

616.248-092-053.2-07-08
И-18

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

На правах рукописи

ИВАНЬКО Олег Григорьевич

УДК 616.243-092.12-053.2-07-08

АТОПИЧЕСКАЯ ПРЕДАСТМА У ДЕТЕЙ КАК ВЗАИМОСВЯЗЬ
КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫХ И СРЕДОВЫХ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ
И ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

14.00.09 - педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

КИЕВ - 1991

Работа выполнена в Запорожском медицинском институте
Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор
О.Н.Сафронова

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
М.Л.Тараховский
доктор медицинских наук, профессор
И.И.Балаболкин
доктор медицинских наук, профессор
Е.Ф.Чернушенко

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

Защита состоится "24" декабря 1991 г. в 13 часов на
заседании специализированного совета (Д 088.08.01) по защите
диссертаций на соискание ученой степени доктора наук по
специальностям "Педиатрия, акушерство и гинекология" в Киевском
научно-исследовательском институте педиатрии, акушерства и
гинекологии (252052 Киев-52, ул.Макуильского, 8)

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

Автореферат разослан "22" января 1991 г.

Ученый секретарь
специализированного совета,
кандидат медицинских наук

Л.В.Квашнина

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. В течение последних десятилетий во всем мире и особенно в промышленных странах наблюдается неконтролируемый рост заболеваемости бронхиальной астмой. В нашей стране только с 1974 по 1984 г.г. число больных детей возросло более чем в 3 раза (М.Г.Муковников, Е.И.Эльберг, 1974, С.Ю.Каганов с соавт., 1984). Бронхиальная астма у детей является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний. Многочисленные сообщения об утяжелении страдания, возникающей у больных социальной дезадаптации, инвалидизирующих последствиях свидетельствуют о том, что в современных условиях широкая распространенность болезни среди детского населения вырастает в важную медико-социальную проблему (А.Д.Адо, 1982, И.И.Балаболкин, 1985, В.М.Сидельников с соавт., 1985, М.Я.Студеникин, Т.С.Соколова, 1986). Так как кардинальные средства терапии бронхиальной астмы до настоящего времени не разработаны, все это требует изыскания эффективных путей первичной (то есть донозологической) ее профилактики.

Сейчас уже твердо установлено, что атопическая бронхиальная астма является полигенно наследуемым заболеванием с неполной пенетрантностью генов и мультифакториальными разрешающими причинами (Ю.Е.Вельтишев с соавт., 1986, О.Н.Самронова, Ю.Г.Резниченко, 1986, И.Е.Резник, 1987 и др.). Сопоставления, сделанные на конгрессе Европейского общества пульмонологов (Гудагетт, 1989), темпов роста заболеваемости населения мира респираторными аллергиями и быстро нарастающих изменений в биосфере, связанных с глобальной урбанизацией и технизацией, приводят к выводам, что возникновение бронхиальной астмы является следствием дезадаптивных изменений в организме человека в ответ на действие внешне-средовых разрешающих факторов, которые могут быть элиминированы или смягчены для предупреждения болезни.

Перечисленное позволяет считать, что проблема диагностики бронхиальной астмы на этапе атопической предрасположенности на основании анализа конституциональных особенностей индивидуума с учетом действия средовых факторов является актуальной в свете профилактических задач современной медицины. При ее комплексном разрешении следует ожидать выяснения важных механизмов формирования атопической предрасположенности и бронхиальной гиперреактивности, что будет способствовать выработке средств индивидуальной и социальной защиты от неблагоприятных факторов внешней среды, в

С
 25/11-045452
 ОБЩА АТЕЛЬНИКА
 СИСТЕМА ПЛАН

72

ЗАПОРЬКИЙ
 МЕДИЦИНСКИЙ
 БІБЛІОТЕКА

целях предупреждения у детей бронхиальной астмы.

Цель настоящего исследования: изучить значение конституциональных и средовых факторов, характер их взаимодействий, формирующих состояние атопической преаастмы, и определять пути коррекции, предупреждающие трансформацию преаастмы в бронхиальную астму у детей.

Задачи исследования:

1. Изучить конкретные механизмы врожденной (передаваемой от матери к плоду) предрасположенности к аллергическим реакциям на неинфекционные аллергены.
2. Исследовать активность протеолиза в эпителии проксимального отдела канальца нефрона в онтогенетическом аспекте и во взаимосвязи с возникновением аллергических реакций у детей раннего возраста.
3. Научно обосновать критерии диагностики и прогноза бронхиальной гиперреактивности у детей первых лет жизни.
4. Определить комплекс медико-экологических и медико-социальных факторов, способствующих формированию преаастмы и трансформации ее в бронхиальную астму.
5. Оптимизировать медикаментозное лечение детей с синдромом обратимой генерализованной бронхиальной обструкции.

Научная новизна. Показана возможность трансплацентарного транспорта реактинов от матери, страдающей атопическим заболеванием, и сенсибилизация ними базобиллов плода. Установлено клиническое значение этого фактора в возникновении у детей первых недель жизни аллергических реакций на пищевые и медикаментозные аллергены.

С помощью специально разработанной для решения задач исследования клинико-биохимической модели, основанной на оценке экскреции с мочой почечной лейтинаминопептидазы в различные возрастные периоды жизни человека, получено свидетельство участия проксимального отдела канальца нефрона в метаболизме белка в раннем онтогенезе. Выявлена взаимосвязь низкой активности протеолиза в почках с возникновением аллергических реакций у детей 1-го года жизни.

Установлено, что формирование бронхиальной астмы обусловлено развитием сенсибилизации к аэроаллергенам. Состояние бронхиальной

гиперреактивности предшествует сенсibilизации воздухоносных путей неинфекционными аллергенами и представляет самостоятельный конституциональный "дефект" организма. У детей европейской популяции он ассоциирован с фенотипом высокой активности биологического ацетилирования. Бронхиальная гиперреактивность у детей раннего возраста является выражением универсальной вегетативной дисфункции. На высоте развития бронхообструктивного синдрома, спровоцированного респираторной инфекцией или аллергией, для этих детей характерен комплекс адаптивных реакций, протекающих по асимпатэргическому варианту их вегетативного обеспечения. Для выявления асимпатэргического типа реактивности вегетативной нервной системы специально разработан новый кибернетический показатель "надежности системы регуляции кардиоритма".

С помощью комплекса химико-аналитических методов исследования домашней пыли, включающего оригинальный хроматографический способ определения гуанина - маркера жизнедеятельности клещей - дерматофагоидов, впервые дана характеристика обсемененности яиц в крупном промышленном городе юга Украины этими микроорганизмами, установлено влияние бытовых и промышленных загрязнителей на формирование популяций пироглифид. Установлена приоритетная роль дерматофагоидов в формировании бытовой сенсibilизации и возникновении бронхиальной астмы у детей изучаемой антропогеографической провинции.

Выявлены ранее неизвестные фенотипические особенности функционирования систем организма, осуществляющих метаболическую элиминацию лекарств у детей. Впервые установлено, что формирование бронхиальной астмы сопровождается депрессией микросомальных оксигеназ печени. Теофиллин способен замедлять метаболическую элиминацию антипирина, то есть у детей обладает свойствами ингибитора монооксигеназ.

Значительные индивидуальные особенности фармакокинетики теофиллина у детей с предстойкой и бронхиальной астмой определяются состоянием монооксигеназной системы печени, самоиндукцией метаболизма препарата, состоянием пуринового обмена в организме ребенка. Прогнозирование плазменных концентраций теофиллина у детей при лечении теофиллинсодержащими препаратами возможно на основании математического анализа, комплексно учитывающего свойства элиминирующих ксенобиотиков систем организма ребенка.

Практическая значимость. Разработаны методические подходы для выявления на наиболее раннем этапе развития ребенка признаков атопической предрасположенности на основании характеристики состояния здоровья матери и одновременного исследования гуморальной крови новорожденного на предмет выявления специфических антител к неинфекционным аллергенам, фиксированным на мембранах лейкоцитов крови плода. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности использования у детей первых месяцев жизни лекарственных средств, стабилизирующих мембраны тучных клеток и препятствующих выбросу медиаторов, для профилактики и лечения аллергических реакций, связанных с сенсибилизирующим действием материнских реагинов.

Так как установлена взаимосвязь между уровнем белкового катаболизма в эпигелии проксимального отдела канальца нефрона и возникновением аллергии у младенцев, уровень активности почечной лезитинаминопептидазы может служить одним из объективных критериев атопического диатеза.

Следует учитывать, что развитие сенсибилизации к аэроаллергенам определяет трансформацию предостры в атопическую бронхальную астму. Поэтому для ее профилактики большое значение имеют гистаминолитические элиминационные мероприятия на этапе предостры у детей раннего возраста. Особое внимание при этом следует уделять деконтаминации микроскопической акарофауны в жилищах.

Получен блок данных, касающихся распространенности и соотношения в популяции важнейших аллергических заболеваний и патологических состояний у населения крупного промышленного города Донецко-Приднепровского индустриального района. Его следует использовать как стартовый эталон для организации мониторинга изменений качества окружающей среды и оценки мер по ее оздоровлению.

Проведенные фармакологические исследования позволяют считать обоснованным применение ингаляционных бронходилататоров - сальбутамола и атровента у детей раннего возраста с синдромом обратимой генерализованной бронхообструкции различного генеза. Практическую значимость имеют способы оптимизации терапии бронхолитиками ксантинового ряда. Она основана на прогнозировании плазменных концентраций препаратов в различные сроки терапии. Разработан критерий безопасности терапии детей теобиллином, основанный на исследовании уровня мочевой кислоты в плазме.

5. При бронхиальной астме функционирование полипотентных детоксицирующих систем организма, осуществляющих надзор за иммуно-химическим гомеостазом организма, а также участвующих в метаболической элиминации лекарств, имеет определенное своеобразие. Оно определяется наследственными свойствами индивида или приобретается вследствие воздействия средовых факторов, в том числе и итрогенных. Комплексное фармакологическое тестирование создает возможность оптимизировать медикаментозное лечение детей на основании прогнозирования индивидуальных особенностей фармакокинетики теофиллина.

Внедрение в практику здравоохранения и апробация исследования. Результаты исследования внедрены в практику работы 4-й, 5-й, 6 - й детских больниц, областной детской клинической больницы, областного пульмосанатория №1 г.Запорожья, городских и областных клинических больниц г.Одесса, Донецка, Днепропетровска, Ялты, Семеновской центральной районной больницы Черниговской области.

Материалы работы обсуждены на заседаниях научного общества детских врачей Запорожской области в 1986 - 1991 г.г., на I -й (1985), II - й (1987), III - й (1988) и IV -й (1990) конференциях молодых ученых и специалистов-медиков по актуальным вопросам теоретической и практической медицины (г.Запорожье), на I-м научно-практическом семинаре по промышленной экологии г.Запорожья (1989), на научно-практической конференции ученых г.Ленинграда и г.Запорожья по проблемам промышленной санитарии и экологии (1991), на IV Всесоюзной конференции "Физиология развития человека" (г.Москва, 1990), на Всесоюзной конференции "Актуальные проблемы лекарственной токсикологии" (г.Кутаись, 1990), на Всесоюзной конференции по детской аллергологии (г.Анапа, 1991), на 2-м Всесоюзном конгрессе по проблемам пульмонологии (г.Челябинск, 1991).

