогенетически обоснованного лечения в отношении рассмотренных в рамках исследования нозологий проявляется снижением частоты жалоб и уменьшение частоты обострений БА и острых респираторных инфекций.

Полученные данные позволили обосновать концепцию совершенствования лечебно-диагностических мероприятий в отношении ЧБД и детей с БА с учетом современных представлений о молекулярно-клеточных основах патогенеза заболеваний верхних дыхательных путей инфекционно-аллергической природы, в основе которой положение о том, что обоснованное лечение должно включать

нормализацию функции иммунной системы, снижение интенсивности СРО и повышение активности АОС у данной категории больных.

Практическая значимость научных исследований

Продемонстрирована необходимость совершенствования подходов к диагностике и лечению ЧБД и детей с БА с учетом современных представлений о молекулярно-клеточных основах патологии верхних дыхательных путей. Обоснована необходимость применения в клинической практике методов оценки состояния слизистой оболочки носоглотки у этих контингентов больных.

Рекомендовано дополнить комплекс лечебно-профилактических мероприятий в отношении ЧБД и детей с БА с мерами по оптимизации баланса про- и антиоксидантных систем организма.

Результаты выполненных исследований позволяют осуществить индивидуальный выбор наиболее оптимального режима лечебно-реабилитационных мероприятий у ЧБД и детей с БА.

Показано, что использование разработанного подхода позволяет повысить клиническую эффективность лечения этих контингентов больных.

Экономическая значимость полученных результатов

При использовании разработанных методов диагностики аллергического воспаления верхних дыхательных путей и бронхиальной астмы уменьшаются сроки анализа и, следовательно, постановки диагноза. Вместо многочисленных анализов предлагаются в качестве маркеров определение ПА в субстратах получаемых атравматично (КВВ и эндоназальный смыв), что особенно важно в педиатрической практике. Анализ ПА не требует дорогостоящей аппаратуры, позволяет снизить затраты на реактивы и расходные материалы.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. У часто болеющих детей и детей с бронхиальной астмой изменены физико-химические характеристики эндоназальных смывов и конденсата выдыхаемого воздуха. Эти изменения выявляются также при экспериментальном моделировании банального и аллергического воспаления и они являются проявлениями процессов, происходящих на молекулярном и клеточном уровне в слизистой оболочке верхних дыхательных путей при рассматриваемых патологиях, лежащих в основе патогенеза этих нозологий.

2. У часто болеющих детей и детей с бронхиальной астмой выявляются как общие, так и локальные проявления нарушений функции иммунной системы, проявляющиеся сдвигами баланса субпопуляций лимфоцитов, изменениями уровней иммуноглобулинов и цитокинов в периферической крови, изменением уровней нейтрофилов и эозинофилов в слизистой оболочке верхних дыхательных путей и увеличением колонизации носоглотки патогенной микрофлорой.

3. Важнейшим механизмом и необходимым условием комплекса лечебно-профилактических мероприятий, проводимых детям с частыми инфекционными заболеваниями и больным бронхиальной астмой, является оптимизация баланса проокислительных и антиоксидантных систем организма.

4. Ранняя диагностика нарушений функции иммунной системы и оксидантного статуса организма ЧБД и детей с БА и повышение эффективности их лечения требует совершенствования подходов с учетом современных представлений о молекулярно-клеточных основах патологии верхних дыхательных путей.

Личный вклад соискателя

Соискателем лично поставлены эксперименты, проведен сбор и анализ клинических данных, результатов лабораторных исследований. Биофизические и биохимические исследования конденсата выдыхаемого воздуха и эндоназальных смывов по оригинальным методикам проведены самостоятельно. Данные комплексных исследований самостоятельно обработаны статистически, подготовлен иллюстративный материал, дана интерпретация полученным результатам, подготовлены публикации.

Внедрения

Результаты научных исследований внедрены в практику преподавания кафедры морфологических дисциплин на международном медицинском факультете Ошского государственного университета по курсу патологической анатомии, патологической физиологии по разделу «Аллергия», «Патология органов дыхания».

Результаты научных исследований внедрены в лечебно-диагностический процесс Ошской межобластной детской клинической больницы, Ошской межобластной клинической больницы, Ошской городской территориальной клинической больницы, Кыргызского научно-исследовательского института курортологии и восстановительного лечения.

Апробация результатов диссертации

Результаты исследований доложены и обсуждены на: III съезде пульмонологов Кыргызстана, Ош - 2007; III конгрессе Евро-Азиатского респираторного общества, Астана - 2007; Республиканской научно-практической конференции. «Деятельность санитарно-эпидемической службы и современные проблемы охраны здоровья населения», Караганда - 2009; Всероссийской конференции «Профилактическая медицина - 2011», Санкт – Петербург - 2011; Всероссийском съезде морфологов, Самара - 2011; Международном симпозиуме «Актуальные проблемы биофизической медицины», Киев - 2012; I Международной научно-практической онлайн конференция «Липидология – наука 21 века», Казань - 2013; Научно-практической конференции, посвященной 60-летию института горной физиологии, Бишкек - 2014; V международной научно-

практической конференции «Научные исследования: от теории к практике», Чебоксары – 2015; VIII Международной заочной научно-практической конференции «Медицина: актуальные вопросы и тенденции развития», Краснодар – 2016.

Публикация результатов

По теме диссертации опубликованы 1 монография и 34 печатных работ, из них 2 в иностранных журналах, 20 печатных работ опубликованы в журналах входящих в перечень системы РИНЦ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 249 страницах. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 5 глав результатов собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 30 таблицами и 71 рисунком. Указатель использованной литературы содержит 368 библиографических источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении диссертации приводится актуальность работы, цель и задачи исследования, научная новизна, практическая значимость, сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

В главе 1 «Обзор литературы» даются современные представления о патогенезе и саногенезе воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и бронхиальной астмы. Акцентируется внимание на роль сурфактанта легких и диагностику его нарушений по смывам слизистых и конденсату выдыхаемого воздуха.

Во второй главе «Материал и методы исследования» дана характеристика материалов и методов исследования. Исследование включало экспериментальную и клиническую часть.

Экспериментальная часть решала задачу разработки методики определения поверхностной активности сурфактанта слизистых глаза, полости носа, среднего уха, влагалища у экспериментальных животных и оценить их адекватность при моделировании токсического и аллергического конъюнктивита и синуситов. Эксперименты поставлены на 30 кроликах породы шиншилла массой 1,5-2 кг.

Животным контрольной группы (n-6) ни каких воздействий не проводили. Другой группе кроликов воздействовали на шерсть мордочки формалином (10 мл) и оставляли на 1 час в тесной непрветриваемой камере. Третью группу животных сенсibilизировали введением внутрибрюшино 0,3 мг сухого яичного белка и 30 мг гидроксида алюминия, растворенных в 2 мл физиологического раствора. На 15-19 день после этого закапывали в каждую ноздрю рас-

твор яичного белка, и на 5 день получали модель аллергического воспаления, подтвержденного цитологически и гистологически. Кроликам 4 группы в течение 5 дней вводили ежедневно внутрибрюшинно амброксол из расчета 30 мг/кг. Кроликов 5 группы сенсибилизировали введением внутрибрюшино 0,3 мг сухого яичного белка и 30 мг гидроксида алюминия, растворенных в 2 мл физиологического раствора. На 15-19 день после этого закапывали в каждую ноздрю раствор яичного белка на фоне ежедневных внутрибрюшинных инъекций амброксола из расчета 30 мг/кг. Прижизненно собирался смыв конъюнктивы, путем закапывания физраствора пипеткой в конъюнктивальный мешок и последующего отсасывания, а также КВВ. Смывы внутреннего уха, полости носа и влагалища собирали посмертно, вводя физиологический раствор порциями до получения 1 мл жидкости. Смыв внутреннего уха получали путем прокола барабанной перепонки. КВВ собирался при помощи резиновой маски с клапаном и выпускником в нижней части. Кроликов забивали кровопусканием из яремной вены под гексаналовым наркозом с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Клиническая часть включала обследование 215 детей, которые были разделены на 3 группы: 58 здоровых детей (1 группа – контрольная); 74 ребенка (группа 2) – часто болеющие дети; 83 ребенка (группа 3) – дети с бронхиальной астмой, рандомизированных по возрасту и полу.

Решение поставленных задач осуществлялось в период с 2011 по 2014 гг. на базе Ошской межобластной детской клинической больницы. Родители всех детей, включенных в исследование, подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Детям проводили стандартное клиничко-анамнестическое исследование. Оценивали общее состояние больных, клинические проявления заболеваний и данные клинических, инструментальных и лабораторных исследований. В процессе наблюдения за больными регистрировали частоту обострений БА, частоту острых респираторных вирусных заболеваний и связанных с ними госпитализаций.

Результаты обследования контрольной группы использовали в качестве референтных значений для сравнительной оценки при анализе данных клиничко-лабораторных показателей больных БА и ЧБД.

Методы исследования

Клиническое обследование. Пациенты, включенные в исследование, прошли стандартное клиническое обследование в первый день госпитализации. Все пациенты были опрошены с помощью теста контроля астмы – Asthma Control Test (ACT) по валидизированной русскоязычной версии [Белевский А.С., 2005].

Исследование функции внешнего дыхания проводили при помощи компьютерного спироанализатора «ЭТОН 01-22» (Россия).

Биохимические исследования

Эндоnazальные смывы получали введением по очереди в одну ноздрю и отсасыванием из другой ноздри медицинским вакуумным отсосом физиологического раствора. Детям вводили по 100 мл физраствора. Исследование проводилось в первой порции промывных вод (20 мл), так как в некоторых случаях затем использовался физраствор с добавлением лекарственных препаратов.

КВВ получали утром натощак в условиях основного обмена, химически чистую стеклянную колбу помещали в емкость со льдом, и ребенок в течение 10 минут выдыхал в нее через загубник и соединительную трубку воздух, не форсируя дыхание, собирали 2-5 мл конденсата.

В этих биологических средах определяли показатели поверхностной активности (ПА), а также концентрации ряда веществ и показатели: уровни суммарных липидов, гидроперекисей, диеновых конъюгат, оценивали окислительный индекс (ОИ).

ПА определяли на тензиоспектрометре ТСМ-001 [Белов Г.В. и др., 2005], продукты ПОЛ, каталазу в ЭНС и КВВ – спектрофотометрически.

Также оценивали активность ПОЛ и АОЗ в плазме крови. При этом определяли концентрации диеновых конъюгат, малонового диальдегида (МДА), активность каталазы и супероксиддисмутазы (СОД), общепринятыми методами [Меньшиков В.В. и др., 1987; Костюк В.А. и др., 1990].

Иммунологические исследования

Показатели Т и В –лимфоцитов и иммунорегуляторных субпопуляций Т-клеток (Т-хелперы и Т- супрессоры) определяли методом непрямой иммунофлуоресценции по Р.М.Халитову с соавторами (1995) с помощью моноклональных антител [М.И.Китаев и К.А.Собуров, 2009]

Содержание иммуноглобулинов изотипов А, М и G определяли с помощью ИФА методом двойных антител.

Определение количества общего IgE в сыворотке крови выполняли методом ИФА с использованием наборов реактивов производства «Алкор Био» (Санкт-Петербург). Измерение осуществляли в Международных единицах общего IgE (1 Международная единица =2,4 нг IgE по стандартной кривой калиброванной против второго IgE Международного референс препарата).

При изучении иммунного статуса наряду со стандартным определением содержания в крови эритроцитов и лейкоцитов, подсчета лейкоцитарной формулы, исследованы следующие показатели: определяли количество лимфоцитов, несущих детерминанты CD 3, 4, 8, 16, 22, 25, с помощью моноклональных антител («Мед Био Спектр», Москва) в лимфоцитотоксическом тесте.

