

616.248-053.2(043.3)
И 23

КИЕВСКИЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ,
АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ
им. ГЕРОЯ СОВЕТСКОГО СОЮЗА ПРОФЕССОРА П. М. БУЙКО

На правах рукописи

ИВАНЬКО Олег Григорьевич

УДК 616.248—053.2—037—08
0.31.81—071

**КЛИНИКО-МАТЕМАТИЧЕСКОЕ
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ
ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ РЕМИССИИ
И ОТДАЛЕННЫХ ИСХОДОВ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ**

14.00.09 — ПЕДИАТРИЯ

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Киев — 1986

Работа выполнена в Запорожском медицинском институте.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
О. Н. Сафронова.

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук **Т. А. Мотуз;**

доктор медицинских наук, профессор **Р. П. Нарышев.**

Ведущее учреждение: научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии РСФСР.

Защита диссертации состоится «_____» _____ 1986 года в _____ часов на заседании специализированного совета по защите диссертации на соискание ученой степени доктора наук по специальностям «Педиатрия, акушерство и гинекология» (Д 088.08.01) при Киевском ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательском институте педиатрии, акушерства и гинекологии им. Героя Советского Союза профессора П. М. Буйко (252052, г. Киев, улица Мануйльского, 8).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Киевского НИИ педиатрии, акушерства и гинекологии.

Автореферат разослан «_____» _____ 1986 г.

**Ученый секретарь специализированного совета,
кандидат медицинских наук**

ВОВК И. Б

07и - 020556

ОБЛАСТНОЙ ЦЕНТРАЛЬНЫЙ
И ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ

Актуальность проблемы. Проблема аллергических заболеваний, клиничко-иммунологическая и биосоциальная ее стороны, является одной из актуальнейших проблем современной медицины (А. Д. Адо, 1982). Повсеместный рост заболеваемости бронхиальной астмой, в том числе и среди детского населения, отсутствие до настоящего времени радикальных средств терапии диктуют необходимость изыскания новых организационно-тактических и терапевтических подходов в лечении этого заболевания (С. Ю. Каганов с соавт., 1979, Ж. Ж. Рапопорт с соавт., 1980, Е. Ф. Чернушенко, Л. С. Когосова, 1981, Т. С. Соколова с соавт., 1983, К. М. Сергеева, Е. П. Успенская, 1984).

Бронхиальная астма в детском возрасте в современных условиях нередко принимает характер тяжелого, упорно рецидивирующего заболевания, когда периоды клинического благополучия сменяют обострения. При этом клиницист очень часто оказывается перед проблемой выбора альтернатив в отношении оценки стойкости наступившей ремиссии и поэтому возможности выписки ребенка из стационара, планирования сроков противорецидивных мероприятий, возможности направления больного для климато-санаторного лечения, так как по опыту знает, что у больного очень трудно предугадать дальнейшее течение заболевания, ибо в одних случаях в результате проведенного лечения ремиссия продолжается месяцы и годы, в других — обострение может наступить в ближайшие дни после выписки ребенка из стационара.

Другой не менее важной проблемой, стоящей перед практическим врачом, является определение продолжительности и массивности терапии, так как многие противоастматические средства далеко не безразличны для организма больного ребенка.

Особое значение имеют психосоциальные последствия бронхиальной астмы в детском возрасте, ибо тяжелое или прогрессирующее ее течение ведут к затруднениям в выборе профессий, существенно ограничивают физическую и социальную активность больных (К. И. Миньшова, 1984).

В связи с этим проблема прогнозирования продолжительности ремиссии и отдаленных исходов бронхиальной астмы у детей яв-

ВАПОРИВЬКИЙ
ИДУДУВЕРСНТЕТ
ВІВЛІОТЕКА

ляется актуальной в свете профилактической направленности советского здравоохранения, достигнутого уровня науки, в частности, последних достижений в изучении аллергической патологии, а также в связи с широкими возможностями, которые предоставляет использование методов прикладной математики в решении наиболее сложных задач, стоящих перед клиницистом в выборе им оптимальной тактики при лечении больных.

Цель работы. Изучение роли клиничко-anamnestических, лабораторных и функциональных показателей для прогнозирования продолжительности ремиссии и отдаленных исходов этиопатогенетической терапии бронхиальной астмы и разработка методов терапевтической коррекции прогностически неблагоприятных факторов для удлинения ремиссии.

Задачи исследования:

1. Исследовать иммунологический и цитохимический статус лейкоцитов, принимающих активное участие в реализации иммунного ответа (состояние популяций Т- и В-лимфоцитов, эозинофильно-лимфоцитарный индекс, цитохимическое определение активности сукцинатдегидрогеназы, альфаглицерофосфатдегидрогеназы лимфоцитов и эозинофилов, кислой фосфатазы лимфоцитов и нейтрофилов, щелочной фосфатазы нейтрофилов), а также параметры функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой в начале ремиссии.

2. Провести катанестические исследования больных после выписки из стационара для определения стойкости и продолжительности наступившей ремиссии, а также оценки отдаленных исходов плановой этапной терапии.

3. Уточнить взаимосвязь клиничко-anamnestических, некоторых биосоциальных факторов и продолжительности ремиссии, отдаленных результатов лечения.

4. Провести параллели между степенью отклонений биохимических и иммунологических показателей и различными вариантами последующего течения бронхиальной астмы.

5. Провести математический анализ с использованием принципов системного подхода, а также методов прикладной математики для определения комплекса факторов и условий, при использовании которых можно прогнозировать варианты течения бронхиальной астмы, оценить информативность прогностических симптомов и признаков, составить прогностические таблицы.

6. С учетом индивидуального прогноза попытаться внести в проводимую терапию коррекцию с целью нормализации внутриклеточного метаболизма иммуноцитов для обеспечения более длительных сроков ремиссии.