Результаты исследования послужили основанием для подачи заявки на изобретение "Способ прогнозирования бронхиальной астмы у детей раннего возраста" (приоритетная справка № 4951727/14 - 55140, 1991г.). Разработаны и приняты к использованию в Запорожском медицинском институте 5 рационализаторских предложений.

Основные положения диссертации включены в учебный курс для студентов и слушателей кафедр педиатрии, клинической фармакологии медицинского института и института усовершенствования врачей.

г. Запорожья.

По материалам исследования подготовлены методические рекомендации "Диагностика, лечение и профилактика преастрмы и бронхиальной астмы у детей" (Киев, 1991), информационный листок о научно-техническом достижении "Этапная схема купирования приступа бронхиальной астмы у детей" (Киев, 1990), "Памятки для родителей детей, больных бронхиальной астмой" (Запорожье, 1990), опубликовано 20 работ в союзных и республиканских журналах, сборниках научных трудов и материалах конференций.

Объем и структура диссертации. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания методики исследования, 8 глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы и приложений. Библиография включает в себя 344 отечественных и 161 зарубежный источник литературы. Диссертация изложена на 259 страницах машинописи, содержит 54 таблицы, 20 рисунков, 6 оригинальных математических выражений и формул.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объем и методы исследований. Для решения поставленных задач в период с 1986 по 1990 г.г. были обследованы 147 детей в возрасте от первых минут жизни (новорожденных) до 15 лет. Из них 450 детей были раннего возраста (до 3-х лет). В этот же период (1989 - 1990 г.г.) в ходе медико-социологического и эпидемиологического исследования получена информация о 5135 семьях (всего 6934 ребенка), постоянно проживающих в г. Запорожье, избранном нами в качестве "модельного" крупного промышленного центра Донецко-Приднепровского индустриального района.

При проведении исследований использованы различные методические подходы: клинический, социологический, эколого-географический, клинико-фармакологический. При планировании наблюдений использовали проспективно-лонгитудный метод, метод сбора катанеза, способ интерпретации материала методом клинического ретроскоза и математического моделирования.

Иммунологические тесты проводили с пуповинной кровью новорожденных, венозной кровью детей более старшего возраста. Они включали показатели гемограммы, содержание E- и EAC-розеткообразующих (РСК) лимфоцитов по J. Jondel с соавт. (1972) в модификации G. T. M. Pang с соавт. (1974), определение содержания иммуногло-

Булинов (Иг) классов А, М, С по G.Mancini с соавт. (1965), циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) по Ю.А.Гриневицу и А.Н.Алферову (1991), титры антител с коревым антигеном, в парных сыворотках с гриппозными, парагриппозными, аденовирусными и респираторно-синтициальным (РС) диагностикумами. Определяли содержание гистамина и серотонина в цельной крови по Н.В.Степановой с соавт. (1999). Иммунологические показатели дополнили параметрами, характеризующими энергетический потенциал клеток: исследовали активность митохондриальной сумматдегидрогеназы (СДГ) и глицерофосфатической альфа-глицерофосфатдегидрогеназы лимфоцитов по Р.П.Нарциссову (1969), содержание фосфоуклеотидов АТФ, АДФ, АМФ в эритроцитах по Н.Б.Сахарову и В.И.Рубину (1980). В качестве высокоспецифичного теста аллергодиагностики *in vitro* использовали показатель дегрануляции базофилов по J. Benveniste с соавт. (1972, 1991) в модификации Н.Н.Погомой и О.Б.Святкиной (1994) при стимуляции клеток аллергенами домашней пыли, коровьего молока, пенициллина в конечной концентрации 3 мкг/мл по белку. Производили кожные аллергологические тесты с широким набором бытовых, включая препараты, полученные из *Dermatophagoides pteronissinus* и *Dermatophagoides farinae* пылевых, пищевых аллергенов (производства НИИ им. И.И.Мечникова).

Для решения задачи экстраполяции на человека морфо-функциональных экспериментов Т.К.Зубарова с соавт. (1983, 1984), в ходе которых авторами сформулирована концепция участия почек в раннем онтогенезе млекопитающих в катаболизме пищевого белка, рассмотрены в нерасщепленном виде в китечнике, нами разработана клинико-биохимическая модель, основанная на определении активности почечной лейцинаминопептидазы (КФ 3.4.11.1) с помощью модифицированного нами метода K. Mascher (1959). Предварительно из мочи удаляли ингибиторы протеолиза посредством диализа через мембрану "Купрофан" по Э.В.Длин с соавт. (1986). Объективизацию ферментативной активности в моче производили путем перерасчета на имоль экскретируемого креатинина по Т.Ташеву (1980). В модели использовали также данные определения общих фосфолипидов в моче по Э.А.Гривевой (1977), общего протеина по Т.А.Алейниковой Г.Ф.Рубцову (1933), определяли активность сывороточного (печеночного) изомера лейцинаминопептидазы.

При изучении патофизиологических механизмов бронхиальной

гиперреактивности у детей раннего возраста большое внимание уделяли функциональным тестам кардиореспираторной системы. Исследовали функцию внешнего дыхания при проведении ингаляционных проб с бронходилататорами - сальбутамолом и атропентом. Одновременно для оценки симпатопарасимпатических взаимоотношений использовали метод кардиоинтервалографии по Р.М.Баевскому (1984), основанный на математическом анализе последовательности длительностей кардиоциклов.

Методика медико-экологических исследований разработана на основании представлений о территориальной антропо-экологической системе, в которой окружающая среда (с уровнями организации "промышленный город", "микрорайон", "семья - жилище", "индивид") рассматривалась как природно-техническая и рекреационная подсистемы (В.Л.Райх, Л.В.Максимова, 1989). Основным объектом изучения был "ребенок", "состояние его здоровья", отражающее в наиболее общем виде биосоциальную сущность взаимодействия человека и окружающей среды.

Состояние здоровья детского населения в популяции оценено путем кратисплодного (с охватом не менее 95% детей, постоянно проживающих в опытных районах города) подворного обхода. Выявление больных аллергиями проводили по 3-х этапной методике с использованием балльных критериев диагностики, разработанных в НИИ педиатрии АМН СССР и использованных впервые в работе Н.В.Авдеевко (1989). Одновременно проводили медико-социологическое исследование членов семей в рамках эколого-географического исследования в соответствии с "Методическими указаниями по экономической и внеэкономической оценке воздействия деятельности человека на окружающую среду", апробированных Комитетом по научному сотрудничеству СЭВ (1981, 1984).

Дополнительную оперативную информацию по состоянию загрязнения атмосферы г.Запорожья промышленными загрязнителями получили в городской санитарно-противоэпидемической станции и областной гидрометеобюро.

Характеристику среды обитания семей горожан расширили за счет изучения свойств домашней пыли, являющейся резервуаром основных аэроаллергенов и универсальным коллектором транспортных и промышленных загрязнителей.

Исследованы свойства комплексного аллергена домашней пыли,

полученного с помощью разработанного нами экспресс-способа. Его тестирование с помощью референтных аллергологических реакций - деагрануляции базофилов и ингибирования синтеза лейкотриенов лейкоцитами чувствительного донора по M. Sordoux с соавт. (1981) и их количественного учета по K. Claus, T. E. Nagli (1983) в модификации О. В. Святкиной с соавт. (1987) хроматографическим методом. Одновременно в домашней пыли изучали элементарный, микроэлементарный (по 24 элементам) и биохимический состав домашней пыли: содержание общего белка в водно-солевом ее экстракте по О. Н. Lowry (1951), общих липидов в аликвоте экстракта Фолла по М. Кейтсу (1975). Количественную оценку численности микроскопических клещей-дерматофагоидов в бытовой пыли проводили на основании оригинальной методики количественного определения гуанина, являющегося маркером присутствия пироглибрид в домашней пыли, как показано в работах В. Vischoff с соавт. (1985, 1986). Гуанин определяли в щелочном экстракте бытовой пыли методом жидкостной хроматографии на отечественном хроматографе "Милихром" в обычном и спектральном режиме УФ-детекции при использовании стандартного гуанина фирмы "Merck" ("ФРГ"). Для расчета количества вегетирующих в 1 г пыли в течение года пироглибрид в расчете на вид *Dermatophagoides pteronissinus* использовали допущения: $M = G_u / (2,5^{-11} \cdot 3600)$, где M - численность клещей, G_u - содержание гуанина в граммах на грамм сырья, $2,5^{-11}$ - содержание (г) гуанина в 1 фекальном шарике клеща, 3600 - количество фекальных шариков, выделяемых 1 особью (нимфой, имаго) в течение вегетативного периода в течение года.

Масса-долевое содержание кислорода и азота в пробах бытовой пыли определяли методом плавления в графитовых капсулах в вакууме на эскалографах "Balzers" "BAO-220 и EAG-220 (Лихтенштейн) согласно ГОСТ 17745-72, углерода - кулонометрическим титрованием на отечественном анализаторе АН-7529 согласно ГОСТ 12344-83, элементарный состав по металлам - методом атомно-эмиссионной спектроскопии на спектрографе PGS-2 (генератор ИВ1-1 фирмы "К. Цейс") (ГДР).

Клинико-фармакологические исследования детей включали определение особенностей метаболической элиминации теот-медикаментов - сульфадимезина и антпиприна, позволяющих произвести фенотипирование их по ацетилирующей способности и активности процессов микросомального окисления. Содержание сульфадимезина в моче ис-

следовали через 10 часов после однократной его дозы в дозе 10 мг/кг по В.Н.Пробстингу и Н.И.Гаврилюков (1975). Антипирин определяли в слюне через 1,2,3,6,12 и 24 часа после приема препарата в дозе 20 мг/кг методом жидкостной хроматографии по G.Figelski с соавт. (1987). Концентрацию теофиллина и его метаболитов в плазме и слюне определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии во время лечения детей теофиллинсодержащими препаратами для внутреннего употребления: эуфиллином и теопаком. Одновременно исследовали динамику плазменных концентраций мочевой кислоты хроматографическим методом по И.Г.Ванагу с соавт. (1975) в ходе кантинотерапии и при нагрузочном тесте аллопурином, позволяющем судить об активности ключевого фермента обмена кантинона - полиморфной кантиноксидазы (КЭ I.2.3.2).

Полученные в ходе исследований данные обработаны биометрически на персональном компьютере "Правец - 8М" (Болгария) с помощью пакета программ "Wang laboratories" (док. I.320.136. Д15-3 "Искра 226") и "Basic statistics" (Дж.Теннант-Смит, 1933). Расчленовку картиоинтервалограмм производили с помощью разработанной нами на языке программирования Бейсик программ "COR". Фармакокинетику тест-медикаментов интерпретировали в рамках однокамерной модели с помощью программы "ФИНАМ".