Цитологические исследования

Анализировали цитологическую картину отделяемого слизистой оболочки полости носа. Мазки-отпечатки готовили нанесением отделяемого, собранного с помощью ватных туфферов, на предметное стекло с последующей фиксацией смесью Никифорова. Мазки окрашивали по Романовскому-Гимзе, оценивали процентное содержание в них нейтрофилов, эозинофилов и макрофагов.

Микробиологические исследования

С учетом наличия хронических очагов инфекции в слизистой носоглотки у обследуемых детей изучали микрофлору слизистой носа и зева до лечения и после лечения. Взятие материала производили утром натошак со слизистой оболочки носа и зева, материал помещали в стерильную пробирку, направляли на исследование в лабораторию, где его засеивали на дифференциально-диагностические среды для выявления условно-патогенных и патогенных микроорганизмов.

Методы лечения больных

Часто болеющим детям проводили комплекс лечебно-оздоровительных мероприятий в условиях низкогорья, включающий лечебную физкультуру, санацию внелегочных очагов инфекции с применением физических факторов (ингаляции 3% раствором кочкорской соли, электромагнитное поле ультравысокой частоты, сверхвысокой частоты), а также УФО в эритемных дозах рефлекторно-сегментарных зон тремя полями вдоль позвоночника. Кроме того часто болеющие дети получали 2 мл амброксола для ингаляций через небулайзер в течение 10 дней.

Лечение больных с БА осуществляли в соответствии с консенсусом «Глобальная инициатива по бронхиальной астме, 2014 (GINA 2014), при обострении применяли в/в капельно глюкокортикостероиды (дексаметазон в среднем в дозе 16–20 мг/сутки), эуфиллин 5–10 мл/сутки, ингаляционно (небулайзерная терапия) – будесонид 1000 мкг/сутки (буденит стеринеб, пульмикорт), беродуал - 20 капель, кроме того больные получали амброксол для ингаляций по 2 мл через небулайзер.

Базисная терапия вне обострения у пациентов с легкой БА включала применение: монтелукаста (сингуляра) 10 мг/сутки – на ночь, или ингаляционно - интала по 2 вдоха 4 раза в день.

Статистическая обработка полученных данных

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2007. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 20.

Вычислялось среднее значение (M), ошибка средней величины (m). Разницу средних величин оценивали по t-критерию Стьюдента и вероятности p, которую признавали статистически значимой при $p < 0,05$.

Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными выборками в случае распределения, отличного от нормального, применялся W-критерий Уилкоксона. Для оценки связи признаков применяли коэффициент корреляции (r) Спирмена.

Различия между сравниваемыми величинами считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Графические иллюстрации построены при помощи компьютерных программных пакетов Microsoft Excel.

Результаты исследования

В главе 3, посвященной поверхностной активности смывов слизистых оболочек у кроликов в норме и при аллергическом воспалении, приведены результаты ее исследования у кроликов контрольной группы (табл.1) и при моделировании аллергического воспаления.

Смывы всех исследуемых слизистых обладают определенной поверхностной активностью сравнимой с таковой для бронхоальвеолярного смыва, но менее выраженной.

Таблица 1 - Показатели поверхностной активности в различных анализируемых субстратах у кроликов контрольной группы

Субстрат	Число капель	ПН мин	ПН макс	ИС
Бронхоальвеолярный смыв	5,3±1,2	21,1±0,93	55,3±1,3	0,895±0,039
Эндоnazальный смыв	24,2±2,2	31,9±0,6	57,2±1,2	0,569±0,03
Смыв внутреннего уха	27,3±2,5	36,4±1,2	59,2±1,5	0,477±0,031
Смыв влагалища	32,3±2,8	41,4±0,9	62,1±0,9	0,4±0,028
Конъюнктивальный смыв	38,1±3,1	39,2±0,7	58,1±1,2	0,388±0,041
КВВ	38,7±2,1	49,9±0,7	61,4±1,6	0,21±0,022

Снижение ИС шло по направлению конъюнктивальный смыв <смыв влагалища< смыв внутреннего уха <эндоnazальный смыв < бронхоальвеолярный смыв.

Общие липиды и общий белок определялись в каждом из исследованных субстратов. Направленность снижения общих липидов следующая: конъюнктивальный смыв <смыв влагалища< смыв внутреннего уха <эндоnazальный смыв < бронхоальвеолярный смыв, то есть такая же как и ИС. Содержание общего

белка в различных исследованных жидкостях не коррелировало с их поверхностной активностью.

При затравке животных формалином через 1 час морфологически отмечался катаральный синусит, трахеит, бронхит, конъюнктивит с повышенным выделением слез и серозной жидкости из носа.

В смывах слизистой конъюнктивы, полости носа, бронхоальвеолярном смыве достоверно снижалось количество общих липидов, белок наоборот имел тенденцию к повышению. ПА бронхоальвеолярного, эндоназального и конъюнктивального смыва достоверно снижается, что коррелирует с изменениями общих липидов.

При сравнении изменений ИС во 2 и 3 группе животных видно, что при аллергическом воспалении снижение поверхностной активности происходит сильнее нежели при банальном (рис. 1).

При аллергическом воспалении достоверные сдвиги выявлены во всех изучаемых субстратах. При банальном воспалении сдвиги ПА в смыве внутреннего уха и в КВВ оказались недостоверными.

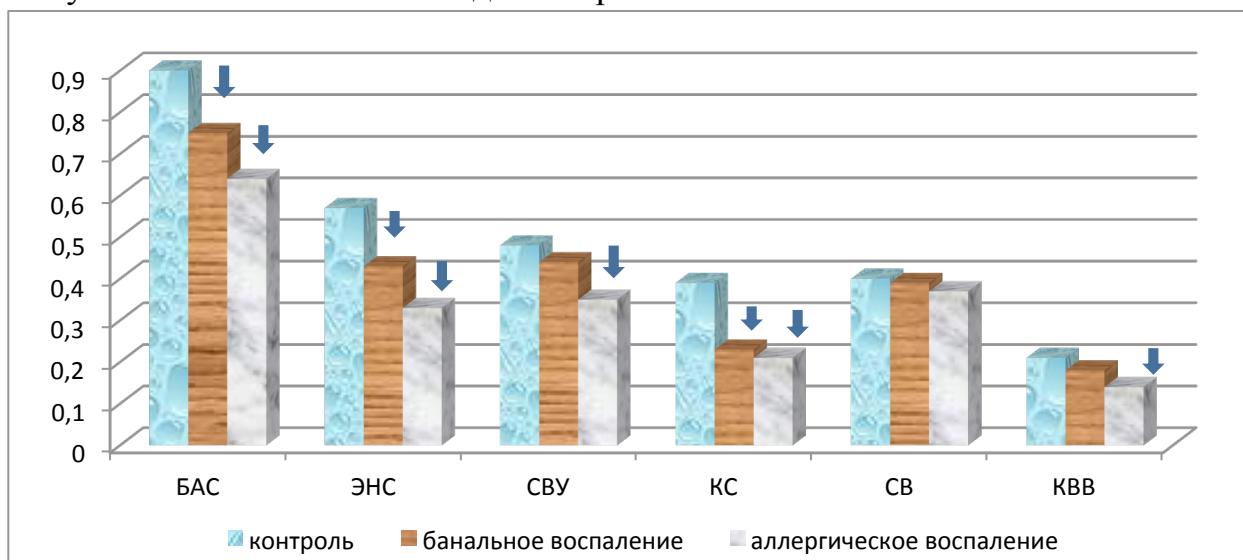


Рис. 1 – Изменения ИС в различных субстратах при банальном и аллергическом воспалении.

Примечание – стрелка – показатель достоверности различия с контрольной группой $p < 0,05$

Таким образом, предложенная методика позволяет определять через изменения ПА состояние сурфактанта слизистых глаза, полостей носа, внутреннего уха, влагалища, где до этого определяли только белки сурфактанта иммуногистохимически и хроматографическим методом. Определение биофизическим методом менее затратное и гораздо быстрее.

Эксперименты с моделированием катарального и аллергического воспаления показали адекватность методики и характеризовались снижением функции

сурфактанта слизистых глаза, полости носа, трахеи, бронхов, а также альвеолярного сурфактанта.

В связи с этим при моделировании аллергического воспаления, оценивался протекторный эффект амброксола на состояние сурфактантов слизистых и свободнорадикального окисления. Эти данные представлены в табл. 2.

В эксперименте доказан протекторный эффект амброксола на развитие аллергического воспаления.

Выраженность сдвигов поверхностной активности и свободнорадикального окисления в смывах слизистых при одновременном введении с аллергеном достоверно снижалось, что является теоретическим обоснованием для его применения в клинике при аллергических заболеваниях ВДП.

Таблица 2 - Влияние амброксола на Индекс стабильности (ИС) смывов разных слизистых оболочек при аллергическом воспалении верхних дыхательных путей.

Субстрат	Стат. величина	Контроль	Аллергическое воспаление ВДП	Амброксол	Аллергическое воспаление + Амброксол
		1	2	3	4
Бронхоальвеолярный смыв	M±m	0,895±0,039	0,714±0,025 P ₂₋₁ <0,05	0,935±0,037	0,794±0,024 P ₂₋₁ <0,05 P ₄₋₂ <0,05
Эндонозальный смыв	M±m	0,569±0,03	0,387±0,03 P ₂₋₁ <0,05	0,639*±0,031	0,504±0,034
Смыв внутреннего уха	M±m	0,477±0,031	0,368±0,031 P ₂₋₁ <0,05	0,483±0,025	0,436±0,026
Конъюнктивальный смыв	M±m	0,388±0,041	0,222±0,021 P ₂₋₁ <0,05	0,393±0,041	0,325±0,021 P ₄₋₂ <0,05
Смыв влагалища	M±m	0,4±0,028	0,37±0,02	0,411±0,028	0,37±0,02
КВВ	M±m	0,21±0,026	0,14±0,015 P ₂₋₁ <0,05	0,217±0,026	0,194±0,014 P ₄₋₂ <0,05

В главе 4 представлены результаты клинического обследования больных.

При анализе частоты различных жалоб у обследуемых детей выявлялись затруднение дыхания, одышка и удушье (в первую очередь у детей с БА). Частота кашля была выше у детей с БА и составила 74,7%, частота заложенности носа у ЧБД в 40,5% случаев. Свистящее дыхание выявлялось только у детей с БА в 28,9 %.

Сравнение частоты различных проявлений аллергии у обследуемых детей показало, что чаще всего в обеих группах отмечалась пищевая аллергия: в группе ЧБД – 29,7%, а у детей с БА – достоверно чаще ($p < 0,05$) - 62,7%. Поствакцинальная аллергия была выявлена у 16 часто болеющих детей, что составило 21,6%, и достоверно чаще у детей с бронхиальной астмой в 35 случаях (42,2%). Лекарственная аллергия также чаще отмечалась у 21 обследуемых ребенка (25,3%) с БА

Анализ частоты выявления микрофлоры носоглотки показал, что наиболее часто у обследуемых детей высевался *Staphylococcus aureus*: в группе ЧБД - 47,3 % и с такой же частотой у детей с БА – 47,0 %.

Оценка частоты наличия различных сопутствующих заболеваний показала, что группы детей были сопоставимы по этим характеристикам, значимых межгрупповых отличий выявлено не было.

Отягощенная по аллергии наследственность закономерно чаще наблюдалась у детей с БА. Так, в группе ЧБД ее частоте составила 36,5 %, в то время как в группе детей с БА значение этого показателя было достоверно выше ($p < 0,05$) – отягощенная по аллергии наследственность была выявлена в 78,3 %.

Рецидивирующие респираторные заболевания была в анамнезе всех часто болеющих детей - 100 %, в то время как в группе обследуемых с БА значение этого показателя было в 3 раза ниже ($p < 0,05$) - 31,3 %.