7. Оценить клинический эффект использования разработанных алгоритмов для оптимизации лечения детей, больных бронхиальной астмой.

Научная новизна работы:

1. Выявление ряда прогностически значимых в отношении длительности ремиссии и отдаленных исходов факторов.

2. Разработка достаточно надежных и удобных в практическом отношении математических прогностических таблиц продолжительности ремиссии и отдаленных исходов лечения бронхиальной астмы.

3. Показано, что использование алгоритмов прогноза в определении терапевтической тактики способствует увеличению продолжительности ремиссии.

4. Патогенетически обосновано использование в комплексной терапии больных глицерофосфата кальция для нормализации метаболизма иммунокомпетентных клеток—лимфоцитов, изменения в энзиматическом статусе которых имеют неблагоприятное прогностическое значение.

Практическая ценность. Разработка таблиц прогноза продолжительности ремиссии и отдаленных исходов лечения позволяет практическому врачу своевременно и с достаточной надежностью выявлять больных с высоким риском неблагоприятного течения заболевания, рационально планировать лечение, определяя его массивность и продолжительность, а следовательно, обеспечить положительный эффект терапии в целом за счет удлинения сроков ремиссии, лучшей социальной адаптации больных, а также уменьшить экономические потери, связанные с госпитальным лечением по поводу обострений бронхиальной астмы и нетрудоспособностью родителей по уходу за больными детьми.

Внедрение в практику. Результаты исследований внедрены в практику работы пульмонологического отделения областной детской клинической больницы г. Запорожья, областного и городского аллергологических кабинетов, отделений старшего детского возраста городских больниц г. Мелитополя и г. Бердянска.

По результатам исследования издано информационное письмо «Терапия, направленная на восстановление метаболизма при бронхиальной астме у детей» (Киев, 1985), опубликовано 9 печатных работ, внедрено 2 рационализаторских предложения.

Материалы работы доложены на областном научном обществе педиатров (1981, 1983, 1985) на X, XI, XII конференциях молодых

ученых ЗМИ (1982, 1983, 1984 г.), на V республиканской конференции молодых ученых-медиков УССР в г. Харькове (1984 г.).

Объем и структура диссертации. Основной текст диссертации изложен на 160 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список использованной отечественной и зарубежной литературы — 325 источников. Иллюстрации представлены 14 таблицами и 9 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Методика исследования. В соответствии с поставленными задачами нами проведены комплексные клинические наблюдения детей, больных бронхиальной астмой, лечившихся в пульмонологическом отделении Запорожской областной детской клинической больницы в 1981—1985 гг. Исследования касались широкого круга клинико-anamnestических особенностей заболевания, учета влияния некоторых социально-биологических факторов, включали обязательное рентгенологическое, по показаниям бронхологическое обследование, а также аллергопробы (кожные тесты с набором бактериальных и небактериальных аллергенов, реакции повреждения нейтрофилов по В. А. Фрадкуну (1975) и тест торможения свертываемости крови в присутствии основных бактериальных аллергенов по Н. А. Заецу (1972). Программа лабораторного исследования включала как широко распространенные в практике работы специализированных пульмонологических отделений тесты (гемограмма, содержание и соотношение сывороточных протеинов и др.), так и иммунологические и цитохимические показатели лейкоцитов, позволяющие оценить самые тонкие изменения в гомеостазе больных бронхиальной астмой, ибо основное внимание уделялось оценке состояния детей в период клинического благополучия, когда исчезали все признаки обострения.

Для количественной оценки Т-лимфоцитов (Е-РОК) и В-лимфоцитов (ЕАС-РОК) пользовались методом Jondel с соавт. (1972) в модификации Rang с соавт. (1974).

Исследование эозинофильно-лимфоцитарного индекса (ЭЛИ) проводили по модифицированной нами методике (1983).

В лейкоцитах периферической крови определяли активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и митохондриальной альфаглицерофосфатдегидрогеназы (альфа-ГФДГ) лимфоцитов и эозинофилов по количественному методу Р. П. Нарциссова (1969). Активность дегидрогеназ (Q) выражали средним количеством гранул формазана в клетке. Для более полной интерпретации полученных данных, кроме типичной (средней) активности дегидрогеназы

в лимфоците — Q , рассчитывали математические параметры популяции лимфоцитов по активности СДГ и альфа-ГФДГ, используя их в последующем как самостоятельные цитохимические показатели. Определяли на основании методов вариационной статистики (Г. Ф. Лакин, 1973) среднеквадратическое отклонение активности энзима (σ), коэффициент вариации (V), асимметрии (A) и эксцесса (Ex) распределения клеток по ферментативной активности в популяции. Последние два показателя рассматривали как параметры сбалансированности клеточных пулов с высокой и низкой ферментативной активностью. Мету клеточного разнообразия по активности ферментов определяли с помощью показателя энтропии информации H_i (К. Шеннон, 1963).

Активность кислой фосфатазы лимфоцитов и нейтрофилов определяли по Goldberg и Barka (1962), щелочной фосфатазы по Danis и Ornstein (1959). Активность (Q) кислой фосфатазы лимфоцитов выражали процентом фосфатазоположительных клеток. Q кислой и щелочной фосфатаз нейтрофилов определяли условными единицами по Karlow (1955).

У детей в возрасте 6 лет и старше исследовали состояние функции внешнего дыхания методом спиррографии в условиях основного обмена.

Катамнестические исследования проведены в два этапа: на первом этапе уточняли характер и продолжительность достигнутой после лечения в стационаре ремиссии в сроки 6—12 месяцев после выписки, на втором, проведенном через 3 года и позже после начала наблюдения за ребенком, устанавливались отдаленные результаты проведенного планового этапного лечения, его исход.