Результаты исследований и их обсуждение. Нами изучена возможность и патофизиологические механизмы врожденной, передаваемой от матери к плоду атопической предрасположенности - важного компонента атопической предрасположенности у детей.

Основной группой наблюдения (А) явились дети, рожденные женщинами с активно протекающими атопическими заболеваниями. Для сравнения обследованы новорожденные двух контрольных групп (Б, В), клиническая характеристика которых представлена на таблице I.

Полученные в результате лабораторного исследования пуповинной крови новорожденных независимые выборки, характеризующие параметры иммунитета различных групп детей, не различались между собой - таблица 2. Из этого следует, что интенсивность антигенной стимуляции плода, которую можно было предположить в связи с заболеваниями матерей и отклонениями от нормального течения беременности, не вызвала у обследованных нами детей существенных изменений в иммунном статусе.

В то же время у детей, рожденных женщинами с атопическими

заболеваниями (группа А) имелись признаки аллергической сенсibilизации, что нашло отражение в частых положительных результатах аллергологического теста дегрануляции базофилов в ответ на действие медикаментозного, пищевого и бытового антигенов (рисунок 1).

Таблица 1

Клиническая характеристика новорожденных, отображенных в группы наблюдения по состоянию здоровья их матерей

Параметры :	Группы		
	А	Б	В
Всего обследовано, п	31	40	54
мальчиков, п	14	22	25
девочек, п	17	18	29
Масса при рождении (г)			
мальчиков	3585±173	3568±103	3543±103
девочек	3364±98	3333±57	3331±79
Рост при рождении (см)			
мальчиков	54±0,8	54±0,5	53±0,5
девочек	52±0,5	52±0,4	52±0,4
Оценка по Апгар (баллы)			
Апгар I в родах	8,1±0,2	8,4±0,1	8,4±0,1
Апгар II в родах	3	4	3
"Тошеческая" эритема, п	6	5	3
гн.-восп. заболевания, п	3	4	2
Обследовано матери, п	31	40	54
Возраст (в годах)	26±1,1	26±1,1	26±1,2
Период беременности, п	2,6±0,3	2,5±0,5	2,9±0,4
" " родов, п	1,5±0,2	1,8±0,3	1,8±0,2
Состояние здоровья			
бронхиальная астма, п	4	-	-
эритема, п	2	-	-
некродермит, п	1	-	-
рецид крапивница, отеки			
Квинке, п	24	-	-
в том числе в сочетании			
с поллинозом, п	3	-	-
здоровы, п	-	40	54
Течение беременности			
гестоз I-ст., п	10	31	-
нефропатия I-ст., п	2	6	-
анемия, п	6	5	-
угроза прерывания, п	5	4	-
ОРВИ, п	10	8	-

Таблица 2.

Иммунный статус новорожденных от матерей с атопическими заболеваниями (А), с осложнениями беременности (Б), здоровых (В)

Параметры :	Группы		
	А	Б	В
Э-РОК (10 ⁹ /л)	6,9±0,4	6,2±0,4	6,3±0,4
БАС-РОК "	2,9±0,3	2,5±0,2	2,7±0,1
Иг А, Иг М	незначительные количества		
Иг С (г/л)	7,3±1,3	7,9±0,8	6,4±0,7
ИЖ (ед.арт.гд.)	0,029±0,007	0,027±0,007	0,031±0,003
Историн (мкг)	6,4±2,1	4,5±1,0	6,0±3,3
Серотонин (мкг)	51,2±13,4	55,2±12,3	48,9±17,1

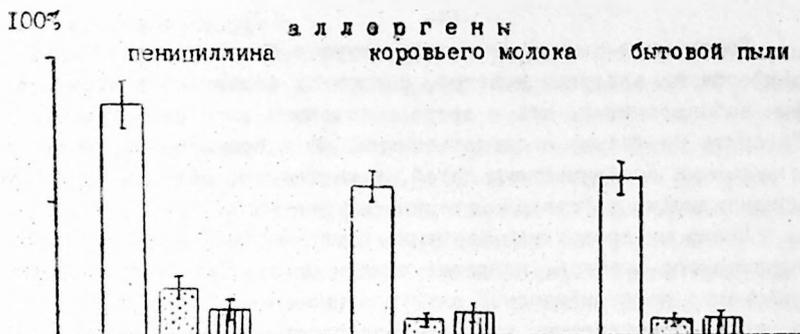


Рис. 1. Частота (%) обнаружения положительного теста дегрануляции базофилов пуповинной крови у детей группы А - □, группы В - ▨, группы В - ▤.

Рассмотрена возможность трансплацентарной сенсibilизации плода гомонитотропными антителами класса IgG_4 , способными выступать в качестве блокирующих антител и реагинов (L.K.Foulsen с соавт., 1969), свободно проникающими через плаценту, при высоком аффинитете специфических рецепторов ($Fc\gamma_4R$) к ним на поверхности тучных клеток плода. Допускали, что аллергическая сенсibilизация у новорожденных не может быть стойкой, так как ее срок определяется периодом жизни антител.

Для проверки выдвинутых предположений провели катанестическое обследование детей в сроки 1, 3, 6 и 12 месяцев.

Наблюдения показали, что независимо от принадлежности детей к наблюдаемым группам, у них отмечалось сходство по инфекционной заболеваемости, в связи с чем назначалось медикаментозное лечение. В одинаковом процентном отношении дети обследованных групп переводились на искусственное вскармливание (χ^2 -квadrat $-0,002$, $p > 0,99$). В противоположность у младенцев, рожденных женщинами с атопией, достоверно чаще, чем в контрольной группе, отмечались аллергические реакции на медикаменты (χ^2 -квadrat $4,39$, $p < 0,05$), в том числе на препараты группы пенициллина (χ^2 -квadrat $2,72$, $p < 0,1$), на введение докорма в виде смесей на основе коровьего молока (χ^2 -квadrat $2,65$, $p < 0,1$). В возрасте 3 - 12 месяцев различия между группами исчезали ($p > 0,95$) и частота аллергических проявлений у детей уравнивалась.

Полученные данные свидетельствуют о более ранних сроках манифестации аллергии у детей, рожденных женщинами с atopическими заболеваниями, что в свете изложенных выше данных можно объяснить не только наследственными, но и врожденными конституциональными особенностями детей, в частности, связанными с сенсибилизирующим действием материнских резгинов.

Далее мы продолжили изучение патогенетических механизмов atopического диатеза, направив усилия на выяснение малоизученных механизмов неспецифической антигенэлиминации и связанных с ними процессов формирования антиген-доза-зависимой иммунологической толерантности к интрасредовым неинфекционным аллергенам.

В соответствии с концепцией Т.К.Зуфарова с соавт. (1984) об участии в период раннего онтогенеза млекопитающих проксимального отдела канальца нефрона в катаболизме чужеродного белка, попавшего в системный кровоток, мы предприняли исследование роли почек в формировании аллергии у детей первого года жизни.

Разработанная и использованная нами экстраполирующая клинико-биохимическая модель основывалась на определении активности почечной леуцинаминоэстеразы (ЛАЭ). Использование эстеразы определялось его значимостью в процессах протеолиза и высокой специфичностью для функционального сегмента проксимального канальца нефрона (U. L. Faboch, K. L. Schmidt, 1979; P. Kazuhira, 1979). Надо отметить, что до настоящего времени активность почечной ЛАЭ у детей в возрастном спектре не изучалась.

Как показали наши наблюдения (и это согласуется с данными литературы), активность ЛАЭ в моче определяется исключительно почечными причинами, имеет, как правило, стабильный характер у здорового человека. Уровень пептидазурии не зависит от содержания циркуляционной ЛАЭ (печеночный изомер, коэффициент корреляции - R составил -0,06), общих фосфолипидов в моче, характеризующих состояние клеточных мембран почечного эпителия (R = 0,01), общего протеина в моче (R = 0,14). Перечисленное позволило с достаточным основанием использовать параметры активности ЛАЭ в моче для характеристики функциональной активности проксимального отдела канальца нефрона в онтогенетическом аспекте.

В соответствии с выше названной концепцией мы предположили активное участие почек в раннем онтогенезе человека в белковокатаболических процессах, биохимическим эквивалентом которого должна

бать гиперпептидазурия.

Наше предположение подтвердилось в результате обследования в динамике 20 здоровых новорожденных. Первое исследование мочи проводили сразу же после рождения, а последующие - через сутки после начала кормления, на 3 и 5-6 сутки жизни. Кроме того активность ЛАП в моче исследована у 85 детей грудного возраста с нормальными темпами физического и психического развития, находявшихся на раннем рациональном искусственном вскармливании. У 44 из них имелись или отмечались в анамнезе характерные признаки транзиторного аллергического дерматита раннего детского возраста (по О.Д.Синявской, 1980) - "гнеис" на волосистой части головы, "молочный струй" на щеках, упорные опрелости, не связанные с дефектами ухода и др. У подавляющего большинства детей аллергическая симптоматика была связана с intolerантностью к коровьему молоку, получаемому детьми в виде питательных смесей. Обследованы также 39 здоровых детей более старшего возраста и 10 взрослых лиц, составивших дополнительные контрольные группы для характеристики леуцинаминопептидазурии в возрастном аспекте.

Наблюдения показали, что наиболее высокие уровни ферментурии обнаруживались у детей первых дней и месяцев жизни. Характер пептидазурии в течение лактотрофного периода жизни человека имеет убывающий характер, что согласуется с возрастными положениями возрастной физиологии (молозивное кормление, становление лактации, высокие масса-ростовые прибавки на фоне наиболее высокой в течение жизни белковой пищевой нагрузки у детей в первом триместре с последующим постепенным снижением энергии роста при переходе к гетеротрофному характеру питания).

В течение I-го года жизни активность почечной ЛАП снижается более чем в 10 раз: с $5,57 \pm 0,7$ ммоль/л.с на ммоль креатинина (далее ммоль/л.с) у новорожденных до $0,3 \pm 0,04$ ммоль/л.с у годовалых детей. В возрасте 2 лет активность почечной ЛАП примерно соответствует таковой у детей 3 - 15 лет (соответственно, $0,6 \pm 0,28$ и $0,32 \pm 0,04$) и у взрослых лиц ($0,36 \pm 0,09$ ммоль/л.с).

Следовательно, гипераминопептидазурия является физиологической особенностью детей грудного возраста и выражена тем больше, чем младше ребенок. Она свидетельствует о высокой активности процессов протеолиза в проксимальном отделе канальца нефрона в раннем онтогенезе человека.

Используя разработанную биохимическую модель, мы исследовали взаимосвязь интенсивности протеолиза в почках с возрастным

аллергических реакций у детей грудного возраста, так как вполне могли предположить, что осуществляя катаболизм сывороточного белка, попавшего в системный кровоток младенцев ввиду функциональной незрелости пищеварительной системы, нефрон определяет длительность циркуляции субстанций, имеющих антигенные свойства, в жидких средах организма. В свою очередь интенсивность антигенной нагрузки определяет, по И.М.Воронцову и О.А.Матальгиной (1966), характер формирования иммунологической толерантности у ребенка - физиологический или патологический.