Таблица 3 - Исходные показатели функции внешнего дыхания обследованных у детей в % от должных величин ($M \pm m$)

Показатели в %	Здоровые дети (n=28)	Группа 2 (ЧБД) (n=74)	Группа 3 (дети с БА) (n=83)
ЖЕЛ	89,62±2,06	87,67 ± 4,35	82,29 ± 4,21 *
ФЖЕЛ	83,69±1,50	74,41 ± 3,66	82,8± 3,5
ОФВ	89,65±1,76	74,64 ± 3,71 *	81,16 ± 3,77 *
ПСВ	80,29±2,15	73,54 ± 4,11	76,76 ± 4,50
МОС25	108,52±2,17	90,14 ± 5,46	126,48 ± 14,25
МОС50	92,95±1,64	77,04 ± 4,01 *	81,43 ± 6,69
МОС75	85,81±2,33	57,43 ± 5,41 *	70,04 ± 4,89 *

Примечание - * - различия достоверны (при $p < 0,05$) относительно значения в группе здоровых детей.

Из таблицы 3 видно, что у часто болеющих детей выявлены достоверные сдвиги ОФВ, МОС50, МОС75, а у детей с БА достоверно снижены ЖЕЛ, ОФВ и МОС75.

В главе 5 приводится характеристика эпителия верхних дыхательных путей и оценка процессов свободнорадикального окисления у детей с инфекционной и аллергической патологией.

Исследование эндоназальных смывов обследованных детей показало ряд отличий показателей групп больных детей по сравнению с соответствующими уровнями в контрольной группе (табл. 4). Так, значение показателя ПН мин в группе ЧБД, и особенно у детей с БА было достоверно выше контрольного уровня. Показатель ПН макс достоверно не изменялся, он вообще является менее информативным показателем по сравнению с ПН мин и ИС [Белова Г.В. и др., 2005]. Показатель ИС назальных смывов в контрольной группе был на уровне $0,454 \pm 0,032$, тогда как у часто болеющих детей его значение было достоверно ниже ($p < 0,05$) - $0,352 \pm 0,027$.

У детей с БА данный индекс был еще ниже, чем в предыдущей группе и значимо ниже относительно уровня контроля ($p < 0,05$).

Показатель ПН мин для КВВ в контроле составило $42,8 \pm 1,4$ мН/м, в группах ЧБД и детей с БА уровни этого параметра были несколько выше, соответственно $44,9 \pm 0,9$ мН/м и $46,8 \pm 1,2$ мН/м, хотя при этом значимых межгрупповых отличий выявлено не было. Показатель ИС КВВ в контрольной группе был на уровне $0,367 \pm 0,021$, в то время как у ЧБД его значение было несколько ниже - $0,322 \pm 0,024$ ($p > 0,05$). У детей с БА данный индекс был еще ниже, чем в предыдущей группе и значимо меньше по сравнению с таковым в контрольной группе ($p < 0,05$), составив $0,283 \pm 0,021$ мН/м.

Таблица 4 - Показатели поверхностной активности эндоназальных смывов (ЭНС) и конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ)

Показатели	Группа 1 (контрольная) (n=58)	Группа 2 (ЧБД) (n=74)	Группа 3 (дети с БА) (n=83)
ПН мин НС (мН/м)	$33,4 \pm 1,2$	$38,2 \pm 1,6$ *	$39,7 \pm 2,3$ *
ПН макс НС (мН/м)	$52,3 \pm 1,4$	$54,6 \pm 0,9$	$53,9 \pm 1,7$
ИС НС	$0,454 \pm 0,032$	$0,352 \pm 0,027$ *	$0,305 \pm 0,023$ *
ПН мин КВВ (мН/м)	$42,8 \pm 1,4$	$44,9 \pm 0,9$	$46,8 \pm 1,2$ *
ПН макс КВВ (мН/м)	$62,4 \pm 0,8$	$61,8 \pm 0,6$	$62,8 \pm 0,6$
ИС КВВ	$0,367 \pm 0,021$	$0,322 \pm 0,024$	$0,283 \pm 0,021$ *

Примечание - * - различия достоверны ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений группы 1 по критерию Манна-Уитни;

Анализ состояния процессов перекисного окисления и активности антиоксидантной системы в эндоназальных смывах и конденсате выдыхаемого воздуха показал, что концентрация суммарных липидов в контроле составила $0,492 \pm 0,023$ мг/мл, в группах часто болеющих детей и детей с бронхиальной

астмой уровни этого параметра были значимо ниже, составив соответственно $0,426 \pm 0,021$ и $0,412 \pm 0,031$ мг/мл (табл. 5).

Уровень содержания гидроперекисей в ЭНС у обследуемых контрольной группы составил $0,242 \pm 0,016$ мг/мл, в группе ЧБД был несколько выше - $0,267 \pm 0,016$ мг/мл, его значение достоверно не превышало таковое в контроле. У детей с БА этот показатель был почти в 1,5 раза выше, чем в контроле, значимо превышая этот уровень, а также соответствующее значение в группе 2 (ЧБД).

Таблица 5 - Показатели перекисного окисления липидов в эндоназальных смывах

Показатели	Группа 1 (контроль) (n=58)	Группа 2 (ЧБД) (n=74)	Группа 3 (дети с БА) (n=83)
Суммарные липиды	$0,492 \pm 0,023$	$0,426 \pm 0,021$	$0,412 \pm 0,031^*$
Гидроперекиси	$0,242 \pm 0,016$	$0,267 \pm 0,016$	$0,352 \pm 0,022^*$
Диеновые конъюгаты	$0,037 \pm 0,004$	$0,045 \pm 0,011$	$0,051 \pm 0,003^*$
Окислительный индекс	$0,483 \pm 0,019$	$0,628 \pm 0,021^*$	$0,849 \pm 0,034^*$

Примечание - * - различия достоверны ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений группы 1 по критерию Манна-Уитни;

Уровень диеновых конъюгат у ЧБД существенно не отличался от такового в контроле ($0,037 \pm 0,004$ и $0,045 \pm 0,011$ мг/мл соответственно), максимальным он был в группе детей с БА - $0,051 \pm 0,003$ мг/мл, достоверно превышающее контрольный уровень.

Оценка показателя ОИ выявила существенный рост у ЧБД по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). У детей с БА уровень ОИ был максимальным, достоверно превышающим ($p < 0,05$) соответствующие уровни в группах 1 и 2.

Таблица 6 - Показатели перекисного окисления липидов в конденсате выдыхаемого воздуха

Показатели	Группа 1 (контроль) (n=58)	Группа 2 (ЧБД) (n=74)	Группа 3 (дети с БА) (n=83)
Суммарные липиды	$0,106 \pm 0,007$	$0,093 \pm 0,005$	$0,091 \pm 0,008$
Гидроперекиси	$0,054 \pm 0,006$	$0,072 \pm 0,007^*$	$0,079 \pm 0,005^*$
Диеновые конъюгаты	$0,013 \pm 0,002$	$0,017 \pm 0,004$	$0,023 \pm 0,003^*$
Окислительный индекс	$0,485 \pm 0,018$	$0,781 \pm 0,021^*$	$0,856 \pm 0,033^*$

Примечание - * - различия достоверны ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений группы 1 по критерию Манна-Уитни;

Исследование процессов ПОЛ в КВВ свидетельствовало о том, что концентрация суммарных липидов в обследованных группах существенно не различалась (табл. 6). Зато содержание гидроперекисей в КВВ в группе ЧБД было значительно выше нежели в контрольной группе ($p < 0,05$), в группе детей с БА этот показатель был еще выше. Также в этой группе было выявлено максимальное было значение ДК, и следовательно ОИ.

Показатели свободнорадикального окисления и активности антиоксидантной системы периферической крови обследуемых детей также существенно различались.

Как видно из таблицы 7, у часто болеющих детей и детей с БА отмечается значимое повышение ($p < 0,05$) концентраций диеновых конъюгат и малонового диальдегида относительно контрольного уровня, в то время как значения активности ферментов АОС супероксиддисмутазы и каталазы были достоверно снижены относительно соответствующих значений в контрольной группе.

Таблица 7 - Состояние процессов свободнорадикального окисления и активность антиоксидантной системы плазмы крови у обследуемых детей

Показатели	Группы детей		
	Группа 1 (контроль) (n=58)	Группа 2 (ЧБД) (n=74)	Группа 3 (дети с БА) (n=83)
Диеновые конъюгаты (ед. отн. плотн./ мг общ.липидов)	0,212±0,029	0,374±0,52*	0,414±0,77*
МДА (ед)	2,08±0,35	3,67±0,36*	3,85±0,21*
СОД (Ед/мг Нв)	1,72±0,41	0,62±0,19*	0,55±0,08*
Каталаза (КАТ) (МЕ/г Нв)	28,5±3,2	13,8±3,9*	17,3±2,8*

Примечание – * - различия достоверны ($p < 0,05$) относительно соответствующих значений группы 1 по критерию Манна-Уитни;

Динамика показателей эндоназальных смывов и конденсата выдыхаемого воздуха под влиянием лечения, показала что поверхностная активность назальных смывов после проведенного лечения достоверно повысилась в обеих группах детей - с ЧБД и БА. Об этом свидетельствует снижение исходно повышенного ПН мин до контрольного уровня и достоверный рост исходно сниженного ИС до контрольного уровня. Спустя 3 месяца тенденция к нормализации этих показателей сохранялась, при этом значимых межгрупповых отличий отмечено не было.

Оценка динамики показателей ПА КВВ у обследуемых детей показала их нормализацию фактически на контрольном уровне.

Также после проведенного курса терапии нормализовались исходно повышенные показатели оптической плотности гидроперекисей, диеновых конъюгат и окислительного индекса в эндоназальных смывах и конденсате выдыхаемого воздуха. При этом выявленные сдвиги показателей СРО определяемые местно в ЭНС И КВВ сопровождались значительной динамикой показателей интенсивности перекисного окисления и активности антиоксидантной системы в периферической крови обследуемых, что и было выявлено на следующем этапе работы.

Изучение динамики показателей свободнорадикального окисления и активности антиоксидантной системы периферической крови обследуемых детей в процессе лечения, продемонстрировало ряд изменений. Так оценка концентрации диеновых конъюгат свидетельствовала о значимом снижении этого показателя в обеих группах сразу после лечения, при этом в группе ЧБД значение этого показателя снизилось достоверно ($p < 0,05$) относительно исходного уровня, в группе детей с БА уменьшение было менее выраженным. Однако, спустя 3 месяца после окончания лечения было отмечено дальнейшее выраженное снижение этого показателя в обеих группах, при этом значимых межгрупповых отличий выявлено не было.

Исследование динамики другого индикатора активности процессов свободно радикального окисления - уровня МДА также показало его существенное снижение после проведенного лечения у детей обеих групп, при этом в группе детей с БА эта динамика была несколько более выраженной, чем у детей с ЧБД. Спустя 3 месяца после окончания лечения межгрупповые различия были еще более выраженными - было отмечено дальнейшее значимое снижение этого показателя у детей с БА. Исследование динамики активности АОС, напротив, показало значительное увеличение их уровней в результате лечения в обеих группах, в большей степени у детей с БА. Увеличивался и другой фермент - каталаза, что также подтверждало существенную активацию АОС после проведенного лечения у детей обеих групп. Через 3 месяца выявленная тенденция сохранилась, максимальной была активность каталазы у детей с астмой, несколько ниже – в группе ЧБД, при этом значимых межгрупповых отличий выявлено не было.

В главе 6, описано состояние иммунной системы до и после лечения детей с инфекционной и аллергической патологией.

Оценка количества CD3+ лимфоцитов в периферической крови обследуемых детей показала достоверное снижение этого показателя у часто болеющих детей, его значение было ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Также значимо ниже, чем в контроле было количество клеток с данным фенотипом у детей группы 3 (БА) - $1,18 \pm 0,08 \times 10^3$ /мкл (табл. 8). Также у ЧБД несколько ниже было значение CD4+ (хелперов), тогда как у детей с БА абсолютное со-

держание CD4+ лимфоцитов составило $1,06 \pm 0,13 \times 10^3$ /мкл и было достоверно выше ($p < 0,05$), чем в остальных группах.