Результаты исследований обработаны методами биологической статистики. Математическую оценку прогностической значимости симптомов и показателей производили с помощью критерия информативности-1 С. Кульбака (1967). Для разработки прогностических таблиц использовали последовательный статистический анализ А. Вальда, адаптированный для решения клинических задач Е. В. Гублером и А. А. Генкиным (1978). Математическая программа реализована на ЭВМ.

Результаты исследования и их обсуждение. Под нашим наблюдением было 175 детей, больных бронхиальной астмой, в возрасте от 2 до 14 лет. Среднетяжелое течение заболевания отмечено у 66,9% больных, тяжелое — у 33,1%. У большинства детей (61,1%) на основании анамнеза, оценки клинического течения болезни, данных объективного исследования, аллергологических тестов диагностирована атопическая форма бронхиальной астмы, у 24,0% — инфекционно-аллергическая, у 14,9% — смешанная. У обследо-

ванных детей бронхиальная астма протекала с частыми обострениями у 68,0% больных, у остальных обострения возникали относительно редко. Длительность болезни варьировала в пределах от нескольких месяцев до 10 лет. Постоянно проживали в городах Запорожской области 69,1% детей, в том числе в г. Запорожье 46,9%. Остальные дети жили в условиях сельской местности.

Наши исследования показали, что у большинства больных бронхиальная астма формировалась на фоне определенной предрасположенности, связанной с отягощенной наследственностью аллергическими заболеваниями (60,2%), аномалиями конституции (74,3%), патологическим фоном, который создавали на ранних этапах развития ребенка токсикозы и анемия во время беременности матери, угроза ее прерывания (17,8%), патологическое течение родов, способствующее развитию гипоксии (13,3%), недоношенность и незрелость (8,8%), 27,3% больных в раннем возрасте находилось на искусственном вскармливании.

У подавляющего большинства детей к моменту обследования проявления аллергической сенсибилизации носили поливалентный характер, у 32,4% больных были клинические признаки пищевой, а у 17,6% лекарственной аллергии. На этом фоне у 21,3% детей, страдающих бронхиальной астмой, сформировались аллергодерматозы (экзема, нейродермит, рецидивирующая крапивница).

Изучение анамнеза показало, что у 52,9% детей развитию бронхиальной астмы предшествовали частые ОРВИ, затяжные и рецидивирующие бронхиты, повторные пневмонии, корь. Сопутствующая хроническая пневмония диагностирована у 2 больных (1,1%), что согласуется с данными С. Ю. Каганова (1979).

При клиническом обследовании мы обратили внимание на встречаемость сопутствующих бронхиальной астме заболеваний, которые в комплексе формировали преморбидный фон или отягощали течение основного заболевания. Так, у 65,4% детей были выявлены изменения со стороны ЛОР-органов (аденоидные вегетации и аденоидит, острые, затяжные и хронические риносинуситы, хронический тонзиллит, полипоз придаточных полостей носа).

У 10,2% больных выявлены стойкие деформации грудной клетки (различные варианты килеобразной, воронкообразная, бочкообразная и смешанные).

Нарушения в эндокринной сфере (ожирение I—II ст., отставание в массе, росте, половом развитии, гиперплазия щитовидной железы, проявления дисменореи у девочек), которым в настоящее время придается все большее значение при бронхиальной астме у детей (К. Ф. Ширяева, Е. А. Никитина, 1978, И. И. Балаболкин, 1979, Л. Л. Иошпа с соавт., 1980), обнаружены у 25,0% больных.

Минимальная неврологическая симптоматика, как разидуальные явления перенесенной перинатальной энцефалопатии и травмы шейного отдела позвоночника в родах, проявляющаяся неврозоподобным, гидроцефальным и миотоническим синдромами, отмечена у 14,2% детей. Помимо этого у 24,2% детей выявлены проявления неврозов.

В пульмонологическом отделении больные получали комплексную, строго индивидуализированную терапию, направленную на купирование обострения, санацию очагов инфекции, десенсибилизацию организма. В зависимости от тяжести и формы заболевания, длительности его и эффекта от проводимого ранее лечения назначали плавовую, этапную этиопатогенетическую терапию методом специфической гипосенсибилизации причинно-значимыми аллергенами, инталотерапию, бекотид, гистаглобулин, левамизол, рефлексотерапию, ЛФК и дыхательную гимнастику. Лечение продолжали в условиях аллергологических кабинетов, отделений реабилитации поликлиник.

Несмотря на клиническое благополучие при выписке детей из стационара, у некоторых из них не наступала полная нормализация клинико-лабораторных показателей (имелись отклонения в гемограмме, в соотношении белков плазмы в сторону уменьшения содержания альбуминов).

Оценка нитохимического статуса лейкоцитов у больных в начальной фазе ремиссии показала, что у них снижена активность СДГ ($16,89 \pm 0,73$) и альфа-ГФДГ ($10,80 \pm 0,58$) по сравнению со здоровыми детьми (соответственно, $21,13 \pm 1,12$ и $14,54 \pm 0,9$, $p < 0,05$). Это согласуется с результатами исследований В. В. Белковой (1975), наблюдавшей фазные колебания активности дегидрогеназ лимфоцитов в зависимости от периодов заболевания. Оценка параметров популяции лимфоцитов по активности дегидрогеназ свидетельствует о том, что снижение ферментативной активности в клетках сопровождается значительной перестройкой всей популяции: происходит уменьшение варьирования (σ) и вариабельности (V) клеток по активности СДГ и альфа-ГФДГ, меры их клеточного разнообразия (H_{in}), в противоположность возрастает левосторонняя асимметрия (A) и эксцесс распределения (Ex), что можно рассматривать, как следствие накопления в периферической крови больных бронхиальной астмой лимфоцитов с низкой активностью ключевых дегидрогеназ, а, следовательно, с нестабильным клеточным метаболизмом.