Как показал сравнительный анализ (рисунок 3), активность почечной ЛАП у детей с клинически манифестными и латентными признаками интолерантности к трофаллергенам в среднем на 50% ниже, чем у их здоровых сверстников.

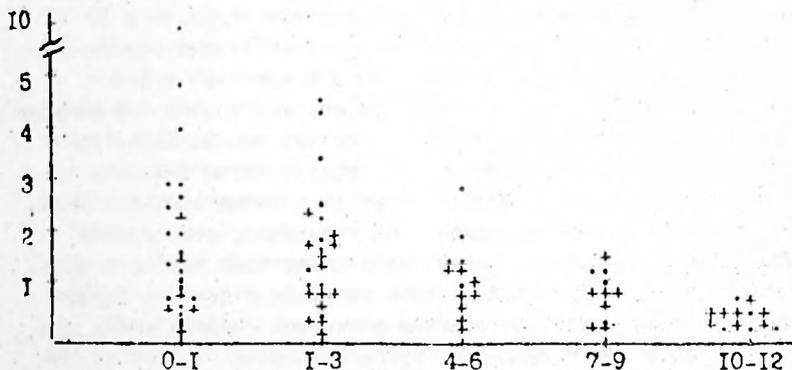


Рис. 2. Активность почечной лейцинаминопептидазы в нмоль/л.с на ммоль экскретируемого креатинина (ось ординат) у детей первых месяцев жизни (ось абсцисс). Обозначено: • - практически здоровые, + - с интолерантностью к пищевым аллергенам.

Полученные данные позволяют использовать показатели активности почечной ЛАП в качестве одного из маркеров атопического диатеза.

Наряду с изысканием критериев диагностики атопического диатеза для определения атопической предрасположенности у детей главным является определение у детей раннего возраста состояния бронхиальной

гиперреактивности.

8/11-045452

Нами обследованы 99 детей в возрасте от 3 мес. до 3 лет. Поводом для их проспективного наблюдения в течение 3-х лет являлся первый эпизод обратимой генерализованной бронхообструкции, распенивавший в сложившейся клинической практике как "острый обструктивный бронхит". Наблюдения включали вирусологическое исследование во время эпизодов бронхообструктивного синдрома (БОС), иммунологические, аллергологические и функциональные тесты. На основании комплексной клинической оценки больных разделили на группы детей с "ОРВИ, острым эпизодическим обструктивным бронхитом" (57 детей), "рецидивирующим вследствие конституциональной бронхиальной гиперреактивности обструктивным бронхитом, провоцируемым ОРВИ" (6 больных) и "атопической бронхиальной астмой" (36), в том числе с выделением подгруппы (9), обследованных в остром периоде заболевания, сочетающегося с ОРВИ. Ретроспективный анализ историй болезней детей с атопической бронхиальной астмой позволил извлечь из общего массива наблюдений архивный материал, соответствующий первому эпизоду БОС, который определили как "этап предастмы".

Правомочность такого разделения больных подтверждалась тем, что у этих детей первые эпизоды БОС происходили при отсутствии или низком уровне сенсибилизации к аэроаллергенам (в частности домашней пыли) и у большинства детей (32 из 36) провоцировались ОРВИ. Установлена положительная корреляционная зависимость между возрастом ребенка и кратностью эпизодов БОС ($R = 0,59$, $p < 0,05$), в свою очередь кратность БОС коррелирует с показателем дегрануляции базофилов больного с аллергией домашней пыли, выделенного из его слизи ($R = 0,69$, $p < 0,05$). Следовательно, можно предположить, что первые эпизоды БОС у детей с предастмой обусловлены более патофизиологическими эффектами неспецифической бронхиальной гиперреактивности, выступающей как самостоятельный конституциональный дефект организма, нежели респираторной аллергией. Наше предположение может быть подтверждено данными И.Б. Резника (1937), показавшего различия в представителстве эозиновых антигенов системы ИЛА, сцепленных с атопией и бронхиальной гиперреактивностью, а также полученными нами данными ассоциирования менделирующего гена, определяющего фенотип ацетилирования у детей обследованной популяции с заболеваниями аллергического и воспали-

тельного генеза, сопровождающимся БОС.

Трансформация преастаны в бронхиальную астму определяется формированием сенсибилизации к аэроаллергенам, упорным рецидивированием приступов БОС вне зависимости от респираторной инфекции. В связи с выше перечисленным для объективной диагностики у детей преастаны основное значение приобретает разработка критериев конституциональной бронхиальной гиперреактивности, повышение диагностики респираторной инфекции при БОС, а также своевременное определение признаков сенсибилизации к аэроаллергенам.

Сравнительное изучение иммунологических показателей детей с атопической преастаной в сравнении с детьми контрольной группы (острый обструктивный бронхит) выявило лишь умеренные различия в самой младшей (до I года) возрастной группе больных. Отметили снижение количества циркулирующих Е-РОК (соответственно, $39,5 \pm 3,7\%$ и $48,3 \pm 1,4\%$, $p < 0,05$ или $2,21 \pm 0,18^9/\text{л}$ и $3,29 \pm 0,27^9/\text{л}$, $p < 0,05$), непостоянное снижение концентрации сывороточного IgA, уменьшение содержания гистамина и серотонина в пельной крови на высоте БОС, вероятно, в связи с предшествующей его мобилизацией из клеток-депо (базофилов, тромбоцитов). Между тем эти различия не дают возможность использовать их для надежной диагностики состояния атопической преастаны.

Нам не выявлено также важных с практической точки зрения различий в характере реактивности бронхиального дерева в ответ на ингаляционное введение симпатомимета - сальбутамола и холинолитика - атрорента. В ходе обоих тестов у подавляющего числа больных с БОС отмечались характерные координированные реакции функции внешнего дыхания (выявляемые с помощью непараметрического критерия знаков): увеличивался дыхательный объем, минутный объем дыхания, уменьшалась продолжительность вдоха, что косвенно свидетельствует о снижении сопротивления дыханию. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности применения этих ингаляционных бронхолитиков у детей вне зависимости от генеза БОС, что согласуется с данными Т.Д.Тарасенко и Н.Ф.Дороховой (1987). Следует однако отметить, что к числу достоверных ($p < 0,05$) фармакодинамических эффектов атрорента следует отнести учащение частоты дыхания младенцев, что может ограничить его клиническое применение у больных с выраженным тахипнозом.

По нашему мнению, к числу объективных признаков преастаны следует отнести ранние нейро-вегетативные нарушения адаптации и

гипоксии на тканевом и организменном уровнях. Это нашло отражение в наклонности больных предрасположенности к тахипноэ, даже после купирования БОС ($103,4 \pm 3,3\%$ от возрастной нормы), гипервентиляции ($109,3 \pm 7,3\%$), дискоординации легочного кровотока и легочной вентиляции (потребление кислорода составило $82,6 \pm 5,4\%$ от нормы, а коэффициент его утилизации — $82,3 \pm 7,8\%$). Признаком кислородно-энергетической задолженности тканей, развивающейся на высоте БОС у детей с предрасположенности по сравнению с детьми с эпизодическим, прогностически благоприятным обструктивным бронхитом, служат выявленные нами более низкие уровни АТФ в эритроцитах (532 ± 51 и 660 ± 66 мкмоль/л), что, вероятно, связано с избыточным его расходом в клетках и проявляется накоплением в клетках энергетических метаболитов — АДЗ (124 ± 24 и 137 ± 21 мкмоль/л) и АМФ (42 ± 10 и 66 ± 17 мкмоль/л), что ведет к снижению энергетического заряда клетки (по D.E. Atkinsoed 1977: отношение АТЗ к сумме АДЗ и АМФ) на 19%.

Особое значение для разработки критериев предрасположенности у детей с БОС имеет кардиоинтервалографическое обследование, позволяющее детализировать характер адаптационно-дисадаптационных нейрогуморальных реакций, свойственных организму человека, стоящему на грани нормы и патологии (Р.И. Баевский с соавт., 1981).

В ходе наблюдений нами выявлены существенные отличия детей с эпизодическим БОС, в генезе которого основное значение имело вирусное поражение респираторной системы, от детей с аналогичной симптоматикой, но возникшей на фоне конституциональной бронхиальной гиперреактивности, проявившейся при лонгитудном исследовании больных рецидивирующими приступами удушья.

Для детей первой из названных групп (таблица 3) соотношения кардиоинтервалографических показателей и в остром периоде болезни и по мере ее стихания складывались в картину гиперсимпатикотонии, обусловленной бурным реагированием синусового узла на эндогенную гиперкатехоламинемия, свойственную СРБИ. Отмечали малые значения моды (M_0) продолжительностей кардиосиклов, большой ее амплитуды (A_{M_0}), при низких значениях вариационного размаха (дельта X), коэффициента вариации (CV). Пульсограммы этих больных характеризовались обязательным присутствием аperiodичных длинно- и среднепериодных волн от 4 до 12 сек., которые охватывали до 50% всех кардиоинтервалов. Одновременное исследование функции автокорреляции выявляло сложную архитектуру гармонических со-

Таблица 3.

Показатели кардиоинтервалографии у детей различного возраста с бронхообструктивным синдромом (БОС) и в контрольных группах

Группы наблюдения	Mo (сек.)	A_{10} (%)	Дельта X (сек.)	Коэф. вариац. (%)
БОС эпизодический:				
- манифестные проявления				
3 - 12 мес.	0,43 ± 0,02	42 ± 4,2	0,11 ± 0,01	6,0
12 - 24 "	0,46 ± 0,02	41 ± 3,9	0,12 ± 0,01	4,1
24 - 36 "	0,47 ± 0,03	51 ± 5,0	0,16 ± 0,02	2,2
- период выздоровления				
3 - 12 мес.	0,49 ± 0,03	46 ± 5,1	0,02 ± 0,02	3,9
12 - 24 "	0,49 ± 0,01	37 ± 2,5	0,14 ± 0,03	5,2
24 - 36 "	0,55 ± 0,02	31 ± 4,0	0,17 ± 0,01	6,6
БОС рецидивирующий:				
- обострение				
6 - 12 мес.	0,45 ± 0,03	31 ± 2,1	0,16 ± 0,03	5,8
12 - 24 "	0,54 ± 0,02	27 ± 3,0	0,19 ± 0,03	6,3
24 - 36 "	0,55 ± 0,02	26 ± 4,5	0,21 ± 0,03	7,7
- ремиссия				
6 - 12 мес.	0,43 ± 0,04	42 ± 6,3	0,18 ± 0,06	6,8
12 - 24 "	0,60 ± 0,02	26 ± 3,1	0,19 ± 0,03	6,4
24 - 36 "	0,56 ± 0,02	25 ± 3,0	0,17 ± 0,04	6,1
Бронхиальная астма в сочетании с ОРВИ (обострение)				
12 - 36 мес.	0,50 ± 0,03	42 ± 4,7	0,11 ± 0,03	4,1
ОРВИ без нарушения ФВД				
12 - 36 мес.	0,44 ± 0,02	39 ± 3,2	0,13 ± 0,02	5,3
Здоровые дети 12 - 36 мес. (по Н.А.Еслоконь, М.В.Кубергеру, 1937)				
	0,59 ± 0,02	23 ± 2,5	0,23 ± 0,04	-

составляющих (до 20 - 25 аутокопий ритма), пронизывающих синусовый кардиоритм.