Оценка количества CD8+ лимфоцитов (супрессоров/цитотоксических) свидетельствовала о том, что у здоровых и ЧБД их абсолютное содержание в периферической крови практически не различалось, составив соответственно $0,54 \pm 0,08$ и $0,52 \pm 0,06 \times 10^3$ /мкл. У детей с БА значение данного показателя было ниже - $0,43 \pm 0,06 \times 10^3$ /мкл, хотя при этом значимых межгрупповых различий выявлено не было.

Исследование количества CD19+ клеток (В-лимфоцитов) в периферической крови обследуемых детей свидетельствовало о достоверном увеличении данного показателя в детей с БА, и незначительном у ЧБД.

Оценка уровня CD25+ лимфоцитов достоверный рост у детей с БА, при этом в группе 2 отмечен промежуточный уровень данного параметра, значимо не отличавшийся от таковых в группах 1 и 3. Абсолютное количество клеток с фенотипом CD16+ было максимальным у детей контрольной группы, тогда как в группах 2 и 3 количество этих клеток было достоверно ниже ($p < 0,05$).

Таблица 8 - Абсолютное содержание иммунокомпетентных клеток в периферической крови у часто болеющих детей и детей с бронхиальной астмой ($M \pm m$)

Показатели	Группа 1 (контрольная) (n=58)	Группа 2 (ЧБД) (n=74)	Группа 3 (дети с БА) (n=83)
CD3, $\times 10^3$ /мкл	$1,48 \pm 0,15$	$1,12 \pm 0,10^*$	$1,18 \pm 0,08^*$
CD4, $\times 10^3$ /мкл	$0,82 \pm 0,06$	$0,72 \pm 0,11$	$1,06 \pm 0,13^* \#$
CD8, $\times 10^3$ /мкл	$0,54 \pm 0,08$	$0,52 \pm 0,06$	$0,43 \pm 0,06$
CD19, $\times 10^3$ /мкл	$0,58 \pm 0,12$	$0,77 \pm 0,08$	$0,86 \pm 0,11^*$
CD25, $\times 10^3$ /мкл	$0,07 \pm 0,01$	$0,11 \pm 0,02$	$0,16 \pm 0,03^* \#$
CD16, $\times 10^3$ /мкл	$0,37 \pm 0,05$	$0,27 \pm 0,04^*$	$0,23 \pm 0,05^*$

Примечание –

* - различия достоверны ($p < 0,05$) относительно группы 1 по критерию Манна-Уитни;

- различия достоверны ($p < 0,05$) относительно группы 2 по критерию Манна-Уитни

Характеристика гуморального звена иммунитета у часто болеющих детей и детей с бронхиальной астмой. Оценка концентраций иммуноглобулинов показала, что уровень IgA у детей контрольной группы составил $1,18 \pm 0,11$ г/л, в группе 2 (ЧБД) - $0,92 \pm 0,06$ г/л, группа 3 (дети с БА) - $1,07 \pm 0,18$ г/л (табл. 9). При этом значимых межгрупповых различий выявлено не было.

Сравнение уровней IgM у обследуемых детей выявило, что в контроле его значение было минимальным и составило $1,14 \pm 0,22$ г/л, тогда как в груп-

пах 2 и 3 уровень этого показателя был значимо выше ($p < 0,05$) и составил соответственно $1,53 \pm 0,12$ и $1,62 \pm 0,09$ г/л.

Уровень IgG у ЧБД оказался максимальным. У детей с БА концентрация IgG также была значимо выше ($p < 0,05$), чем в контрольной группе. Уровень IgE у обследуемых оказался максимальным у детей с БА. У ЧБД содержание IgE также достоверно превышало уровень контроля.

Таблица 9 - Характеристика гуморального звена иммунитета у часто болеющих детей и детей с бронхиальной астмой ($M \pm m$)

Показатели	Группа 1 (контрольная) (n=58)	Группа 2 (ЧБД) (n=74)	Группа 3 (дети с БА) (n=83)
IgA, г/л	$1,18 \pm 0,11$	$0,92 \pm 0,06$	$1,07 \pm 0,18$
IgM, г/л	$1,14 \pm 0,22$	$1,53 \pm 0,12^*$	$1,62 \pm 0,09^{* \#}$
Ig G, г/л	$6,75 \pm 0,50$	$9,52 \pm 0,62^*$	$8,93 \pm 0,21^*$

Примечание –

* - различия достоверны ($p < 0,05$) относительно группы 1 по критерию Манна-Уитни;

- различия достоверны ($p < 0,05$) относительно группы 2 по критерию Манна-Уитни

Анализ уровня интерлейкинов показал значительный рост ИЛ-2 в группе 2 (ЧБД), и менее значительный у детей с БА (табл. 10).

Оценка концентраций ИЛ-4 свидетельствовала о его существенном повышении ($p < 0,05$) у ЧБД и детей с БА ($30,6 \pm 5,9$ и $21,7 \pm 3,2$ пг/мл) соответственно. Концентрация ФНО- α у детей контрольной группы также была минимальной, тогда как в группе 2 (ЧБД) ее значение было на порядок выше ($p < 0,05$). У детей с БА уровень этого цитокина также был существенно выше ($p < 0,05$), чем в контроле. Уровень ИФН- γ у детей с БА в меньшей степени отличался от контроля, чем в группе ЧБД, концентрация интерферона у которых была значимо ниже.

Таблица 10 - Концентрации цитокинов у часто болеющих детей и детей с бронхиальной астмой до лечения ($M \pm m$)

Показатели	Группа 1 (контрольная) (n=58)	Группа 2 (ЧБД) (n=74)	Группа 3 (дети с БА) (n=83)
ИЛ-2, пг/мл	$3,8 \pm 1,0$	$13,1 \pm 2,6^*$	$9,8 \pm 2,3^*$
ИЛ-4, пг/мл	$4,2 \pm 1,2$	$30,6 \pm 5,9^*$	$21,7 \pm 3,2^{* \#}$
ФНО- α , пг/мл	$11,4 \pm 0,6$	$121,5 \pm 21,7^*$	$97,9 \pm 16,5^*$
ИНФ- γ , пг/мл	$42,1 \pm 3,8$	$22,1 \pm 4,2^*$	$37,9 \pm 4,8^{\#}$

Примечание -

* - различия достоверны ($p < 0,05$) относительно группы 1 по критерию Манна-Уитни;

- различия достоверны ($p < 0,05$) относительно группы 2 по критерию Манна-Уитни

Состояние неспецифической резистентности у ЧБД и детей с БА.

Уровень катионных белков у детей с БА был достоверно выше, чем в контрольной группе и в группе 2 (табл.11).

Аналогичным было соотношение активности миелопероксидазы. Оценка показателя НСТ-теста не выявила существенных межгрупповых различий.

Таблица 11 - Показатели неспецифической резистентности у часто болеющих детей и детей с бронхиальной астмой (M±m)

Показатели	Группа 1 (контрольная) (n=58)	Группа 2 (часто болеющие дети) (n=74)	Группа 3 (дети с бронхи- альной астмой) (n=83)
Катионные белки	1,52±0,12	1,42±0,06	1,82±0,11*#
Миелопероксидаза	1,82±0,15	1,64±0,11	2,27±0,20*#
НСТ-тест, %	6,8±0,8	6,1±0,7	7,9±0,5

Примечание –

* - различия достоверны ($p < 0,05$) относительно группы 1 по критерию Манна-Уитни;

- различия достоверны ($p < 0,05$) относительно группы 2 по критерию Манна-Уитни

Анализ цитологической картины отделяемого слизистой оболочки носа у обследуемых детей показал, что доля нейтрофилов среди всех клеток у детей контрольной группы составила $19,8 \pm 2,3$ %. У детей группы 2 (ЧБД) – значение этого показателя было несколько выше, но достоверно не отличалось от такового в контроле - $22,7 \pm 3,0$ %. В то же время в группе 3 (дети с бронхиальной астмой) уровень этого показателя был максимальным и составил $35,3 \pm 4,6$ %, значимо превышая ($p < 0,05$) соответствующие значения в остальных группах. Оценка количества эозинофилов также показала их минимальное значение у детей контрольной группы - $7,3 \pm 1,1$ %, в то время как в группах 2 и 3 уровни данного параметра были значимо выше ($p < 0,05$), составив соответственно $15,5 \pm 2,8$ и $26,4 \pm 5,1$ %.

Динамика показателей клеточного иммунитета детей с БА и ЧБД после лечения.

Анализ динамики абсолютного количества CD3+ лимфоцитов ($\times 10^3$ /мкл) у обследуемых детей показал, что если до лечения значения этого показателя в группах детей с ЧБД и БА практически не различалась, то после его окончания лечения - у детей группы 2 его значение достоверно увеличилось ($p < 0,05$) относительно исходного уровня. В группе 3 (БА) наблюдалось значительно более выраженное увеличение этого показателя. Это значение было достоверно выше ($p < 0,05$) такового до лечения и в группе 2.

Оценка абсолютного количества CD 4+ лимфоцитов показала, что до лечения его было значимо выше ($p < 0,05$) у детей с БА, чем в группе ЧБД. После

окончания лечения было отмечено некоторое возрастание уровня данного показателя, без значимых различий по сравнению с исходным уровнем. Спустя 3 месяца в группе 2 (ЧБД) уровень этого показателя практически не изменился ($0,86 \pm 0,11 \times 10^3$ /мкл), а у детей с бронхиальной астмой возрос до $1,38 \pm 0,20 \times 10^3$ /мкл. Через 6 месяцев отмечалось такое же соотношение значений абсолютного содержания CD4+ клеток в периферической крови обследуемых детей - $0,80 \pm 0,08 \times 10^3$ /мкл в группе ЧБД и $1,42 \pm 0,16 \times 10^3$ /мкл у детей с БА. Последнее значение было достоверно выше, чем в группе 2 и по сравнению с исходным уровнем.

Изучение динамики процентного содержания CD 4+ лимфоцитов (%) показало, что до лечения значение показателя было достоверно выше ($p < 0,05$) выше у детей с БА нежели ЧБД. После окончания лечения отмечалось его незначимое увеличение в обеих группах. Через 3 и 6 месяцев значения данного параметра в обеих группах практически не изменились, при этом соотношение оставалось прежним – доля клеток с фенотипом CD4+ была достоверно выше ($p < 0,05$) в группе детей с БА.

Количество клеток с фенотипом CD 8 показал отсутствие значимых различий до лечения в группах обследуемых детей. В результате лечения значение этого показателя повысилось существенно в группе 3. Через 3 месяца после лечения у ЧБД количество CD8+ лимфоцитов снизилось до уровня $0,48 \pm 0,06 \times 10^3$ /мкл, у детей с БА- снизилось до $0,60 \pm 0,08 \times 10^3$ /мкл, при этом значимых межгрупповых различий выявлено не было.

Спустя 6 месяцев в группе 2 значение этого показателя осталось на прежнем уровне, а у детей группы 3 – снижение продолжилось, таким образом показатель оказался достоверно ниже ($p < 0,05$) соответствующих уровней до лечения и в группе ЧБД.

Оценка абсолютного количества процентного содержания CD19+ лимфоцитов показала, что до лечения - значение данного показателя было несколько выше у детей с БА, чем в группе ЧБД, хотя при этом значимых межгрупповых различий выявлено не было. После окончания лечения было отмечено значимое уменьшение количества клеток с фенотипом CD19 в группе 3 (БА), таким образом, показатель был достоверно ниже ($p < 0,05$) такового до лечения и в группе 2 (ЧБД).

Динамика CD25 в общем была аналогичной: в результате лечения исходно сниженные показатели у ЧБД и детей с БА почти нормализовались, однако через 3 и 6 месяцев сдвиги несколько усиливались, достоверно не отличаясь от исходного уровня.