Подобная закономерность обнаружена и в отношении активности СДГ и альфа-ГФДГ в эозинофилах. При этом у больных в эозинофилах активность СДГ ($6,42 \pm 0,89$) была ниже альфа-ГФДГ ($7,17 \pm 0,62$), чего практически не наблюдается у здоровых детей (соответственно, $12,36 \pm 1,26$ и $9,50 \pm 0,89$). Инверсия соотношения

активности СДГ и альфа-ГФДГ в эозинофилах, клетках, принимающих активное участие в реализации аллергических реакций на патохимической и патофизиологической стадиях, характеризует глубину нарушений в системе биологического окисления в иммуноцитах у детей в период ремиссии бронхиальной астмы.

Изучение гидролитических ферментов лейкоцитов (ЩФ и КФ) у этих больных показало, что по сравнению со здоровыми детьми у них отмечается выраженная активация КФ лимфоцитов ($83,6 \pm 1,3$ и $59,2 \pm 3,1$, $p < 0,0001$) и нейтрофилов ($111,0 \pm 2,5$ и $78,9 \pm 3,1$, $p < 0,001$), а также ЩФ нейтрофилов ($80,3 \pm 1,8$ и $63,2 \pm 4,4$, $p < 0,01$), что свидетельствует о выраженной напряженности катаболических процессов в этих клетках.

Изучение взаимоотношений на основании достоверных коэффициентов парной корреляции, представленных в диссертации, параметров распределения клеток по активности СДГ и альфа-ГФДГ, системы межклеточных взаимоотношений различных ферментов в лимфоцитах, нейтрофилах и эозинофилах, показало еще большие отличия в функциональном состоянии клеток крови у детей, больных бронхиальной астмой, в период клинического благополучия, по сравнению со здоровыми детьми. Это касалось силы, количества и качества корреляционных связей. Корреляционные плеяды больных характеризовались меньшей автономностью действия отдельных ферментативных систем клеток, большей их «зарегулированностью», характеризующейся жестким каркасом положительных, достаточно сильных связей. Из этого можно заключить, что у больных бронхиальной астмой изменения в метаболизме лейкоцитов строго детерминированы, что делает всю систему его регуляции более повреждаемой. Это подтверждается также появлением новых, нехарактерных для детей контрольной группы, отрицательных связей, которые возникают, по мнению Н. С. Кисляк (1983), при напряженности компенсаторных механизмов и процессов дополнительной регуляции энзиматической активности в клетках крови.

Проведенные иммунологические тесты показали, что у детей, больных бронхиальной астмой, по сравнению со здоровыми, уменьшено количество Е-РОК ($48,0 \pm 1,6\%$ и $57,2 \pm 2,3\%$, $p < 0,01$; $1,034 \pm 0,061 \times 10^9/\text{л}$ и $1,409 \pm 0,091 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,01$) и ЕАС-РОК ($21,5 \pm 0,9\%$ и $29,0 \pm 1,7\%$, $p < 0,001$; $0,442 \pm 0,034 \times 10^9/\text{л}$ и $0,705 \pm 0,048 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,01$), что свидетельствует о сохраняющихся у них нарушениях в клеточном звене иммунитета в период ремиссии.

Эозинофильно-лимфоцитарный индекс (ЭЛИ), на основании которого можно судить о состоянии аллергической напряженности в организме (Р. Н. Поспелова, 1978), оказался, как показали наши наблюдения, весьма чувствительным тестом, отражающим незавершенность аллергических реакций у больных бронхиальной

астмой. При отсутствии манифестной эозинофилии в периферической крови у больных в период ремиссии ЭЛИ ($11,6 \pm 0,7\%$) почти вдвое превышал показатели здоровых детей ($6,9 \pm 0,9\%$).

Помимо отчетливых отклонений лабораторных показателей, мы обнаружили, что во время ремиссии только у 2/3 больных происходит полная нормализация нарушений функции внешнего дыхания (ФВД). У остальных сохранялись парциальные признаки нарушения вентиляции легких, проявляющиеся в снижении индекса Тиффио ($66,7\%$ от 80% должных), умеренно выраженной гипервентиляции (ДО — $133,5\%$, МОД — $125,7\%$ от 100% должных) при нормальной ЧД ($99,8\%$). Между тем, объем вентиляции и коэффициент использования кислорода несогласованы — КИО₂ значительно снижен ($78,6\%$ от 100% должных).

Стремясь установить характер дальнейшего течения заболевания, мы провели у больных катamnестическое исследование.

На I-м его этапе обследовано 170 детей. Катamnез показал, что длительность ремиссии колебалась в самых широких пределах: от 2-х дней до 12 месяцев и более. У $57,9\%$ обследованных ремиссия продолжалась не более 3-х месяцев (то есть была короткой), у $42,1\%$ — от 4 до 12 месяцев и более (продолжительная ремиссия). При сборе катamnестических данных мы обратили внимание, что после выписки у 75% больных ремиссия на первых порах была нестойкой и характеризовалась появлением эквивалентов приступов удушья в виде приступообразного кашля, кратковременной одышки при физической нагрузке, иногда появлением дистанционных хрипов, быстро исчезающих самопроизвольно или после применения однократно доступных бронхолитиков. По мере проведения плановой терапии эти явления становились более редкими или полностью исчезали.