В противоположность для детей с рецидивирующим БОС были свойственны более высокие значения M_0 , дельта X, при низких A_{M_0} . Гульсограммы были обеднены длинно- и среднепериодными волнами, а функция автокорреляции отсутствовала. То есть имелись признаки нормотонии несмотря на стресс, каковым является для ребенка бронхообструктивный синдром. Состояние нормотонии проявлялось тем четче, чем старше становился ребенок и в генезе рецидивов БОС все большее значение приобретали аллергические факторы.

Кардиоинтервалографическое исследование позволяет выявлять и респираторную инфекцию у детей с клинически сформировавшейся бронхиальной астмой, хотя характерные для эндогенной гиперсимпатикотонии реакции синусового узла менее рельефны, чем у сверстников с экзогенным БОС и с ОРВИ без нарушений функции внешнего дыхания.

На основании выявленных закономерностей с помощью математического моделирования, основанного на многофакторном регрессионном анализе, мы разработали нормативные показатели наиболее информативного кардиоинтервалографического "индекса вегетативного напряжения" (ИН) и зависимости от прогноза рецидивирования БОС у детей раннего возраста - таблица 4.

Таблица 4.

ИН у детей с экзогенным (I) и рецидивирующим (II) бронхообструктивным синдромом (БОС)

БОС :	Возраст детей в месяцах							
	I	3	6	9	12	13	24	36
I	518±32	482±30	469±27	441±26	416±26	269±22	327±20	257±16
II	157±17	147±16	135±15	130±14	123±14	109±12	97±11	76±9

Специально предпринятая проверка на независимой выборке детей с БОС показала достаточно высокую эффективность выявления преадаптационного состояния (угрозы рецидивирования БОС) с помощью кардиоинтервалографических критериев, а также выявления сопутствующей обострению атопической бронхиальной астмы ОРВИ у детей раннего возраста (92,3% правильных заключений).

Эффективность и селективность кардиоинтервалографических критериев диагностики преадаптации удалось повысить путем оценки характера адаптационных реакций синусового ритма сердца в ходе последовательно выполняемых ребенком кинезортодинамической, орто-

клинодинамической пробы и фармакологических тестов (вдыхание кислорода, сальбутамола), сочетанной пробы (клиносортодинамическая проба после ингаляции сальбутамола).

Мы отметили, что у детей с рецидивирующим БОС нервно-рефлекторные и гуморальные стимулы, активирующие синусовый узел, вызвали низкоамплитудные и торпидные по времени реакции, сопровождавшиеся на начальном этапе активацией автономного контура регуляции (в ходе проб с изменением положения тела снижалась величина ИИ, возрастала дельта X), в то время как в контрольной группе наблюдали быструю перестройку ритма с приоритетом центрального контура (прогрессивно увеличивалась величина ИИ, снижалась дельта X). Таким образом, динамика параметров функционирования синусового узла, отмеченная в ходе кардиомониторинга, указывает, что для детей с предрасположенностью к более свойственен асимпатергический (застрессорный) тип адаптивных реакций в отличие от гиперсимпатергического (стрессорного) у детей со спорадическим бронхообструктивным синдромом. Важно подчеркнуть, что характер вегетативных реакций у детей обследованных групп существенно не зависел от исходного тонуса вегетативной нервной системы, который, как известно, у детей весьма лабилен. Следовательно, комплекс исследований, примененных нами, может с полным основанием использоваться для диагностики предрасположенности у детей с БОС.

Для количественной оценки различий в характере приспособительных реакций вегетативной нервной системы у детей раннего возраста мы разработали новый кардиоинтервалографический показатель "надежности системы регуляции кардиоритма", основанный на двухконтурной кибернетической модели Р.М. Гаевского (1984).

По нашему мнению надежность (естественно, в кибернетическом смысле) системы регуляции синусового ритма, может быть описана уравнением:
$$B = e^{-x}, \text{ где } x = \sum_{i=1}^n \left(L_i + \frac{1}{M_i} \right) t.$$
 B - общая надежность системы регуляции с n = 2 звеньями (центральным, автономным), M₁ - долговечность 1-го звена до первого "аварийного" включения, L₁ - количество "аварийных" включений за время работы системы t, e - основание натурального логарифма.

У больных atopической предрасположенностью величина "надежности системы регуляции кардиоритма" (B) достоверно (p < 0,01) отличается от показателей контрольной группы и составляет в логарифмическом виде соответственно $11,0 \pm 0,89$ и $29,1 \pm 5,81$.

Таким образом, асимпатэргический тип вегетативного обеспечения синусового ритма сердца является объективным критерием конституциональной бронхиальной гиперреактивности и может быть использован в диагностике преастмы у детей раннего возраста.

Так как клиническая манифестация конституциональной бронхиальной гиперреактивности у ребенка происходит вследствие контакта с различными бронхоэпителиальными ирритантами (респираторные инфекции, атмосферные загрязнители) и аэроаллергенами мы изучили некоторые компоненты системы внешних факторов, способствующих трансформации атопической преастмы в бронхиальную астму.

Характер промышленно-транспортного загрязнения атмосферы г.Запорожья, крупнейшего металлургического, химического и электро-энергетического центра юга Украины, значителен и составляет 267 тыс. тонн вредных выбросов в год при населении 0,9 млн. человек (Госкомстат СССР, 1983). Внимание промышленников и медицинских экологов привлечено к проблемам города еще и потому, что его особенностью является чрезвычайно высокий уровень загрязнения атмосферы жилой зоны в связи с исторически сложившимся центральным расположением главной промышленной площадки - источника вредных выбросов, на большом расстоянии почти вплотную прилегающей к городским кварталам.

По данным проведенных нами социологических опросов в 1713 семьях, подавляющее большинство горожан считает воздух своего города загрязненным. При этом жители периферии указывают чаще всего на "пыль в воздухе", жители центральной части города отмечают сразу несколько объективных признаков загрязнения атмосферы: "дым", "запах", "невозможность открыть форточку", "пыль" и др.

Показательные результаты анкетирования, позволившие охарактеризовать непосредственные негативные реакции со стороны взрослых мужчин, женщин и их детей на ухудшение качества среды в 2-х спальных районах, расположенных на единой оси "розы ветров" с промплощадкой, один из которых приближен, а другой весьма отдален от нее. Установлено, что соответственно уменьшению суммарного загрязнения атмосферы по мере удаления от источника вредных выбросов уменьшается число респондентов опроса со сниженной иммуно-биологической резистентностью, синдромом хронического раздражения слизистых оболочек (рисунок 3).

Вместе с тем, мы не выявили такой закономерности при

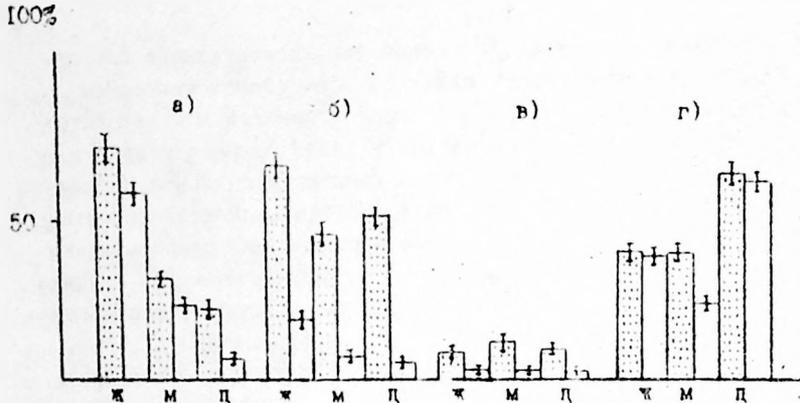


Рис. 3. Количество респондентов (%) медико-социологического опроса, негативно характеризующих качество окружающей среды, с признаками измененной иммуно-биологической резистентности: а) испытывающие метеорологические реакции, б) с признаками хронического раздражения слизистых, в) ощущающих пыль в воздухе, г) болеющих 2 раза и более ОРЗ в течение года, ж - женщины, м - мужчины, л - дети
 [штрихованный квадрат] - в центральном, [пустой квадрат] - окраинном районе города

анализе встречаемости бронхиальной астмы и астматического бронхита в обоих районах (рисунок 4) при обследовании методом подворных обходов 2322 оседло проживающих в них детей.

Выявляя причины неравномерного распределения больных по территориальному признаку и отсутствия видимой связи его с уровнем загрязнения воздуха, мы все же не снимаем полностью ответственности неблагоприятных промышленно-экологических факторов в генезе бронхиальной астмы у детей. Нельзя не отметить, что генеральный показатель встречаемости в детской популяции г.Запорожья (всего обследовано 6994 ребенка) бронхиальной астмы и астматического бронхита составил 34,4⁰/оо, что выше, чем в экологически более благоприятной Москве - 24,4⁰/оо по данным Л.Н.Ардаенко (1999) (уровень загрязнения атмосферы Москвы составляет 312 тыс. тонн в год при населении 8,5 млн. человек). Характерно, что сравниваемые популяции детей существенно не различались по встречаемости поллинозов, соответственно, 17,7⁰/оо и 17,2⁰/оо (из тех же источников).

На основании изучения свойств социальной и природно-географической среды города Запорожья, основанного на данных медико-социологического анкетирования и анализа "Очерка социального и

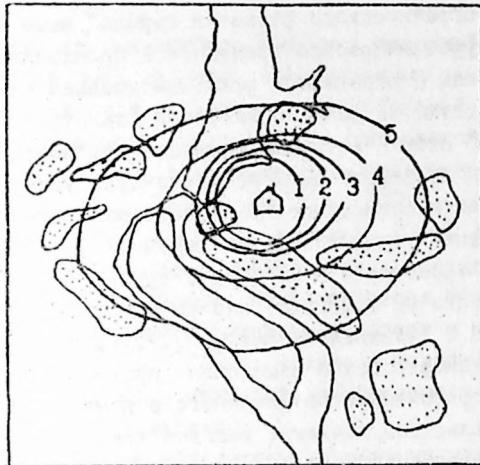


Рис. 4(а). Территории г.Запорожья, среднегодовые концентрации высокотоксичных загрязнителей в атмосфере которых преобладают предельно допустимые: 1 - твердые фракции, нафталин, ацетон, урбурол, ксилол, 2 - соединения хрома, 3 -соед. марганца, 4 - сероуглерод, 5 - бенз/а/пирен

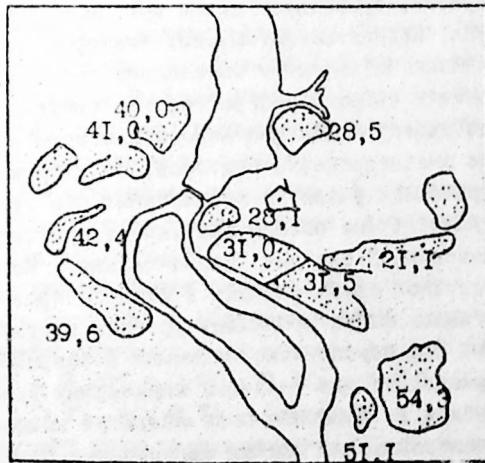


Рис. 4(б). Встречаемость бронхиальной астмы и астматического бронхита у детей в различных районах города (в ‰)

историко-географического развития города, нами установлено, что различия в уровнях распространенности бронхиальной астмы в различных районах определяются реальным уровнем оказания медицинской помощи детям, а также некоторыми "защитными" в отношении бронхиальной астмы факторами социодемографического характера и действующими на территориях историко-культурного центра. К ним следует отнести совместное проживание родственников 3-х поколений, размеренный темп жизни, минимальное по времени пребывание в городском транспорте и некоторые другие.