Динамика показателей гуморального иммунитета детей с бронхиальной астмой и часто болеющих детей после лечения.

Исследование уровня IgA у ЧБД особой динамики не выявило. В то же время в группе детей с БА отмечалось более выраженное, практически двукратное его увеличение по сравнению с исходным уровнем. Через 6 месяцев в группе детей с БА концентрация этого иммуноглобулина вновь снизилась, но значимо превышала ($p < 0,05$) до начала лечения.

Анализ уровней IgE показал (рис.2), что до лечения значение показателя в группе детей с БА почти в 5 раз превышало ($p < 0,05$) соответствующий уровень у ЧБД. После окончания лечения наблюдалось снижение этого показателя в обеих группах. Через 3 и 6 месяцев в обеих группах наблюдалось снижение концентрации иммуноглобулина E, более выраженное у детей с БА, при этом первоначальное соотношение сохранялось.

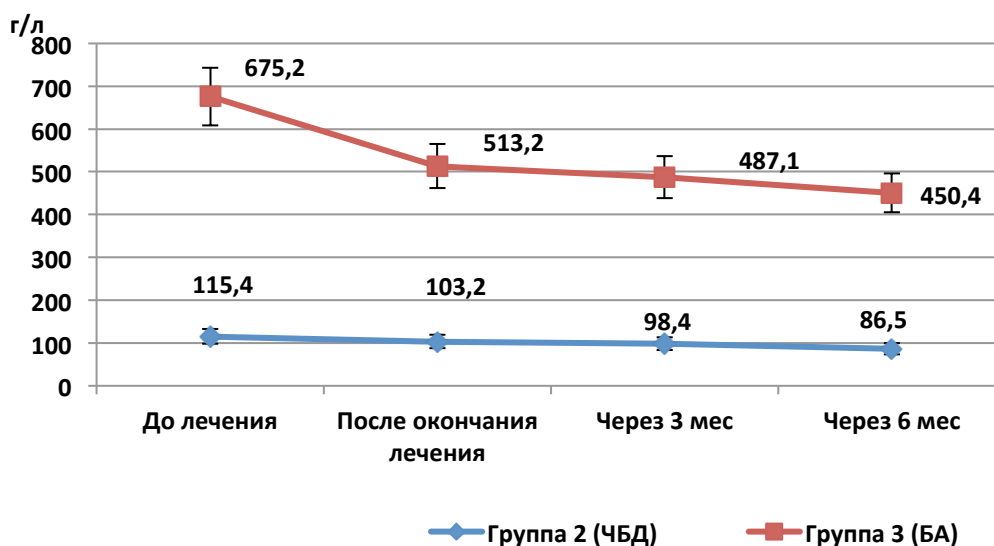


Рис. 2 – Динамика Ig E у обследованных детей ($M \pm m$)

Анализ изменений уровня Ig M у обследуемых детей показал умеренное его увеличение в обеих группах, при этом значимых межгрупповых различий выявлено не было. В последующие сроки наблюдались незначимые колебания концентрации этого иммуноглобулина у детей обеих групп.

Исследование уровней IgG также не выявил его особой динамики.

Изучение динамики уровня интерлейкина-2 показало, что до лечения значение данного показателя было достоверно выше ($p < 0,05$) у детей с БА, чем в группе часто болеющих детей. После окончания лечения в группе 2 (ЧБД) концентрация этого цитокина фактически не изменилась ($12,0 \pm 1,8$ пг/мл), тогда как в группе 3 (дети с БА) составила $18,3 \pm 2,8$ пг/мл, что было значимо ниже ($p < 0,05$) относительно исходного уровня, но достоверно превышало ($p < 0,05$) соответствующее значение в группе 2.

Сравнение динамики уровня интерлейкина-4 показало, что до лечения его уровень был значимо выше ($p < 0,05$) в группе ЧБД, чем у детей с БА. После окончания лечения отмечалось уменьшение концентрации этого цитокина в обеих группах. Через 3 месяца значение показателя еще более снизилось в группе 2, что было значимо ниже ($p < 0,05$) исходного уровня, но не отличалось от такового в группе 3. Через 6 месяцев - концентрации ИЛ-4 в обеих группах были значимо ниже ($p < 0,05$), чем до лечения, при этом значимых межгрупповых различий выявлено не было.

Изучение динамики уровня ФНО- α показало, значимое снижение уровня данного цитокина по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$) в группе 2 (ЧБД) и в группе 3 (дети с БА) практически до контрольного уровня (рис.3).

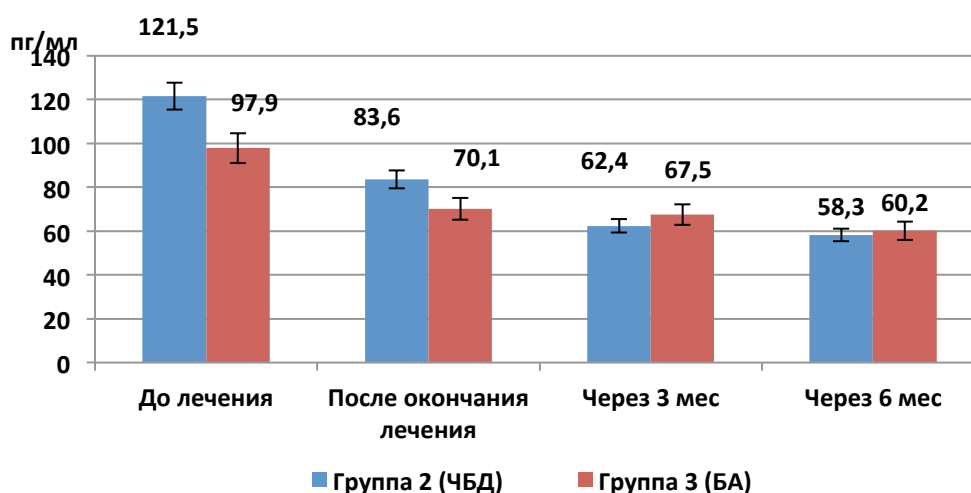


Рис. 3 - Динамика концентрации фактора некроза опухоли- α у обследуемых детей после лечения (M±m)

Показатели неспецифической резистентности у детей с бронхиальной астмой и часто болеющих детей после лечения.

Оценка активности миелопероксидазы показала, что до начала лечения у обследуемых детей группы 3 (БА) значение этого показателя было достоверно выше ($p < 0,05$), чем в группе ЧБД, а после его окончания отмечалась разнонаправленная динамика. Так, у ЧБД отмечено повышение уровня активности фермента до $1,87 \pm 0,15$ %, а у детей с БА – снижение до $2,03 \pm 0,18$ %. Через 3 месяца уровень этого показателя не изменился у ЧБД, у детей с БА умеренно снизился ($p > 0,05$). Спустя 6 месяцев после окончания лечения вновь отмечалась разнонаправленная динамика данного показателя: у ЧБД - снижение, а в группе детей с БА – повышение. Оценка уровня катионных белков показала, что до начала лечения значение данного показателя было достоверно выше ($p < 0,05$) в группе больных с БА, чем в группе ЧБД. После окончания лечения в группе 2 (часто болеющие дети) - наблюдалось повышение этого показателя

до $1,63 \pm 0,15$ %, а у детей с бронхиальной астмой значение этого показателя осталось практически на том же уровне - $1,80 \pm 0,21$ %. Спустя 3 и 6 месяцев уровни катионных белков практически не изменились в обеих группах, значимых межгрупповых различий и отличий значений показателей в различные сроки от исходного уровня выявлено не было.

Оценка показателя НСТ-теста не выявила значимых межгрупповых различий по данному показателю у обследуемых детей. После окончания лечения отмечалось некоторое возрастание уровня НСТ-теста в обеих группах, при этом достоверных отличий от соответствующих значений до лечения выявлено не было.

Динамика показателей состояния слизистой оболочки верхних дыхательных путей обследуемых детей после лечения.

Исследование динамики относительного количества нейтрофилов в отделяемом слизистой оболочки носа показало, что до лечения его значение в группе 2 (ЧБД) было значимо ниже ($p < 0,05$), чем у детей с БА. После окончания лечения у часто болеющих детей значение этого показателя осталось практически на прежнем уровне и составило $21,4 \pm 2,6$ %, а в группе детей с бронхиальной астмой снизилось до $30,2 \pm 3,4$ %, при этом было значимо выше ($p < 0,05$), чем во второй группе (рис. 12). Через 3 месяца количество нейтрофилов у ЧБД повысилось, а у детей с БА несколько снизилось, значения этого показателя не различались и составили в группах 2 и 3 соответственно $26,2 \pm 3,1$ и $28,5 \pm 2,8$ %. Спустя 6 месяцев от начала лечения уровень данного показателя уменьшился у детей обеих групп, соответственно в группе 2 (часто болеющие дети) - до $24,3 \pm 2,5$ %, у детей с бронхиальной астмой – до $25,1 \pm 1,5$ %, последнее значение было достоверно ниже исходного уровня в этой группе.

Оценка количества эозинофилов в отделяемом слизистой оболочки носа обследуемых детей показала, что до лечения его значение в группе 2 (ЧБД) было значимо ниже ($p < 0,05$), чем у детей с БА. После окончания лечения было выявлено снижение этого показателя в обеих группах: у часто болеющих детей до $9,4 \pm 2,1$ % (значимо ниже исходного, $p < 0,05$), у детей с бронхиальной астмой до $21,3 \pm 4,8$ %.

Последнее значение было значимо выше ($p < 0,05$), чем у детей группы 2 (ЧБД), но при этом достоверно не отличалось от исходного уровня.

Через 3 месяца было выявлено дальнейшее снижение относительного количества эозинофилов в отделяемом слизистой носа у детей обеих групп. Значения показателя в этот срок исследования были достоверно ниже ($p < 0,05$) соответствующих исходный уровней: в группе 2 (ЧБД) - $7,8 \pm 1,8$ %, в группе 3 (БА) - $15,8 \pm 3,2$ %, при этом последнее значение было достоверно выше такового ($p < 0,05$) во второй группе. Спустя 6 месяцев соотношения значений данного параметра изменились незначительно, по сравнению с предыдущим сроком.

В главе 7 представлены результаты изучения взаимосвязей между показателями иммунного статуса, СРО и состояния ВДП у детей с БА и ЧБД.

Все ряд изучаемых показателей в контрольной группе, у часто болеющих детей, детей с БА на каждом этапе обследования (до лечения, после окончания лечения, на 3 и 6 месяцы после выписки) подвергнуты корреляционному анализу. Проведенный анализ показал наличие ряда взаимосвязей показателей иммунного статуса и физико-химических характеристик ВДП у ЧБД (табл.12) и детей с БА).

Таблица 12 - Взаимосвязь показателей иммунного статуса и физико-химических характеристик ВДП у часто болеющих детей (представлены только значимые коэффициенты корреляции Спирмена, R, $p < 0,05$)

Показатели	ПН мин ЭНС	ДК ЭНС	ДК КВВ	Уровень гидроперекисей КВВ
CD3 (%)	-0,43	-0,35		-0,40
CD19 (%)	0,32		0,35	0,42
CD16 (%)	0,65	0,59	0,47	0,44
IgM	0,52	0,38		0,35
Ig G		0,50		0,34
IgE	0,72	0,65	0,54	0,59
ИЛ-2	0,55	0,36		0,34
ИЛ-4		0,42	0,36	
ФНО- α	0,36		0,44	
ИНФ- γ	-0,40	-0,33		-0,30
Нейтрофилы слизистой ВДП	0,35		0,42	0,37
Эозинофилы слизистой ВДП		0,34	0,35	

К примеру, анализ результатов корреляционного анализа показателей ЧБД показал, что относительное количество лимфоцитов с детерминантами CD3 отрицательно коррелировало с характеристиками изучаемых биологических сред: уровнем минимального поверхностного натяжения в эндоназальных смывах ($R = -0,41$), уровнем ДК в эндоназальных смывах ($R = -0,31$), значением концентрации гидроперекисей в КВВ ($R = -0,36$). Относительное количество CD4-лимфоцитов положительно со значением уровня минимального поверхностного натяжения в ЭНС ($R = 0,35$), уровнем ДК в ЭНС ($R = 0,46$) и значением ДК в КВВ ($R = 0,34$). Показатель количества CD8-клеток имел обратные связи с характеристиками изучаемых биологических сред - со значением уровня ПН

мин в ЭНС (R= -0,38), уровнем ДК в ЭНС (R= -0,40), уровнем гидроперекисей в КВВ (R= -0,35).