На II этапе катamnестического исследования, проведенном у 96 детей через 3 года и позже, были установлены более отдаленные результаты проведенного лечения, его исход. Среди обследованных нами больных стойкая ремиссия, длившаяся 3 года и более, достигнута у 9 детей ($9,4\%$), что позволило предположить у них возможность клинического выздоровления. У 36 больных ($37,5\%$) результаты оценены как хорошие: длительность ремиссии составила 1—1,5 года, обострения возникали, как правило, на фоне интеркуррентных заболеваний (ОРВИ) и, утратив приступный характер, протекали по типу легкого астматического бронхита. Результаты лечения оценены как удовлетворительные у 26 больных ($27,1\%$), у которых достигнуто значительное уменьшение частоты, тяжести и длительности обострений, улучшение самочувствия и трудоспособности, между тем, больные были вынуждены прибегать к периодическому стационарному лечению. Со-
мнительными были результаты терапии у 19 больных ($19,8\%$), у

которых течение заболевания, частота обострений остались почти такими же, как и до начала лечения, и отмечалось лишь некоторое уменьшение тяжести приступов удушья. У 6 детей (6,2%) результаты терапии оценены как неудовлетворительные, так как тяжесть болезни у них прогрессировала.

На основании статистического анализа 87 клинико-анамнестических, лабораторных, функциональных показателей, а также результатов катамнеза, основанного на расчете коэффициентов парной и частной корреляции, критерия согласия χ^2 , последующего рассмотрения полученных данных с позиций системного подхода, необходимость применения которого при изучении бронхиальной астмы подчеркивали И. И. Крыжановская и Г. В. Шостакович (1976), мы выявили параллели между клиническими особенностями и характером течения бронхиальной астмы.

Исследования показали, что своеобразным «центром» сложной системы «индивидуальные особенности бронхиальной астмы — ее прогноз» является тяжесть течения заболевания, выделяющаяся наибольшим количеством и многообразием структурных связей. В прогностическом отношении она определяется, наряду с общепринятыми критериями, комплексом отклонений биохимических и иммунологических показателей от нормы в период ремиссии, нарушениями функции внешнего дыхания, причем степень этих нарушений взаимосвязана и часто взаимообусловлена. На характер течения заболевания определенное влияние оказывают сопутствующие заболевания: неврологическая патология, деформации грудной клетки, ЛОР-болезни, эндокринные расстройства, неврозы. Наступление длительной ремиссии менее вероятно при поливалентной сенсибилизации и ее большой напряженности, что проявляется сопутствующей лекарственной и пищевой аллергией, эквивалентами приступов удушья и обострениями в ответ на проведение аллергопроб и специфической гипосенсибилизации, увеличением антителопродуцирующих клеток (В-лимфоцитов) в периферической крови, высоким эозинофильно-лимфоцитарным индексом.

С частотой рецидивирования связаны возраст ребенка, факторы, относящиеся к истории его развития (масса тела при рождении, длительность грудного вскармливания). Определенное прогностическое значение имеют социально-бытовые факторы и место жительства.

Дальнейшая математическая оценка факторов и условий, в той или иной мере способных определить прогноз бронхиальной астмы с учетом их сложной взаимосвязи, позволила разработать приемлемые в практическом отношении алгоритмы прогнозирования длительности ремиссии и отдаленных результатов плановой этиопатогенетической терапии бронхиальной астмы. Для этого мы

сопоставили встречаемость, статистическую достоверность ее различий, рассчитали критерий информативности (I), то есть провели отбор прогностически значимых симптомов и признаков, а также дали им количественную оценку с помощью прогностических коэффициентов (ПК).

В прогностическую таблицу длительности ремиссии (табл. 1) вошли 9 клинико-anamnestических, 4 лабораторных и 1 спирографический показатель.

Как следует из табл. 1, суммарная информативность, которую несут лабораторные и инструментальные тесты (Iобщ.=12,45), почти вдвое превышает информативность клинической симптоматики (Iобщ.=7,33), поэтому мы пришли к заключению, что для надежного прогнозирования продолжительности ремиссии больной должен быть всесторонне обследован после выведения его из острого периода, то есть на фоне клинического благополучия.

Далее мы отобрали 14 признаков, которые были прогностически значимы в отношении отдаленных исходов терапии бронхиальной астмы у детей (табл. 2).

Сравнительная характеристика информативности клинико-лабораторных и клинико-anamnestических тестов показала, что в отличие от прогноза длительности ремиссии при прогнозировании более отдаленных исходов лабораторные и функциональные показатели уступают по своей информативности клинической симптоматике (соответственно Iобщ. 16,52 и 6,66), что свидетельствует о возрастании роли факторов, в определенной мере отражающих генотип и фенотип больного, а также показателей, характеризующих адекватность выбора проводимой терапии, определяемых при динамическом наблюдении за ребенком.

Наши данные свидетельствуют, что среди избранных прогностических показателей достаточной информативностью отличались разнообразные биохимические показатели лейкоцитов, что подчеркивает их значение при решении задач как ближайшего, так и отдаленного прогнозирования бронхиальной астмы у детей.

Разработанные прогностические таблицы (графы 1, 2, 9 табл. 1, 2) показали, что для практического врача прогнозирование течения бронхиальной астмы не должно представлять трудностей. Прогностическое заключение выносится после алгебраического суммирования ПК. При достижении прогностических порогов можно было сделать заключение о предполагаемой длительности ремиссии (+9,5 — длительная, 4 и более месяцев, —9,5 — короткая, менее 3 месяцев) и возможных исходах терапии (+10 — благоприятный, —10 — неблагоприятный). При использовании таблицей возможны пропуски показателей, информацией о которых врач не располагает, что наряду с простотой и доступностью тестов, делает алгоритмы удобными в клинической практике.