Кроме того мы отметили, что районы с более высокой встречаемостью детей с бронхиальной астмой, будучи новостройками, вплотную прилегали к ипротрогенно измененным природным ландшафтам с характерной неупорядоченностью зеленого строительства, перемещенными строительством почвами, высокой численностью растений, обладающих агрессивности в аллергогенном отношении свойствами пылью (амброзии, сорных злаков и др.). В связи с этим провели сопоставления встречаемости на территории города у детей бронхиальной астмы и поллиноза. Выявлена тесная корреляционная связь между ними ($R = 0,83$, $p < 0,01$).

Таким образом, существует целый комплекс сложно опосредованных "городских" этиогенетических факторов, способствующих развитию бронхиальной астмы и обладающих значительным своеобразием в конкретных антропо-географических системах, что следует учитывать при проведении медико-экологического мониторинга.

Изучение внесрецовых факторов, способных выступать в качестве разрастающих развитие заболевания при предрасположенности к нему, было бы не полным без характеристики важнейшей для горожан рекреационной системы "семья-жилище". Известно, что загрязнение воздухом среды жилища, в котором проводят основную часть жизни, значительно превышает уровень загрязнения окружающей атмосферы. Это обусловлено наличием в современных квартирах источников чужеродных для человека химических веществ: полимеров, бытового газа и т.д. Домашняя пыль является наиболее частой причиной аэроаллергизации. Особая организация придает ей свойства аккумулятировать многие высокоактивные вещества. Перечисленное послужило основанием исследовать химические и биологические свойства бытовой пыли для характеристики качества микросреды.

Рандомизированную выборку составили 97 семей, в 46 из которых

были дети, страдающие бронхиальной астмой, в остальные составили контрольную группу.

Мы не обнаружили сколько-нибудь значимых различий в элементарном составе бытовой пыли из жилищ обследованных нами семей. В обследованных нами жилищах складывался своеобразный состав пыли, отличный от естественного, характерного для данной геохимической провинции состава почвы с многократным превышением содержания металла - токсиканта - свинца ($0,56 \pm 0,09\%$), металлов-аллергенов - марганца ($0,37 \pm 0,06\%$), ванадия ($0,01 \pm 0,002\%$).

Тот факт, что формирование домашней пыли в определенной мере обуславливает промышленные выбросы, подтверждается обнаружением прямых корреляций масса-долевого содержания железа и никеля в домашней пыли ($R = 0,93$, $p < 0,01$), железа и молибдена ($R = 0,81$, $p < 0,01$), то есть металлов, комплексно используемых в металлургических технологиях.

Характерно, что нами не обнаружены корреляции между содержанием в пыли этих металлов и расстоянием между обследованным жилищем и основной промышленной площадью города, где расположены металлургические производства. Также отсутствовала корреляция между уровнем содержания в пыли жилищ маркера автотранспортного загрязнения - свинца и бальным показателем интенсивности движения на прилегающих автомагистралях. Значит, промышленные и транспортные загрязнители, ухудшающие гигиеническое состояние жилища, вносятся в него в большей степени с предметами обихода, и, в меньшей степени, попадают с атмосферным воздухом. Следовательно, в условиях промышленного города важное значение приобретает индивидуально-семейная форма гигиенической защиты жилища от промышленно-транспортного загрязнения, особенно там, где есть дети с предрасположенностью.

Биохимические исследования пыли жилищ больных и здоровых детей показали, что различия в содержании общих липидов и протеина в исследованных образцах были незначительны (липиды, соответственно, $0,86 \pm 0,03\%$ и $0,81 \pm 0,3\%$, $p > 0,1$, белок - $4,5 \pm 0,6\%$ и $3,8 \pm 0,3\%$, $p < 0,1$). Основными же различиями касались обнаружения в домашней пыли показателя токсичности микроскопических клещей-дерматофагов - гуанина.

Так, существенно концентрации гуанина обнаружены нами в 84,4% образцов пыли, извлеченной из ее коллекторов в жилищах горожан,

при этом одинаково часто как у больных бронхиальной астмой, так и у здоровых лиц. Однако уровни обсемененности фекалиями клещей (биохимическим метчиком которых является гуанин), представляющими наиболее агрессивный в аллергическом отношении компонент пыли (Ю.И.Петрова, 1937), в жилищах больных детей был достоверно выше ($p < 0,05$ по непараметрическому критерию Вилкоксона-Манна-Уитни), чем в группе контроля (рисунок 5). Учитывая, что нами не выявлены различия в социальном и коммунальном статусе семей сравниваемых выборок (проанализированы 62 позиции специальной анкеты), на основании полученных данных мы допускаем возможность потенцирования развития акарофауны конституционально обусловленными кайромонами, продуцируемыми больными астмией и их кровными родственниками.

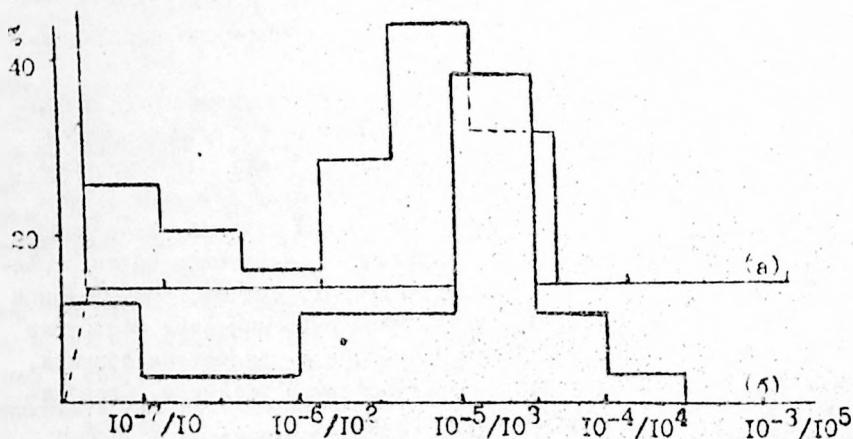


Рис. 5. Процентное распределение семей (ось ординат) со здоровыми детьми (а) и больными бронхиальной астмой (б) в зависимости от уровня обсеменения их жилищ клещами домашней пыли (по оси абсцисс через дробь: содержание гуанина в г/число вегетирующих пироглифид в 1 г пыли в течение 1 года)

Нам не удалось установить угнетающего жизнедеятельность клещей влияния со стороны соединений металлов, выступающих маркерами экологического загрязнения вследствие промышленной деятельности людей, то есть отрицательных корреляций содержания гуанина и свинца, кадмия, марганца и др. в пыли жилищ. Полученные

факты, дополняющие сведения по экологии "астмогенных" комменсалов человека - пироглифид, характеризуют их как высокопластичный отряд микроорганизмов, хорошо адаптированных к жизни в современных городских жилищах.

Наиболее значащим, как показал многофакторный дисперсионно-регрессионный анализ, фактором, определяющим уровень жизнедеятельности дерматофогоидов, является содержание в домашней пыли белка, их основного пищевого субстрата ($R = 0,44$, $p < 0,05$), а взаимодействующим с ним (потенцирующим первым на 15%) является фактор "окученности" людей в жилище.

Располагая комплексным аллергеном домашней пыли, полученным экспресс-методом из жилищ больных, и данными биохимического состава использованного для его изготовления сырья, мы провели сопоставления между показателем деагрануляции базофилов, частотой обострений и содержанием гуанина в домашней пыли. Обнаружена высокая степень сопряженности их варьирования ($R = 0,32$, $p < 0,01$, $R = 0,62$, $p < 0,05$ соответственно). Одновременно у больных отмечена высокая степень параллелизма между положительными кожными тестами с комплексным коммерческим аллергеном домашней пыли и клещевыми аллергенами (90% совпадений).

Таким образом, в формировании аллергогенных свойств аэропланктона жилища (по образному выражению Л. Легера, 1990) - домашней пыли в изученной нами антропо-географической провинции промышленного юга Украины решающую роль играет микроскопическая акарофауна. Это диктует введение мер по контролю и декантамияции клещей в жилищах детей с предельной для профилактики формирования бронхиальной астмы.

На заключительном этапе исследования с помощью клинико-фармакологических проб изучено состояние полипотентных детоксицирующих систем организма детей - урону активности μ -ацетилтрансферазы и микросомальных оксигеназ семейства P-450, интегрирующее взаимодействие внутренней среды с факторами внешней среды химической природы.

Фенотипирование 417 здоровых детей и больных различными бронхолегочными заболеваниями с учетом характера их, способа и продолжительности медикаментозного лечения, сезона года показало (и это подтвердили исследования близнецовых пар), что способность ацетилировать сульфадимезин - устойчивый фармакогенетический

признак. В обследованной субпопуляции здоровых детей соотношение "быстрых" и "медленных" ацетиляторов (соответственно генетически детерминированной активности *N*-ацетилтрансферазы) составило 0,34 к 0,66, что полностью согласуется с данными W. Kalow (1962) и близко к результатам, полученным М.Л.Тараховским с соавт. (1968). В противоположность, распределение фенотипов ацетилирования у детей, страдающих бронхолегочными заболеваниями, сопровождающимися синдромом бронхиальной обструкции, по нашим данным было обратным - преобладал "быстрые" ацетиляторы сульфадимезина: в группе со средней тяжелой бронхиальной астмой 0,61 и 0,39 ($p < 0,05$), с тяжелой бронхиальной астмой 0,65 и 0,35 ($p < 0,01$), при астматическом бронхите - 0,59 и 0,41 ($p < 0,05$), рецидивирующем обструктивном бронхите - 0,63 и 0,32 ($p < 0,05$), остром обструктивном бронхите на фоне атопического диатеза - 0,77 и 0,23 ($p < 0,05$). Поэтому может быть высказана мысль об ассоциировании гена, определяющего полиморфизм *N*-ацетилтрансферазы, и группы генов, ответственных за регуляцию бронхиального тонуса.