Из таблицы видно, что например уровень IgM был положительно связан с характеристиками изучаемых биологических сред: со значением уровня минимального поверхностного натяжения в ЭНС (R= 0,46), уровнем ДК в ЭНС (R= 0,37) и концентрацией гидроперекисей в КВВ (R= 0,40). Уровень IgE закономерно имел сильные положительные корреляции со всеми характеристиками изучаемых биологических сред - имеет положительную сильную связь со значением уровня минимального ПН в ЭНС (R= 0,76), уровнем ДК в ЭНС (R= 0,65), значением ДК в КВВ (R=0,79), уровнем гидроперекисей в КВВ (R= 0,57). Корреляции ИЛ, ФНО- α , ИНФ- γ , активность НСТ-теста, миелопероксидазы, катионных белков, количества нейтрофилов и эозинофилов в слизистой оболочке ВДП у ЧБД подробно расписаны в табл. 12.

У детей с БА также выявлен ряд сильных и умеренных корреляционных связей (табл.13).

Таблица 13 - Взаимосвязь показателей иммунного статуса и показателей свободнорадикального окисления плазмы крови у детей с бронхиальной астмой (представлены значимые коэффициенты корреляции Спирмена, R, p<0,05)

Показатели	ИС ЭНС	Уровень ДК	Уровень МДА	Активность СОД	Активность каталазы
CD3	0,36	-0,37	-0,33	0,45	0,38
CD4	-0,47	0,45			-0,37
CD8		-0,36	-0,42		0,32
CD19	-0,35		0,38	-0,40	
CD25	-0,45		0,33	-0,37	
CD16	-0,34	-0,39		0,42	0,33
IgM	-0,32	0,32		-0,39	-0,35
Ig G	0,48	0,43	0,35	-0,34	
IgE	0,54	0,82	0,71	-0,54	-0,64
ИЛ-2			0,41		
ИЛ-4	-0,34		0,36	-0,40	
ФНО- α		0,36	0,38	-0,36	
Катионные белки		0,42			-0,39
Миелопероксидаза	0,31	0,31	0,35		-0,34

Полученные данные свидетельствуют о необходимости их учета в ходе совершенствования лечебно-диагностических мероприятий в отношении детей с бронхиальной астмой. Более того методические наработки, и их доклиническая и клиническая апробация подтверждают, что при существующих на сегодняшний день методических возможностях исследование ПА ЭНС и КВВ позволяет оценивать состояние слизистой оболочки верхних дыхательных путей у сравнимых групп детей и взрослых лиц с разной патологией, выявлять положительную или отрицательную динамику показателей на различных сроках адаптации, лечения.

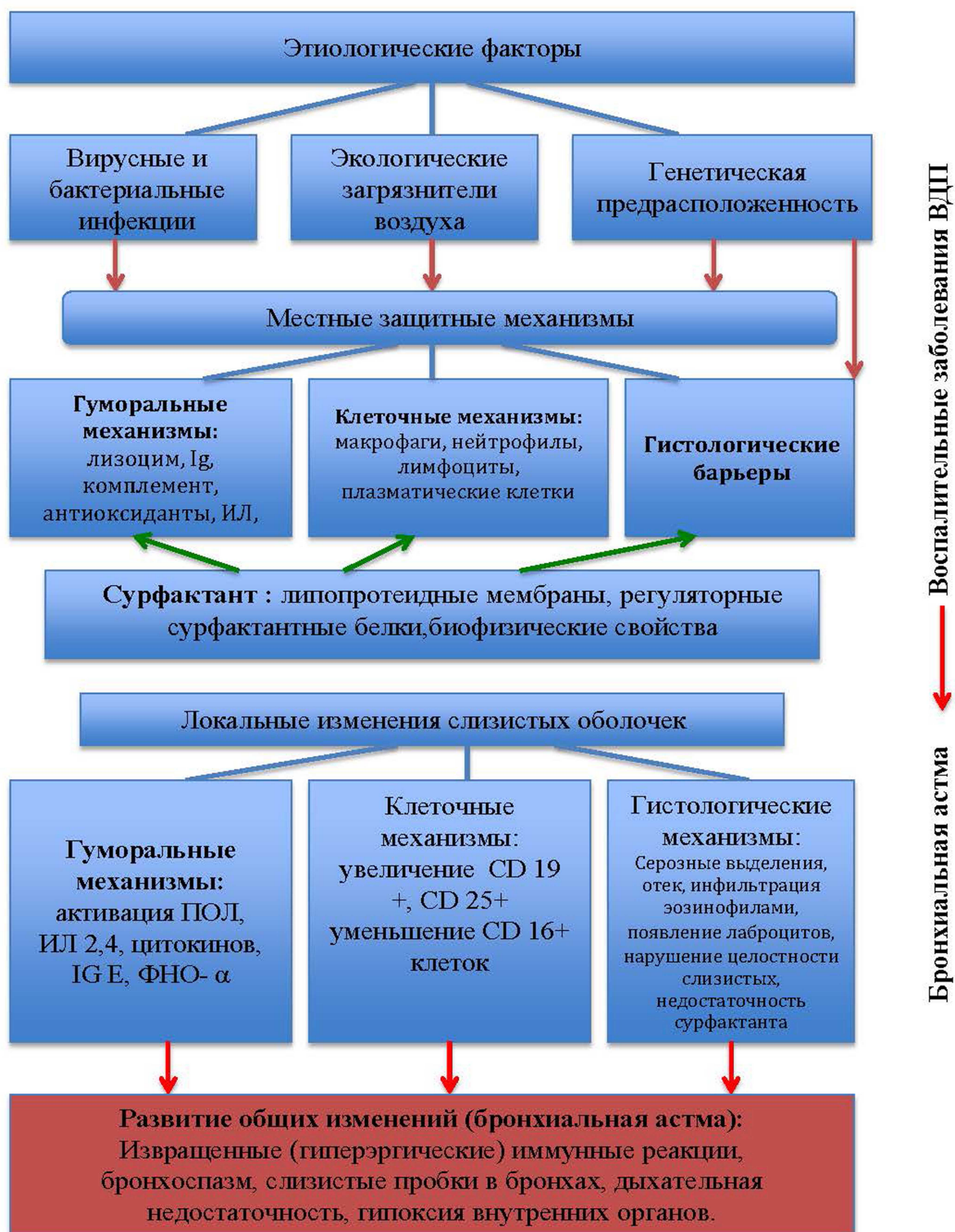
Анализ литературы и собственных материалов позволили предложить общие патогенетические механизмы развития верхних дыхательных путей инфекционно-аллергической природы (рис. 4). Из него следует, что имеются общие этиологические факторы приводящие к развитию воспалительных заболеваний ВДП и бронхиальной астмы. Это во-первых респираторные инфекции, во-вторых - загрязнители окружающей среды пылевые частицы воздуха, токсические газы, аэрозоли, пыльца растений, споры грибков, растворенные в воде, пищевых продуктах вещества, и тому подобное, в-третьих это наследственные дефекты защитных барьеров, в частности сурфактантов слизистых и легких.

В норме действию инфекционных агентов и поллютантов противостоят гуморальные и клеточные механизмы, подробно описанные выше и оцененные в наших исследованиях. Важное значение имеют гистологические барьеры: целостность слизистых, аэрогематический барьер, сурфактанты, образующие на поверхности липопротеидные пленки.

Существуют местные механизмы саморегуляции морфофункционального состояния эпителиальных тканей. В которых важное значение имеют медиаторы липидной природы – производные арахидоновой кислоты, других жирных кислот, их радикалы, а также медиаторы пептидной природы - коллектины, интерлейкины и др. При многократном действии этиологических факторов, отмеченных выше, регуляция гуморального и клеточного ответа на локальном уровне извращается.

Анализ собственных данных указывает также на важное при этом значение процессов активации ПОЛ, повышения интерлейкинов 2,4, появления цитотоксинов, ФНО-А, иммуноглобулина Е, нарушения соотношения субпопуляций лимфоцитов, в результате чего развиваются гистологические изменения на клеточном уровне и все эти изменения выявляются казалось бы при не опасных заболеваниях, даже просто при насморке.

Задача врачей на этом этапе профилактика (исключение контакта с инфекционным агентом и другими аллергенами), восстановление (излечение простудных заболеваний) и укрепление здоровья (закаливание, формирование здорового образа жизни, с соблюдением надлежащей диеты).



Примечание:

← Стимулирующее действие

← Повреждающее действие

Рис.4 – Общие патогенетические механизмы развития заболеваний верхних дыхательных путей инфекционно-аллергической природы.

В восстановительном лечении воспалительных заболеваний ВДП важное значение имеют санация очагов физиотерапевтическими факторами и фитопрепаратами, а также стимуляция сурфактантной системы амброксолом, как это продемонстрировано в нашей работе, или другими препаратами, влияющими на метаболизм сурфактанта или модификаторами сурфактанта.

В дальнейшем локальные изменения слизистых приводят к генерализации процесса, наступают глубокие изменения иммунной системы и бронхолегочной ткани. Увеличивается количество бокаловидных клеток слизистой, повреждается реснитчатый эпителий, тучных клеток и эозинофилов в подслизистой. Изменяются реологические свойства секрета слизистых, меняется реактивность бронхов, закрепляются нейрогуморальные механизмы бронхоспазма.

На этом этапе при разработке схем лечения необходимо включать весь комплекс лекарственных средств, корригирующих нарушения клеточного и гуморального иммунитета, гормонального статуса, вегетативной нервной системы, тонуса бронхов и сосудов, реологические свойства мокроты.

Нами предложено обоснование способа диагностики и лечения заболеваний верхних дыхательных путей и придаточных полостей.

Сущность предложения в том, в отличие от известных методов лечения отита целым списком препаратов, предлагается индивидуальный подход, сначала определение биофизических параметров смывов слизистых, конкретно промывкой евстахиевой трубы, а затем выбор и определение дозы назначаемого препарата. Апробацию способа провели на больных отитом, а в качестве средства стимулирующего сурфактанта использовали амброксол. Способ диагностики и лечения отита подан также на патентование.

Преимущества заявляемого способа:

Способ может использоваться в качестве экспресс-анализа (длительность проведения анализа не превышает одного часа). Он обладает высокой точностью 70,0%, чувствительностью 68,5% и специфичностью 71% способа. Обследование не требует дорогостоящего оборудования, для анализа требуется микроскоп и компьютер, которыми в настоящее время оснащены все территориальные больницы.

ВЫВОДЫ

1. Смывы слизистых оболочек носа, глаза, среднего уха, влагалища, обладают определенной поверхностной активностью сравнимой с таковой для бронхоальвеолярного смыва, но менее выраженной. Снижение индекса стабильности идет по направлению конъюнктивальный смыв <смыв влагалища< смыв внутреннего уха <эндоnazальный смыв < бронхоальвеолярный смыв. При экспериментальном моделировании аллергического воспаления происходит достоверное снижение ПА смывов слизистых оболочек и КВВ, сопровождающихся повышением показателей свободнорадикального окисления этих био-

субстратов. Амброксол обладает защитным действием при экспериментальном аллергическом воспалении.