Значимость клинико-лабораторных показателей
в прогнозировании продолжительности ремиссии бронхиальной астмы у детей

№ п. п.	Показатель	Ремиссия				Р	Информативность	Прогностический коэффициент эффидент (ПК)
		длительная		короткая				
		число больных		число больных				
		абс.	% (X ± m)	абс.	% (X ± m)			
1	2	3	4	5	6	7	8	9
КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ								
1.	Отмечались ли ранее ремиссии длительностью 4 мес. и более							
	нет		49 ± 8	56	77 ± 5	<0,01	1,512	-2,0
	да	19	51 ± 8	17	23 ± 5	<0,01		+3,4
2.	Лекарственная аллергия:							
	нет	41	93 ± 4	50	64 ± 5	<0,01	1,425	+1,8
	есть	3	7 ± 4	20	26 ± 5	<0,01		-5,7
3.	Бытовые условия:							
	удовлетворительные	40	91 ± 4	57	75 ± 5	<0,05	0,848	+0,8
	неудовлетворительные	4	9 ± 4	19	25 ± 5	<0,05		-4,5
3.	Течение заболевания:							
	тяжелое	9	20 ± 6	35	43 ± 6	<0,05	0,820	-3,0
	среднетяжелое	35	80 ± 6	46	57 ± 6	<0,05		+1,1
5.	Место проживания:							
	город	32	73 ± 7	70	91 ± 3	<0,05	0,765	-1,0
	село	12	27 ± 7	7	9 ± 3	<0,05		+4,8
6.	Деформации грудной клетки:							
	нет	39	95 ± 5	68	85 ± 4	<0,05	0,520	+0,4
	есть	2	5 ± 5	12	15 ± 4	<0,05		-4,8
7.	Патология ЛОР органов:							
	нет	20	45,5 ± 6	22	27 ± 5	<0,05	0,520	+2,0
	есть	24	54,5 ± 6	59	73 ± 5	<0,05		-1,3

1	2	3	4	5	6	7	8	9
8. Неврозы и неврозоподобные состояния:								
нет	33	80±6	52	65±5	<0,05	0,520	+0,8	
есть	8	20±6	28	35±5	<0,05		-2,6	
9. Общие реакции на аллергообследование и проведение спец. гипосенсибилизации:								
нет	34	83±6	55	71±5	>0,05	0,372	+0,8	
есть	7	17±6	23	29±5	>0,05		-2,3	
ЛАБОРАТОРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ								
10. Средняя активность (Q) альфа-ГФДГ в лимфоците: менее 7 ед.	3	8±4	23	35±6	<0,05	4,012	-6,8	
умеренно снижена (8—11 ед.)	4	11±5	18	28±6	>0,05		-4,0	
норма (12—16 ед.)	30	81±7	24	37±6	<0,01		+3,4	
11. Средняя активность (Q) СДГ в лимфоците:								
снижена (менее 17 ед.)	9	24±7	47	69±6	<0,01	3,950	-4,6	
умеренно снижена (17—20 ед.)	14	38±8	12	18±5	<0,05		+3,2	
норма (21—26 ед.)	14	38±8	9	13±4	<0,01		+4,8	
12. Эозин.-лимфоцитарный индекс:								
менее 11%	28	78±6	35	51±6	<0,05	1,674	+2,2	
11% и более	8	22±6	33	49±6	<0,05		-4,0	
13. Отношение альбуминов к глобулинам в сыворотке крови:								
менее 1,3	10	34±9	34	67±7	<0,01	1,320	-3,0	
1,3 и более	19	66±9	17	33±7	<0,01		+3,0	
14. Жизненная емкость легких (ЖЕЛ):								
менее 90%	5	29±11	24	63±8	<0,05	2,100	-3,4	
90—99%	4	24±11	6	16±6	>0,1		+1,8	
100% и более	8	47±12	8	22±6	<0,05		+3,2	

Значимость клиничко-лабораторных показателей в прогнозировании исходов лечения бронхиальной астмы у детей

№ п. п.	Показатель	Исход лечения				P	Информативность (I)	Прогностический коэффициент (ПК)
		благоприятный		неблагоприятный				
		число больных		число больных				
		абс.	% (X+m)	абс.	% (X+m)			
1	2	3	4	5	6	7	8	9
КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ								
1.	Длительность вновь наступившего после лечения обострения*:							
	менее 10 дней	23	36±6	1	4±4	<0.01	4,193	+9
	10—19 дней	20	31±6	8	31±6	>0.5		0
	более 20 дней	21	33±6	17	65±9	<0.01		-3
2.	Длительность грудного вскармливания:							
	менее 3 мес.	13	20±5	8	36±9	>0.05	2,480	-3
	4—6 мес.	11	17±5	7	32±9	>0.05		-1
	7—9 мес.	15	24±5	1	5±4	<0.05		+7
	10 мес. и более	25	39±5	6	27±9	>0,1		+2
3.	Течение заболевания:							
	среднетяжелое	49	72±5	11	39±9	<0.01	1,968	+3
	тяжелое	19	28±5	17	61±9	<0.01		-3
4.	Масса тела при рождении:							
	менее или равна 3000 г	9	14±4	9	41±11	<0.05	1,897	-5
	более 3000 г	56	86±4	13	59±10	<0,05		+2
5.	Место жительства:							
	село	15	24±5	1	4±4	<0.01	1,791	+8
	город	52	76±5	27	96±4	<0.01		-1
6.	Достигнутая после лечения в стационаре ремиссия*:							
	менее 4 мес.	38	59±6	22	85±7	<0.01	1,572	-2
	4 мес. и более	27	41±6	4	15±7	<0.01		+4