Расчет меры информативности, по С.Кульбаку (1967), признака "ацетиляторный фенотип" с целью определения в популяции детей, предрасположенных к бронхиальной астме, показал, что полезная информация при его использовании может составить 6,7% от необходимой для уверенной диагностики, что позволяет использовать его в комплексной диагностике.

Важным на наш взгляд результатом клинико-фармакологических исследований явилось обнаружение факта постепенности и неравномерности становления в онтогенезе микросомальной цитохромоксигеназной системы Р-450 у детей, тестируемой с помощью антипиринового теста.

Подтверждением его явились значительные различия времени метаболической элиминации антипирина у 107 обследованных детей в различных возрастных группах. У детей до 3 лет оно составило около 20 часов, у детей дошкольного возраста - 15 часов, у школьников и подростков - 10 часов.

С этих позиций может быть объяснена высокая ранимость в период становления этой важной детоксикарующей системы, осуществляющей в числе своих функций и функцию надзора за иммунохимическим гомеостазом в организме (В.В.Кречковская, 1966) при патологических и предпатологических состояниях.

В ходе наблюдений мы обнаружили, что у детей одинакового воз-

раста в соответствии с увеличением тяжести и продолжительности бронхолегочных заболеваний увеличивалось время полуэлиминации антипирина: при ОРВИ, бронхите - 14,9 час., пневмонии - 14,5 час., рецидивирующем бронхите - 16,6 час., обструктивном бронхите - 14,6 час., астматическом бронхите у мальчиков - 15,6 час., у девочек - 14,4 час., при среднетяжелой бронхиальной астме у мальчиков - 18,9 час., у девочек - 16,5 час., при тяжелой бронхиальной астме у мальчиков - 27,9 час., у девочек 15,8 час., при возрастном уровне у здоровых детей - 8,9 час. Следовательно, можно считать, что депрессия активности микросомальных оксигеназ предшествует формированию бронхиальной астмы или возникает на ранних этапах ее развития.

Объяснить этот феномен можно конституциональными (фармакогенетическими) особенностями этой группы больных, а также особенностью действия специфических (по существу ятрогенных) средовых факторов.

Согласно данным Л.Е.Холодова и В.П.Яковлева (1985), генетически определяемые процессы биологического ацетилирования и микросомального окисления, аллельны. В наших наблюдениях эта гипотеза подтверждается наличием положительной корреляции умеренной силы между интенсивностью ацетилирования сульфадимидина и временем полуэлиминации антипирина у здоровых детей ($R = 0,55$, $p < 0,05$). Биологически это целесообразно, так как системы детоксикации организованы единой системой регуляции. В противоположность, у больных бронхиальной астмой на различных этапах ее формирования эти функциональные связи утрачиваются, корреляция инвертируется на отрицательную, "аварийно-компенсаторную" тем больше, чем тяжелее страдание и наиболее проявляется у больных тяжелой бронхиальной астмой ($R = -0,94$, $p < 0,01$).

Предположили, что лекарственные препараты, наиболее часто назначаемые для лечения детей с бронхобструктивным синдромом, усиливают конституционально обусловленное снижение активности микросомальных оксигеназ. В связи с этим мы проследили динамику экскреции антипирина со слюной у 12 детей в ходе 5-ти дневного лечения эуфиллином в суточной дозе 15 мг/кг·сут). Сопоставление усредненных логарифм-сплайнов "концентрация-время" у детей, реконвалесцентов ОРЗ (все "быстрые" ацетиляторы, контроль) и у детей с бронхиальной астмой (все "быстрые" ацетиляторы) показали, что у всех детей происходили строго параллельные изменения форм фар-

макокинетиических кривых (удлинялось время достижения максимальной концентрации антипирина - с 1,2 час. до 3,5 час., увеличивалась его максимальная концентрация на 25%). Такое взаимодействие фармакокинетики антипирина и теофиллина можно объяснить замедлением кровотока в кишечнике и печени под влиянием теофиллина, определяющим характер изменений в распределении антипирина в организме.

В то же время замедление метаболической элиминации антипирина на фоне назначения эуфиллина у больных бронхиальной астмой было значительно больше, чем в контроле - 118,5% и 39% ($p < 0,05$).

В свете полученных данных можно считать, что дети с атопией и бронхиальной гиперреактивностью, вынужденные получать метилксантины, отличаются конституционально обусловленной повышенной чувствительностью к ингибирующему действию эуфиллина на активность полипотентных микросомальных оксигеназ.

Метилксантины (в частности, препараты теофиллина) длительно используются в практике лечения детей с синдромом бронхиальной обструкции. Однако фармакологические эффекты и особенности фармакокинетики препаратов постоянно уточняются. Особую важность имеют вопросы подбора доз препаратов, прогнозирования их адекватности и безопасности в связи со значительной индивидуальной изменчивостью фармакокинетики метилксантинов у детей.

При постановке задачи оптимизировать лечение теофиллином детей с синдромом обратимой генерализованной бронхообструкции мы исходили из указания П.К.Булатова и Г.В.Федосеева, (1975), что каждый произошедший и неадекватно купированный приступ удушья может определенным образом закрепляться, формируя патологическую корковую доминанту, характерный компонент патогенеза сформировавшейся бронхиальной астмы.

Как показали В.А.Гуссель и И.В.Маркова (1989), оптимизировать выбор дозы теофиллина можно на основании использования показателя клиренса у ребенка, что, к сожалению, требует проведения обременительных для больного исследований. На основании проведенных нами наблюдений установлено, что существует тесная корреляционная связь между концентрацией теофиллина в слюне и плазме при разовой (первой) даче его внутрь в дозе 3 - 5 мг/кг эуфиллина и теопака. Соотношение концентраций может быть выражено уравнением: $у = 2,71x - 3,39$, где x - концентрация теофиллина в слюне (мкг/мл), $у$ - то же в плазме. Следовательно, экскреция теофиллина со слюной

удовлетворительно отражает его плазменные концентрации и может быть использована для определения индивидуального клиренса у больного. Однако использование на практике выявленной закономерности ограничивается только первыми сутками терапии теобиллином. Далее взаимосвязь исчезает, вероятно, в связи с возрастанием процента теобиллина, связанного с белком плазмы, а также в связи с эффектами самоиндукции метаболизма и изменениями в характере распределения.

Наблюдения II детей с бронхообструктивным синдромом в ходе терапии эуфиллином в дозе $12,5 \text{ мг/кг}\cdot\text{сут}$ внутрь в 4 приема показали, что у 8 из них на 5-е сутки плазменные концентрации теобиллина, определяемые через 2 часа после очередного введения, уступали таковым в I-е сутки. У больных в динамике наблюдения отмечено нарастание содержания в плазме начального метаболита - монометилксантина (с $2,3 \pm 0,3$ до $3,3 \pm 0,3 \text{ мкг/мл}$, $p > 0,05$) и конечного метаболита - мочевой кислоты (со $139,1 \pm 14,3$ до $183,1 \pm 11,3 \text{ мкмоль/л}$, $p < 0,05$). При этом между уровнем содержания теобиллина и мочевой кислоты существует параллелизм ($r = 0,72$, $p < 0,01$), что подтверждает вывод I. Morita о свавт. (1934), обследовавших взрослых лиц, о том, что метилксантин проходит этапы метаболизма пуринов, включая конечный, осуществляющийся при участии ксантиноксидазы. Следовательно, скорость метаболической элиминации теобиллина может определяться активностью этого энзима.

Нами установлено, что больные бронхиальной астмой отличаются фенотипической неоднородностью (коэффициент вариации 67,7%) по результатам ингибирующего синтез мочевой кислоты теста, основанного на введении субтерапевтической (4 мг/кг) дозы аллопуринола. Снижения плазменных концентраций в течение суток у 10 больных составили от 10 до 57,5% и позволяли судить об активности системы полиморфной ксантиноксидазы *in vivo*.

Как показали результаты наблюдения 35 больных, в том числе и с признаками легкой лекарственной интоксикации, параллелизм плазменных концентраций мочевой кислоты и теобиллина при назначении теобиллинсодержащих препаратов можно использовать как доступный критерий безопасности при лечении. Так, у детей с токсическими концентрациями теобиллина в плазме (равными или превышающими 20 мкг/мл) хроматографически определяемое содержание

мочевой кислоты превышало 300 мкмоль/л.

Итогом проведенных нами клинико-фармакологических исследований стала попытка разработки индивидуального долгосрочного прогноза плазменных концентраций теофиллина в случае назначения ребенку зурбиллина в дозе 15 - 20 мг/(кг·сут) в 4 приема или теопэка в дозе 12,5 - 15 мг/(кг·сут) в 2 приема в различные сроки терапии - в первые сутки и при достижении динамического фармакологического равновесия между поступлением и выведением препарата на 5-е сутки его назначения. Алгоритм прогнозирования основывается на последовательной статистической процедуре А.Вальда (1960), оценивающей информативность и вес клинико-фармакологических симптомов: результатов антигиринного теста, теста ацетилирования сульфадимезина, клиренса теофиллина по данным его экскреции со слюной, содержания в плазме мочевой кислоты, массы ребенка и его пола. Специально предпринятая проверка эффективности фармакологического прогноза показала удовлетворительный (от 80 до 96 в зависимости от времени упреждения прогноза) процент правильных заключений. На этом основании разработанные средства фармакологического тестирования могут войти в практику для оптимизации лечения детей препаратами теофиллина, в том числе, и это особенно важно, больных с патофизиологическими эффектами бронхиальной гиперреактивности и астмы (предастмой).

ВЫВОДЫ

1. Манифестации атопической бронхиальной астмы у детей предшествует период развития болезни, относящийся к раннему детству, который следует определять как преастиматический. Преастимой надо считать сочетание в фенотипе ребенка признаков бронхиальной гиперреактивности и атопического диатеза. Возможность предупреждения трансформации преастиматического состояния в бронхиальную астму определяется тем, что не все дети с преастимой останутся хронически больными даже при естественном течении патологического процесса. Это подтверждает важную роль внешне-средовых этиопатогенетических факторов и требует включения их методологию диагноза "предастма".
2. Важным патогенетическим механизмом формирования атопического диатеза у новорожденного и ребенка первых недель жизни является трансплацентарная сенсибилизация тучных клеток плода реактивами

катори, если она страдает атопическим заболеванием.

3. Гипераминопептидазурия, свидетельствующая о высокой интенсивности протеолиза в проксимальном отделе канальца нефрона, является физиологической особенностью новорожденных и детей первого полугодия жизни. Снижение энзиматической активности в 2 раза и более от нормы сочетается с нарушениями процессов формирования иммунологической толерантности к экзоаллергенам в раннем возрасте.

4. Состояние бронхиальной гиперреактивности как обязательный компонент атопической преастимы у детей первых трех лет жизни - самостоятельный конституциональный "дефект" организма. Неспецифическая бронхиальная гиперреактивность предшествует сенсibilизации организма к аэроаллергенам, свойственной для сформировавшейся атопической бронхиальной астмы. Ассоциированным с состоянием бронхиальной гиперреактивности фармакологическим маркером является доминантный ген, определяющий активность N-ацетилтрансферазы, выявляемый с помощью исследования ацетилирующей сульфадимезина способности индивида европейской популяции.