2. Определение ПА эндоназального смыва, смыва внутреннего уха адекватно отображает количество и качество сурфактантов слизистых оболочек человека, что имеет определенное диагностическое значение в оториноларингологии и пульмонологии.

3. Сдвиги физико-химических характеристик эндоназальных смывов и конденсата выдыхаемого воздуха у часто болеющих детей и детей с бронхиальной астмой проявляются повышением показателей поверхностного натяжения, снижением концентраций суммарных липидов, повышением содержания гидроперекисей и диеновых конъюгат в этих биологических средах. Более выраженными являются эти сдвиги в эндоназальных смывах детей с бронхиальной астмой.

4. У часто болеющих детей и детей с бронхиальной астмой наблюдается усиление активности процессов свободнорадикального окисления, в частности повышение концентраций малонового диальдегида и диеновых конъюгат в плазме крови, а также снижение функции антиоксидантной системы, проявляющееся ослаблением активности ферментов супероксиддисмутазы и каталазы. На фоне проведения терапии у этих больных наряду со снижением частоты клинических проявлений патологии наблюдается ослабление выраженности сдвигов свободнорадикального окисления и активация антиоксидантной системы.

5. Изменения клеточного и гуморального иммунитета у часто болеющих детей проявляются: снижением количества CD3+ лимфоцитов, увеличением уровня CD19+ клеток, уменьшением уровня клеток с фенотипом CD16+ (естественных киллеров), повышением концентрации иммуноглобулинов М и G, увеличением уровня IgE, повышением концентраций ИЛ-2, ИЛ-4 и ФНО- α наряду со снижением уровня ИНФ- γ . При бронхиальной астме выраженность этих сдвигов усиливается, к ним присоединяются увеличение CD25+ лимфоцитов (несущих рецепторы в интерлейкину-2), многократное увеличение уровня иммуноглобулина E и повышение концентраций интерлейкинов 2, 4 и ФНО- α .

6. При разработке и совершенствовании лечебно-диагностических мероприятий в отношении часто болеющих детей следует учитывать характеристики состояния верхних дыхательных путей (минимальное поверхностное натяжение эндоназальных смывов, уровень диеновых конъюгат в эндоназальных смывах и конденсате выдыхаемого воздуха, уровни гидроперекисей в конденсате выдыхаемого воздуха), а также параметры интенсивности процессов свободнорадикального окисления (уровни диеновых конъюгат и малонового диальдегида) и активности антиоксидантной системы (ферментов супероксид-

дисмутазы и каталазы), которые имеют достоверные значимые корреляции с показателями иммунного статуса.

7. Патогенетически обоснованное лечение, включающее коррекцию изменений функции иммунной системы, активацию сурфактантов слизистых, снижение интенсивности свободнорадикального окисления, повышение активности антиоксидантной системы, проявляется снижением частоты жалоб: у детей с бронхиальной астмой и часто болеющих детей (затруднений дыхания, удушья, одышки, кашля, заложенности носа), а также снижением частоты обострений бронхиальной астмы в 2 раза, а у часто болеющих детей значимым снижением частоты острых респираторных вирусных инфекций.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется для дальнейших клиничко-экспериментальных работ методика определения поверхностной активности смывов слизистых глаза, носа, внутреннего уха, влагалища, конденсата выдыхаемого воздуха у экспериментальных животных и у человека.

2. Рекомендуется в деятельность врачей-оториноларингологов способ диагностики и лечения воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и придаточных полостей путем назначения одного из фармацевтических препаратов фосфолипидов, искусственных аналогов сурфактанта, липотропных средств, витаминных препаратов, муколитиков, флюорокарбонатов, дексаметазона или их комбинации, отличающийся тем, что с целью предупреждения передозировки и осложнений проводится предварительное промывание барабанной полости физиологическим раствором через евстахиеву трубу, смыв центрифугируется, определяется поверхностная активность смыва на поверхностных весах, рассчитывается индекс стабильности и при его величине менее 0,3 назначается курс впрыскиваний одного из данных препаратов.

3. Для ранней диагностики нарушений функции иммунной системы у рассматриваемых контингентов детей и повышения эффективности их лечения необходимо совершенствовать подходы с учетом современных представлений о молекулярно-клеточных основах патологии верхних дыхательных путей, для чего следует применять на практике методы оценки состояния слизистой оболочки носоглотки у часто болеющих детей и детей с бронхиальной астмой с использованием данных цитологических и микробиологических исследований.

4. При существующих на сегодняшний день методических возможностях исследование поверхностного натяжения конденсата выдыхаемого воздуха и эндоназальных смывов позволяет оценивать состояние слизистой оболочки верхних дыхательных путей у сравнимых групп детей и взрослых лиц с разной патологией, выявлять положительную или отрицательную динамику показателей на различных сроках лечения и реабилитации.

5. Комплекс лечебно-профилактических мероприятий в отношении часто болеющих детей и детей с бронхиальной астмой следует дополнить стимуляцией сурфактанта и коррекцией баланса про- и антиоксидантных систем организма.

6. Для больных с бронхиальной астмой и часто болеющих детей рекомендуется использование в комплексе иммунодиагностики оценки показателей неспецифической резистентности, локального иммунитета и цитологических характеристик слизистой оболочки верхних дыхательных путей.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Калматов, Р.К. Определение поверхностной активности секрета и смывов слизистых оболочек при ЛОР заболеваниях [текст] / Р.К. Калматов, Г.В.Белов, Н.Э.Уметалиева // Центрально-Азиатский Медицинский Журнал. – 2007. Том 13. Приложение 1. - С.35.
2. Калматов, Р.К. Клиническое значение определения поверхностной активности секрета и смывов слизистых оболочек [текст] / Р.К. Калматов, Г.В.Белов, Н.Э.Уметалиева, О.Б. Бакалаева // Сборник трудов III конгресса Евро-Азиатского респираторного общества. - Астана, 2007. - С.85
3. Калматов, Р.К. Сурфактант слизистых как индикатор воздействий внешней среды на организм [текст] / Р.К. Калматов, Л.М., Джумаева, Г.В. Белов, А.К. Шахматова // Медицина Кыргызстана. – 2009. №3.- С. 43-47.
4. Калматов, Р.К. Сурфактанты слизистых – граница внешней среды и живого организма [текст] / Г.В. Белов, Р.К. Калматов, Л. М. Джумаева // Деятельность санитарно-эпидемической службы и современные проблемы охраны здоровья населения / Материалы Республиканской научно-практической конференции. Караганда, 2009. -С.243-245
5. Калматов, Р.К. Оценка барьерной функции слизистых при реабилитации больных с патологией ЛОР-органов [текст] / Р.К. Калматов, Л.М. Джумаева, О.Б. Бакалаева, Г.В. Белов // Медицина Кыргызстана. -2011. - №3. - С.67-70.
6. Калматов, Р.К. Сурфактанты слизистых-внешняя граница живого организма [текст] / Р.К. Калматов, Л.М. Джумаева, Г.В. Белов. // Материалы конференции «Профилактическая медицина - 2011» Санкт – Петербург, 2011. - С.133-136.
7. Калматов, Р.К. Исследование цитохимических и биофизических характеристик секрета слизистых оболочек в норме и при патологии ЛОР – органов [текст] / Р.К. Калматов, Л.М.Джумаева, Г.В.Белов // Морфология. -2012. - №3.-С. 69.
8. Калматов, Р.К. Возможность и значимость определения поверхностной активности секрета и смывов слизистых оболочек [текст] / Р.К. Калматов,

- Л.М. Джумаева Г.В.Белов // Украина, Киев. Материалы VII Международного симпозиума «Актуальные проблемы биофизической медицины» 17-20 мая 2012 года. – С.65.
9. Калматов, Р.К. Поверхностная активность и показатели перекисного окисления липидов при тренировках гребцов, пятиборцев, тэквандисток и пловцов в условиях среднегорья [текст] / Ж.Ш. Джумадилова, Н.Д. Мамбеталиева, Р.К. Калматов, Р.К. Акылбеков, Ы.А. Анварбекова, Г.В. Белов // I Международная научно-практическая онлайн конференция «Липидология – наука 21 века». Казань. 2013 год. – С.37. – 40.
 10. Калматов, Р.К. Сурфактантная система легких в условиях горного климата [текст] / Г.В. Белов, Д.Ш. Джумадилова, Р.К. Калматов, Н.Н. Бримкулов, М.И. Ахметова // Медицина Кыргызстана. 2014. №5. – С.19-23.
 11. Калматов, Р.К. Роль механизмов свободнорадикального окисления в патогенезе локального поражения верхних дыхательных путей [текст] / Р.К. Калматов, С. Т. Жолдошев// Молодой ученый. — 2015. — №10.- С.417-422.
 12. Калматов, Р.К. Патогенетическая роль сурфактантного протеина SP-D при заболеваниях легких и дыхательных путей [текст] / Р.К. Калматов С. Т. Жолдошев, Н.А. Каримова // Фундаментальные исследования. - №1, 2015. - часть 8. – С. 1591 – 1595.
 13. Калматов, Р.К. Локальные клеточно-молекулярные основы иммунопатогенеза бронхиальной астмы [текст] / Р.К. Калматов, И.Д. Исмаилов, А.К.Раззаков [текст] // Вестник Ошского государственного университета. - 2015. -№ 1.- С.43-52.
 14. Калматов, Р.К. Влияние специфического протеина SP-D сурфактантной системы легких в патогенезе заболеваний легких и дыхательных путей [текст] / Р.К. Калматов, Л.М. Джумаева, Н.А. Каримова // Вестник Ошского государственного университета. -2015. -№ 1.- С.52-58.
 15. Калматов, Р.К. Анализ данных о состоянии внутренней экологии слизистых оболочек верхних дыхательных путей при воздействии токсических веществ [текст] / Р.К. Калматов // Научные исследования: от теории к практике: материалы к V международной научно-практической конференции Чебоксары: ЦНС “Интерактив плюс” 2015.- №4 (5),– С.90-95.
 16. Калматов, Р.К. Локальные основы развития и прогрессирования бронхиальной астмы (сообщение №1 – роль сурфактантной системы) [текст] / Р.К. Калматов, Г.В.Белов, Л.М.Джумаева , Ч.А.Мамбетова // Медицина Кыргызстана, 2015 №1. С.- 4-9.
 17. Калматов, Р.К. Локальные основы развития и прогрессирования бронхиальной астмы (сообщение №2 - Иммунологические и молекулярные механизмы) [текст] / Р.К. Калматов, Г.В.Белов, Л.М.Джумаева , Ч.А.Мамбетова // Медицина Кыргызстана, 2015 №1. С.- 4-9.