1	2	3	4	5	6	7	8	9
7. Эндокринные расстройства:								
есть		12	18±5	11	39±9	<0,05	0,868	-3
нет		56	82±5	14	61±9	<0,05		+1
8. Неврозы и неврозоподобные состояния:								
есть		17	25±5	13	46±9	<0,05	0,856	-3
нет		51	75±5	15	54±9	<0,05		+1
ЛАБОРАТОРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ								
9. Активность (Q) ЩФ нейт.:								
100 ед. и более		7	11±4	10	37±9	<0,05	1,542	-5
менее 100 ед.		55	89±4	17	63±9	<0,05		+1
10. Q альфа-ГФДГ лимфоцитов:								
значительно снижена (менее 7 ед.)		9	16±5	10	39±10	<0,05	1,450	-1
умеренно снижена (7—10 ед.)		21	38±7	5	19±8	<0,05		+1
норма (11—16 ед.)		26	46±7	11	42±10	>0,1		+1
11. Q КФ лимфоцитов:								
менее 85 ед.		40	63±6	10	37±9	<0,05	1,020	+2
85 ед. и более		24	37±6	17	63±9	<0,05		-2
12. Коэфф. эксцесса лимфоцитов по активности альфа-ГФДГ:								
менее 2,000		50	93±4	20	77±8	<0,05	1,020	+1
2,000 и более		4	7±4	6	23±8	<0,05		-5
13. Коэфф. асимметрии лимфоцитов по активности альфа-ГФДГ:								
менее 1,200		49	87,5±4	19	73±9	<0,05	0,580	+1
1,200 и более		7	12,5±4	7	27±9	<0,05		-3
14. Индекс Тиффино (при спирографии):								
65% и менее		11	38±9	9	64±12	<0,05	1,056	-2
более 65%		18	62±9	5	36±12	<0,05		+2

Примечание. Признаки, отмеченные *, уточняются в процессе динамического наблюдения за больным.

Специальная клиническая проверка прогностических таблиц у 45 больных показала, что эффективность прогнозирования с их помощью можно считать удовлетворительной. Так, для прогнозирования ремиссии процент ошибочных заключений не превысил 10, правильные прогнозы получены у 65% больных, неопределенные — у 25%. При прогнозировании отдаленных исходов количество ошибочных заключений было ниже — 7%, возросло число неопределенных заключений — 31%, что вообще характерно для долгосрочных прогнозов, у 62% детей заключения совпали с реальным клиническим течением болезни.

Однако, мы не ограничились лишь констатацией возможности прогнозирования, но попытались на основании выявленных закономерностей оценить эффективность проведенного в стационаре лечения и дать рекомендации для выработки терапевтической тактики с учетом индивидуальных особенностей больного.

При помощи табличного прогнозирования мы выявляли больных, у которых, по данным прогнозирования, была велика вероятность непродолжительной ремиссии. В связи с этим они задерживались в стационаре или продолжали лечение в отделениях реабилитации поликлиник под постоянным наблюдением аллерголога. Основное внимание при этом мы уделяли наиболее полной коррекции лабораторных и функциональных показателей, индивидуально определяли объем и продолжительность терапии, комбинировали назначение специфической гипосенсибилизации с назначением интала, что предупреждало возможность обострения. Одновременно проводили лечение сопутствующих заболеваний под наблюдением психоневролога, рефлексотерапевта, специалиста ЛФК, продолжали терапию, направленную на максимально более полную санацию ЛОР-органов.

Необходимость коррекции нарушений клеточного метаболизма, имеющих патогенетическое значение при бронхиальной астме, обоснована А. Д. Адо с соавт. (1974), П. К. Булатовым с соавт. (1974), И. А. Комиссаровой и Р. П. Нарциссовым (1976). Нами получены ранее положительные результаты применения сукцината калия для нормализации метаболизма иммунокомпетентных клеток (В. В. Беликова, В. И. Грищенко, О. Г. Иванько, 1981). Учитывая длительную депрессию активности дегидрогеназы глицерофосфата в лимфоцитах в межприступном периоде у части детей, больных бронхиальной астмой, мы включили в комплексное лечение естественный клеточный метаболит, глицерофосфат (в виде кальциевой его соли).

Наблюдения показали, что у детей, получавших глицерофосфат кальция, к моменту окончания терапии, то есть при выписке из стационара, наступала почти полная нормализация активности

альфа-ГФДГ. В противоположность этому у больных контрольной группы наблюдалось снижение активности фермента, которая к моменту достижения ремиссии была достоверно ($p < 0,05$) ниже нормы. Это можно объяснить истощением компенсаторных механизмов, поддерживающих высокий уровень окислительно-восстановительных реакций в приступный и постприступный периоды бронхиальной астмы.

Отмечено также нормализующее влияние терапии глицерофосфатом кальция на активность КФ лимфоцитов, что проявляется ее снижением по сравнению с показателями контрольной группы к моменту достижения клинического благополучия, что можно объяснить мембраностабилизирующим действием ионов Ca^{++} , которое потенцирует глицерофосфат.

Выработанный комплекс терапевтических мероприятий, основанный на оценке вероятностного прогноза бронхиальной астмы, позволил у большинства больных достичь к моменту выписки из стационара не только полное клиническое, но и клиничко-лабораторное благополучие. Катамнестические исследования этих детей показали, что средняя продолжительность ремиссии у них увеличилась по сравнению с больными, обследованными на этапе «обучения прогнозированию», составляя, соответственно, при тяжелом течении заболевания $3,4 \pm 0,9$ и $2,1 \pm 0,5$ месяца ($p > 0,1$), при среднетяжелом течении $6,7 \pm 0,7$ и $4,3 \pm 0,5$ месяца ($p < 0,05$), возросла также стойкость ремиссии, больные достоверно реже поступали в стационары и лечились амбулаторно. Увеличение стойкости и продолжительности ремиссии наряду с несомненным клиническим эффектом, дает возможность добиться и определенного экономического эффекта, сократив расходы на лечение, потери, связанные с нетрудоспособностью матерей больных детей, занятых по уходу за ними во время обострений.