18. Калматов, Р.К. Динамика показателей свободнорадикального окисления в процессе лечения часто болеющих детей и детей с бронхиальной астмой [текст] / Р.К. Калматов, Г.В.Белов, Л.М.Джумаева // Молодой ученый. – 2016. - №4 (108) - С. 271-278.
19. Калматов, Р.К. Изменения показателей поверхностного натяжения биологических сред у часто болеющих детей и детей с бронхиальной астмой [текст] / Р.К. Калматов, Г.В.Белов, Л.М.Джумаева // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 1-0. С. 18.
20. Калматов, Р.К. Характеристика параметров свободнорадикального окисления в биологических средах у часто болеющих детей и детей с бронхиальной астмой [текст] / Р.К. Калматов, Г.В.Белов, Л.М.Джумаева, Н.А.Каримова // Врач-аспирант. - 2016, №1.2(74) – С.283-290.
21. Калматов, Р.К. Цитологические и микробиологические характеристики слизистой оболочки носоглотки у часто болеющих детей и детей с бронхиальной астмой [текст] / Р.К. Калматов // Современные проблемы науки и образования. - 2016. – № 2. С.91.
22. Калматов, Р.К. Особенности клеточного и гуморального иммунитета у часто болеющих детей и детей с бронхиальной астмой [текст] / Р.К. Калматов, Г.В. Белов, Л.М. Джумаева, И.Н. Атабаев, И.Дж.Исмаилов // Врач-аспирант. - 2016, №2.1(75) – С.187-194.
23. Калматов, Р.К. Цитокиновый статус часто болеющих детей и детей с бронхиальной астмой до и после лечения [текст] / Р.К. Калматов // Вестник новых медицинских технологий. – 2016. – Т. 23, № 4 – С. 112–118.
24. Калматов, Р.К. Free radical oxidation characteristics in biological media in often ill children and children with asthma [текст] / Р.К. Калматов // European Journal Of Natural History. - 2016. - №2. - С. 26-30.
25. Калматов, Р.К. Диагностическая ценность биомаркеров патологических процессов в органах дыхания [текст] / Р.К. Калматов // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: естественные и технические науки. 2016. - №3.– С.61-65
26. Калматов, Р.К. Динамика изменений иммунологических показателей экссудата среднего уха при отите [текст] / Р.К. Калматов, А.А. Анарбаев, А.Т.Маткасымова // Образование и наука в современных условиях: материалы VII международной научно-практической конференции– «Интерактив плюс», 2016. - №2-1(7). – С.51-56.
27. Калматов, Р.К. Роль респираторных инфекций в патогенезе и усугублении клинических проявлений бронхиальной астмы [текст] / Р.К. Калматов, Л. М. Джумаева, Г. В. Белов, А. А. Анарбаев, И.Д.Исмаилов // Молодой ученый. — 2016. — №10 (114).С.503-508.

28. Калматов, Р.К. Локальные иммунологические механизмы повышенной восприимчивости к вирусным и бактериальным инфекциям при бронхиальной астме и atopических заболеваниях [текст] / Р.К. Калматов, Л. М. Джумаева, Г. В. Белов, А. А. Анарбаев, С.М. Нургазиева // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 3.
29. Калматов, Р.К. Поверхностная активность и перекисное окисление липидов в смывах слизистых оболочек у кроликов в норме, при катаральном и аллергическом воспалении [текст] / Р.К. Калматов, Л. М. Джумаева, Г. В. Белов // International scientific review. 2016.- №8. -С.88-92.
30. Калматов, Р.К. Поверхностная активность смывов слизистых оболочек у кроликов в норме и при воспалении [текст] / Р.К. Калматов, Л. М. Джумаева, Г. В. Белов // Медицина: актуальные вопросы и тенденции развития / материалы VIII Международной заочной научно-практической конференции. – 2016 - №8. - С.1-10.
31. Kalmatov, R.K. The Features of Local Immunity in Acute Exudative Otitis [text] / R.K.Kalmatov // In Young Scientist USA, Vol. 6 Auburn, 59-63 pages. WA: Lulu Press
32. Калматов, Р.К. Клеточно-молекулярные основы патогенеза заболеваний верхних дыхательных путей [текст] / [Р.К.Калматов, Г.В. Белов, Л.М. Джумаева, А.К. Турусбекова и др.]. – Ош, 2017. – 122 с.

Калматов Романбек Калматовичтин «Балдардын жогорку дем алуу жолдорундагы жугуштуу-аллергиялык оорулардын табияты жана алардын патогенетикалык механизмдеринин өнүгүү өзгөчөлүгү» деген темадагы патологиялык физиология адистигинен 14.03.03 медицина илимдеринин доктору илимий даражасына изденүү үчүн жазылган диссертациясынын кыскача

КОРУТУНДУСУ

Ачкыч сөздөр: Бронхиалдык астма, тез-тез ооручу балдар, сурфактант, цитотоксиндер, эркин радикалдык кычкылдануу

Изилдөөнүн объектиси: эксперименталдык жаныбарлар, тез-тез ооручу балдар, бронхиалдык астма оорусу менен ооруган балдар.

Изилдөөнүн максаты:

Бронхиалдык астма жана тез – тез кайталап ооручу балдардын оорусун аныктоонун, дарылоонун жолдоруунун оптимизациясы жана патогенетикалык негизи.

Изилдөөнүн ыкмалары: биофизикалык, биохимиялык, иммунологиялык, клиникалык ыкмалар

Иштин илимий жаңылыгы жана жыйынтыктары:

Биринчи жолу агуулардын макрофагындагы май заттарынын сурфактантынын гистохимиялык пайда болуусунун жана назофаренгиалдык агууну ПА аныктоо ыкмасы иштелип чыкты. Ошондой эле алгачкы жолу бронхиалдык астма менен ооруган жана тез-тез ооручу балдардагы мурундан агуунун физика-химиялык өзгөрүүсүн өз ара салыштырып баа берүү иши жолго салынды.

Патогенетикалык негиделген дарылоонун жүрүшүндө иммундук статустун динамикасынын көрсөткүчүнүн абалы, СРО жана АОЗ нын параметрлерин аныктоо боюнча жаңы маалыматтар берилди.

Оорулуулардын тобун изилдөө менен алардагы иммундук статустун көрсөткүчтөрүн, жогорку дем алуу органдарынын мүнөзүн, СРО процесстеринин интенсивдүү параметрлерин, антиоксидант системасынын активдүүлүгүн өз ара салыштыруу менен баа берилди.

Биринчи жолу дартты ар тараптан изилдөөнүн негизинде патогенетикалык дарылоо жүргүзүү демонстрацияланды. Мындан БА жана респиратордук жугуштуу оорулардын азаюсуна, алдын алууга жана оорунун күчөп кетүү коркунучун жоюуга толук мүмкүнчүлүк алабыз.

Алынган маалыматтар БА менен ооруган жана тез-тез ооруган балдарды дарылоодо дарылоо-диагностикалык иш-чараларды жүргүзүү менен жогорку дем алуу органдарынын жана жугуштуу аллергиялык оорулардын табиятын түшүнүүгө жана азыркы учурдун талабына ылайык молекулярдык-клеткалык негизде оорунун патогенезин эске алуу менен жүргүзүүгө жардам берет. Негизделген дарылоо иммундук системанын системасын, СРОнун интенсивдүүлүгүнүн төмөндөшүн, АОСтун активдүүлүгүн жогорулатууну өз ичине камтыйт.

Колдонуу тармагы: патологиялык физиология, аллергология, педиатрия.

РЕЗЮМЕ

диссертации Калматова Романбека Калматовича на тему «Патогенетические механизмы и особенности развития заболеваний верхних дыхательных путей инфекционно-аллергической природы в детском возрасте» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.03.03 - патологическая физиология

Ключевые слова: бронхиальная астма, часто болеющие дети, сурфактант, цитокины, свободнорадикальное окисление

Объект исследования: экспериментальные животные, часто болеющие дети, дети больные бронхиальной астмой

Цель работы: патогенетическое обоснование путей оптимизации диагностики и лечения часто болеющих детей и детей с бронхиальной астмой.

Методы исследования: биофизические, биохимические, иммунологические, клинические

Полученные результаты и их новизна. Разработана методика определения поверхностной активности (ПА) эндоназальных смывов, конъюнктивальных смывов, смывов внутреннего уха у лабораторных животных и у человека. Впервые охарактеризованы изменения физико-химических характеристик назальных смывов и КВВ у часто болеющих детей и детей с БА, выполнена сравнительная оценка выявленных сдвигов у обследованных контингентов больных. Представлены новые данные о состоянии и динамике показателей иммунного статуса, параметров СРО и АОЗ в сопоставлении с характеристиками локального состояния верхних дыхательных путей у часто болеющих детей и детей с бронхиальной астмой при проведении патогенетически обоснованного лечения. Впервые описано наличие значимых корреляций между показателями ПА, иммунного статуса и характеристиками состояния верхних дыхательных путей, параметрами интенсивности процессов СРО и активности антиоксидантной системы (ферментов СОД и каталазы) у обследуемых контингентов больных. Полученные данные позволили обосновать концепцию совершенствования лечебно-диагностических мероприятий в отношении ЧБД и детей с БА с учетом современных представлений о молекулярно-клеточных основах патогенеза заболеваний верхних дыхательных путей инфекционно-аллергической природы, в основе которой положение о том, что обоснованное лечение должно включать стимуляцию сурфактанта, коррекцию изменений иммунной системы, снижение интенсивности СРО и повышение активности АОС у данной категории больных.

Область применения: патологическая физиология, аллергология, педиатрия

Summary

thes is of Kalmatov Romanbek Kalmatovich on the project “Pathogenetic mechanisms and features of development of infection-allergic nature upper respiratory tract diseases” (clinical-experimental research) for doctoral medical thesis on specialty: 14.03.03 - pathological physiology.

Key words: bronchial asthma, ailing children, surfactant, cytotoxin, free radical oxidation.

Object of research: laboratory animals, frequently sick children and children with bronchial asthma.

Aim of the project: Pathogenetic examination of ways to optimize the diagnosis and treatment of frequently sick children and children with bronchial asthma.

Methods of testing: biophysical, biochemical, immunological, clinical.

Findings and newness. Testing method of surface activity (SA) was worked out in intranasal lavages, conjunctival lavages, internal ear lavages of laboratory animals and human. The changes of physicochemical description of nasal lavages and condensate of expired air (CEA) of ailing children and children suffer from bronchial asthma were described for the first time and comparative evaluation of revealed shift of examined patients was fulfilled. There were new facts about condition and dynamics of characteristics of immune state, Free Radical Oxidation (FRO) and Antioxidant System (AOS) in compare with characteristics of local state of upper respiratory tracts of ailing children and children suffer from bronchial asthma in pathogenetic substantiated treatment. The presence of meaningful correlations between SA characteristics, immune state and state characteristics of upper respiratory tracts, characteristics of intensive processes of FRO and activity of AOS (ferments of superoxide dismutase (SD) and catalase) was described for the first time in examined patients. Received data let us to justify conception improving diagnosis and treatment of ailing children and children suffer from bronchial asthma with taking into consideration the modern understanding of molecular and cellular base of pathogenesis of a disease in upper respiratory tract as infection-allergic disease, in basis there is a treatment including surfactant stimulation, correction of immune system modification, reduction of free radical oxidation and elevation of AOS in these category of patients.

Field of application: pathological physiology, allergology, pediatrics

Список использованных сокращений

АОЗ	– антиоксидантная защита
БА	– бронхиальная астма
БАС	– бронхоальвеолярный смыв
ВДП	– верхние дыхательные пути
ЖЕЛ	– жизненная ёмкость лёгких
ИС	– индекс стабильности
ИФН	– интерферон
КВВ	– конденсат выдыхаемого воздуха
МДА	– малоновый диальдегид
МПО	– миелопероксидаза
ОРВИ	– острые респираторные вирусные инфекции
ОФВ1	– объем форсированного выдоха за первую секунду
ПА	– поверхностная активность
ПН	– поверхностное натяжение
ПН макс	– поверхностное натяжение максимальное
ПН мин	– поверхностное натяжение минимальное
ПОЛ	– перекисное окисление липидов
РДС	– респираторный дистресс-синдром
СОД	– супероксиддисмутаза
СП-А, СП-В, СП-С и СП-Д	– сурфактанта протеины А, В, С и D типа
СРО	– свободнорадикальное окисление
ССЛ	– сурфактантная система легких
ФВД	– функция внешнего дыхания
ФНО	– фактор некроза опухоли
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
ЧБД	– часто болеющие дети
ЭНС	– эндоназальные смывы
АСТ	– Asthma Control Test
CD16 ⁺	– НК-клетки,
CD19 ⁺	– В-лимфоциты,
CD25 ⁺	– рецепторы к интерлейкину 2
CD3 ⁺	– Т-лимфоциты
CD3 ⁺ CD4 ⁺	– Т-хелперы
CD3 ⁺ CD8 ⁺	– цитотоксические Т-лимфоциты,
GCT	– глутатион S-трансфераз
IgA, IgE, IgG, IgM	– иммуноглобулин А, Е, G, М
IL	– интерлейкин