Результаты проведенных исследований позволили нам прийти к заключению, что ближайший и отдаленный прогнозы бронхиальной астмы у детей возможны на основании комплексной оценки клинических и лабораторно-функциональных данных о больном, а применение прогнозирования на основе разработанных с помощью математического анализа таблиц клинически эффективно. Это позволяет считать задачи, поставленные в начале исследования, решенными.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что у больных бронхиальной астмой в начальном периоде ремиссии не происходит полная нормализация показателей биохимического и иммунологического гомеостаза, функции внешнего дыхания. Это проявляется снижением активности

сукцинатдегидрогеназы и альфаглицерофосфатдегидрогеназы лимфоцитов и эозинофилов, уменьшением содержания Е-РОК и ЕАС-РОК, значительным повышением активности кислой фосфатазы нейтрофилов и лимфоцитов, увеличением эозинофильно-лимфоцитарного индекса. Отклонения спирографических показателей от должных свидетельствуют о сохраняющихся скрытых нарушениях вентиляции по obstructивному типу, несоответствии легочной вентиляции легочному кровотоку.

2. Выявлена взаимосвязь длительности ремиссии и отдаленных исходов заболевания и степени отклонений цитохимических и иммунологических показателей, спирографических тестов: чем они выражены, тем короче ремиссия, чаще неудовлетворительные исходы лечения.

3. Вероятность наступления длительной ремиссии бронхиальной астмы уменьшается при полivalentной сенсибилизации и ее большей напряженности, что выражается у больных сопутствующей лекарственной аллергией, общими реакциями при проведении аллергопроб и специфической гипосенсибилизации, высоким эозинофильно-лимфоцитарным индексом. Прогностическое значение имеет также ряд социально-биологических факторов.

4. Информативность лабораторных тестов для определения возможной продолжительности ремиссии почти вдвое превосходит клинические показатели, что свидетельствует о необходимости всестороннего обследования детей после купирования приступа. Цитохимические показатели лейкоцитов обладают наиболее высокой суммарной информативностью среди избранных тестов.

5. Математические таблицы прогноза, разработанные на основе выявленных закономерностей, позволяют у 62—65% больных правильно предсказать длительность ремиссии и отдаленные исходы этиопатогенетической терапии, при этом ошибочные заключения не превышают 7—10%.

6. У обследованных детей дифференцированное лечение с учетом прогноза и направленное на коррекцию прогностически неблагоприятных факторов позволяет более чем в 1,5 раза увеличить продолжительность ремиссии бронхиальной астмы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для прогнозирования длительности ремиссии и отдаленных исходов лечения следует использовать разработанные математические таблицы, основанные на оценке клинико-лабораторных показателей. Для этого ребенок должен быть обследован в период ремиссии, перед выпиской из стационара. Проведение большин-

ства предлагаемых тестов в силу простоты возможно в любом учреждении. Комплекс клинико-лабораторных исследований целесообразно использовать также для динамического наблюдения в период ремиссии при диспансеризации больного в целях своевременной профилактики обострений.

На основании прогнозирования рекомендуется строить терапевтическую тактику: определять сроки пребывания больного в стационаре, длительность и объем терапии. Планировать терапию необходимо с учетом коррекции факторов, способных ухудшить прогноз. При выявлении с помощью цитохимических тестов депрессии клеточных дегидрогеназ, активации кислой фосфатазы, у больных тяжелой и часто рецидивирующей бронхиальной астмой показано введение в комплекс терапии в период ремиссии средств, улучшающих тканевый метаболизм, в частности, глицерофосфата кальция.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ ПЕЧАТНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Применение сукцината калия в комплексной терапии детей, больных бронхиальной астмой, и его влияние на цитохимическую активность лимфоцитов. — В кн.: Проблема этиологии, патогенеза, клиники и лечения бронхиальной астмы. Л., 1981, с. 129—130. (Соавт.: В. В. Беликова, В. И. Грищенко).

2. Состояние окислительно-восстановительных процессов при бронхиальной астме у детей и пути их нормализации. — В кн.: Проблемы патологии в эксперименте и клинике. Львов, 1981, с. 32—33. (Соавт.: О. Н. Сафронова, Ю. П. Ткаченко, В. И. Грищенко).

3. Роль лабораторных методов исследования в выявлении аллергической напряженности во время ремиссии при аллергических заболеваниях у детей. — В кн.: Новое в диагностике хронических заболеваний внутренних органов. Тез. докл. III съезда врачей-лаборантов УССР. Ужгород, 1983, с. 231—232. (Соавт.: Н. В. Берлимова, С. Н. Недельская).

4. Патогенетическое обоснование применения глицерофосфата кальция в комплексной терапии детей, больных бронхиальной астмой. — В кн.: Тез. докл. V республиканской конференции молодых ученых-медиков УССР, Харьков, 1984, с. 116.

5. Энзиматический статус лейкоцитов и его прогностическое значение у детей в периоде ремиссии бронхиальной астмы. — В кн.: Проблемы патологии в эксперименте и клинике. Львов, 1984, т. 8, с. 9.

6. Использование цитохимических показателей лейкоцитов в оценке стойкости ремиссии у детей, больных бронхиальной астмой. — В кн.: Иммунология и аллергия. Киев, 1985, вып. 19, с. 7—9.

7. Значение катамнестического исследования и математического анализа в прогнозировании продолжительности ремиссии при бронхиальной астме у детей. — Педиатрия, 1985, № 4, с. 46—47. (Соавт., О. Н. Сафронова).

8. Математическое прогнозирование продолжительности ремиссии и его использование при лечении детей, больных бронхиальной астмой. ПАГ, 1985, № 11, с. 20—22. (Соавт., О. Н. Сафронова).

9. Использование клинико-лабораторных данных в оценке возможных исходов бронхиальной астмы у детей. — Вопр. охраны материнства и детства, № 9, 1985, с. 43—46. (Соавт. О. Н. Сафронова).