5. У ребенка раннего возраста бронхиальная гиперреактивность на фоне атопической преастимы характеризуется высокой чувствительностью бронхиальных рецепторов при ингалировании симпатомиметика - сальбутамола и холинолитика - атропента на высоте развития бронхообструктивного синдрома. При атопической преастме характерен асимпатергический тип адаптивных реакций вегетативной нервной системы: ригидность и торпидность реагирования синусового узла сердца на стимулы, активирующие центральный (симпатический) контур его регуляции, гипoadaptативный характер метаболических процессов при гипоксии, сопровождающихся кислородной задолженностью, избыточными тратами клетками аденозинтрифосфата с одновременным накоплением его энергетических метаболитов.

6. Степень участия внешней среды в формировании аэросенсibilизации может быть оценена с помощью исследования состава домашней пыли. В городе с высоким уровнем развития металлургических производств формируется своеобразный состав пыли жилищ, существенно отличный от состава естественных почв данной геохимической провинции за счет многократного превышения содержания металлов. Пыль содержит до 6% белка, 1,2% липидов, до 10¹⁰ г на грамм основн гуанина - маркера жизнедеятельности клещей-дерматофагидов,

что в расчете на вид *Dermatophagoideus pteropissinus* соответствует 10 - 11 тыс. особей, вегетирующих в 1 г бытовой пыли в течение года. Число клещей, значительно обсемененных пироглифидами (100 особей на 1 г пыли и более) составляет 84,4% в крупном промышленном городе юга Украины.

7. Интенсивность сенсибилизации к аэроаллергенам бытового окружения у ребенка пропорциональна численности клещей-дерматофагоидов в его жилище. Показатель дегрануляции базофилов у детей с преастмой и атогической бронхиальной астмой при воздействии аллергена, приготовленного из пыли жилища, прямо коррелирует с содержанием в ней гуанина. Отмечена связь численности пироглифидов в пыли с частотой обострений сформировавшейся бронхиальной астмы. Численность популяций клещей в жилищах детей, страдающих бронхиальной астмой, выше, чем у здоровых, и определяется, в основном, содержанием в пыли пищевого субстрата - протеина. Пироглифиды в условиях городских жилищ хорошо адаптированы к разнообразным антропогенным влияниям, в том числе к действию промышленных и транспортных загрязнителей.

8. Соответственно увеличению степени загрязнения атмосферного воздуха города промышленными и транспортными загрязнителями среди детей и их родителей возрастает число лиц, ощущающих зуд в воздухе, болезненных воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и глаз, относящих себя к числу хронически больных. Одновременно с этим непосредственного влияния фактора загрязнения атмосферы на различия во встречаемости у детей бронхиальной астмы у детей не выявлено. Наименьшее число больных выявлялось в условиях историко-культурного центра, наибольшее - в районах-новостройках, непосредственно прилегающих к пригородным антропогенно измененным природным ландшафтам. Существует тесная корреляционная взаимосвязь между встречаемостью у детей, оседло проживающих в различных районах города, поллиноза и бронхиальной астмы.

9. На раннем этапе формирования бронхиальной астмы у детей снижается активность микросомальных оксигеназ печени, обеспечивающих функционирование универсальной системы химической детоксикации. Теофиллин может выступать у детей как ингибитор микросомального окисления. По сравнению со здоровыми детьми, реконвалесцентами ОРЗ, у больных бронхиальной астмой на фоне ОРВИ замедлено метаболизма антипирина при ксантинотерапии выражено значи-

тельнее, что свидетельствует о конституционально более низкой резистентности монооксигеназной системы у них к действию ингибиторов.

10. Оптимизация терапии детей с синдромом генерализованной бронхообструкции с помощью прогнозирования плазменных концентраций теофиллина при назначении эуфиллина и теопэка возможна на основании математической оценки показателей состояния полипотентных метаболизирующих ферментотки систем организма (микросомального окисления, ацетиляторной активности), определения общего клиренса теофиллина по экскреции его со слюной, учета возможности самоиндукции выведения препарата при продолжительном его применении, активации конечных звеньев пуринового обмена, участвующих в биотрансформации теофиллина.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У детей раннего возраста с первым (вторым) эпизодом синдрома генерализованной бронхообструкции независимо от причин его вызвавших (аллергия, ОРВИ) необходимо выявлять преаастматическое состояние. Диагностика атопической преаастмы основывается на выявлении у ребенка признаков конституциональной бронхиальной гиперреактивности и атопического диатеза.

Трансформация атопической преаастмы в бронхиальную астму устанавливается при появлении признаков сенсibilизации к аэроз-аллергенам, проявляющимся вне связи с острыми респираторными вирусными заболеваниями.

2. У новорожденных, матери которых страдают атопическими заболеваниями (бронхиальной астмой, нейродермитом, экземой, рецидивирующей крапивницей и др.) необходимо проводить иммунологическое исследование пуповинной крови, включающее тест деагрануляции базофилов с неинфекционными (лекарственными, пищевыми, бытовыми) аллергенами для прогноза ранних признаков атопического диатеза. Для профилактики и лечения ранних аллергических реакций у этих детей целесообразно назначение мембраностабилизирующих препаратов, блокирующих высвобождение медиаторов аллергии и воспаления из тучных клеток, начиная с первых недель жизни, в случае обнаружения гомоцитотропных антител к распространенным атмосферным неинфекционным аллергенам на базофилах в пуповинной крови.

3. Формирование атопии у ребенка первого года жизни может быть предсказано по снижению уровня активности почечной лейциламино-пептидазы, которая в норме в первые 3 месяца жизни составляет не менее 1,2, в возрасте 4 - 6 месяцев - не менее 0,8, в 7 - 9 месяцев - не менее 0,4 моль/л.с на моль креатинина.

4. Для дифференцирования причин, вызвавших бронхообструктивный синдром у ребенка первых трех лет жизни, определения его лечения и прогноза, следует применять кардиоинтервалографическое исследование, функциональные и фармакологические пробы для характеристики вегетативной регуляции кардиореспираторной системы.

Вирусные и вирусно-бактериальные заболевания сопровождаются резкой гиперсмытатикотонией, аллергические - тенденцией к нормотонии. Формирование атопической преады происходит на фоне асимпатетического типа вегетативного обеспечения синусового кардиоригма.

5. Для оптимизации терапии теофиллинсодержащими препаратами следует применять способ математического прогнозирования плазменных концентраций теофиллина, основанный на определении индивидуального клиренса теофиллина по его экскреции со слюной после однократной дозы в первые сутки терапии, антипириновом тесте, состоянии адельтаторного статуса ребенка. Динамика содержания мочевой кислоты в плазме в ходе назначения метилксантинов может быть использована как тест безопасности терапии.

6. Препаратами выбора при лечении детей с бронхообструктивным синдромом являются салбутамол и атровент, назначаемые в ингаляциях. Последний не следует применять у детей первых трех лет жизни с выраженным тахипноэ, так как в этот возрастной период атровент способен учащать дыхание.

7. Для своевременной диагностики сенсибилизации к аэроаллергенам домашней пыли у детей раннего возраста с преады необходимо тестирование *in vitro* с аллергеном, полученным из непосредственного материала больного с одновременным исследованием ее биохимического состава. При обнаружении ощутимых количества гуанина (более 10^{-6} г на грамм сырья) необходимы меры, направленные на декантаминацию микроскопической аэроауны из жилищ.

В широкую клиническую практику следует внедрять аллерготесты о клещевым аллергенами и методы специфической гипосенсибилизации к аллергенам пироглифид.

8. Эпидемиологические, медико-социологические и эколого-географические параметры, характеризующие встречаемость у детей предпатологических состояний, бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний в совокупности с оценками состояния биосферы в условиях крупного промышленного города, следует использовать в качестве компонентов эталона для организации экологического мониторинга, имея своей целью выработку биосоциальных мер по снижению заболеваемости детского населения.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Взаимосвязь колебаний иммунологического и биохимического равновесия у детей, больных бронхиальной астмой, с сезонностью обострений // I межинститутская областная конференция молодых ученых и специалистов-медиков: Тез. докл. - Запорожье, 1985. С. 44-45.

2. Значение индивидуального прогнозирования в оказании лечебно-профилактической помощи детям с аллергическими заболеваниями // II межинститутская областная конференция молодых ученых и специалистов-медиков по актуальным вопросам теоретической и практической медицины: Тез. докл. - Запорожье, 1987. С. 33.

3. Определение лизоцимина V_4 методом иодостной хроматографии // III межинститутская конференция молодых ученых и специалистов-медиков по актуальным вопросам теоретической и практической медицины: Тез. докл. - Запорожье, 1988. С. 45-46. (в соавт. Г.И. Краснобаева)

4. Оценка показателей спиррографии, кардионтергалографии и содержания биогенных аминов у детей раннего возраста с бронхообструктивным синдромом // III межинститутская областная конференция молодых ученых и специалистов-медиков по актуальным вопросам теоретической и практической медицины: Тез. докл. - Запорожье, 1988. С. 25. (в соавт. С.В. Воробьев)

5. Гиперацинопептидазурия как физиологическая особенность детей раннего возраста // Медич. журнал Узбекистана. - 1989. - #7 - С. 32-36. (в соавт. Г.И. Краснобаева)

6. Пути формирования хронической бронхолегочной патологии у детей раннего возраста и методы профилактики ее возникновения. Запорожье, 1989. - Деп. в ЦПО "Союзмедформ" 19.07.89, № 19899.

(В соавт. О.Н.Сафронова, Л.Н.Боярская, В.И.Распогина)

7. Роль кардиоинтервалографии в оценке состояния вегетативной нервной системы. Запорожье, 1989. - 29с. - Деп. в ИПО "Союз-мединформ" 10.07.89, * 18028 (В соавт. О.Н.Сафронова, С.Б.Воробьев)

8. Эффективность пролонгированной терапии задитеном детей с бронхиальной астмой //Педиатрия, акушерство и гинекология. - 1989. - № 3. - С.22-23. На укр. яз. (В соавт. О.Н.Сафронова, Л.Н.Боярская, Л.И.Кляшкая, В.В.Беликова)

9. Клинико-лабораторные критерии эффективности сочетанной инталотерапии и специфической гипосенсибилизации при лечении детей с бронхиальной астмой //Педиатрия, акушерство и гинекология. - 1989. - № 4. - С.20-22. На укр. яз. (В соавт. О.Н.Сафронова, Л.Н.Боярская, И.Ю.Сапа, В.В.Беликова, С.Н.Недельская)

10. Активность лейцинаминопептидазы в оценке функционального состояния проксимального канальца нефрона у детей раннего возраста //Вопросы охраны материнства и детства. - 1990. - № 10. - С.37-40. (В соавт. Г.И.Краснобаева)

II. Клиническое значение определения типа ацетилирования у детей, страдающих бронхиальной астмой //IУ межинститутская областная конференция молодых ученых и специалистов-медиков по актуальным вопросам теоретической и практической медицины: Тез. докл. - Запорожье, 1990. С.45. (В соавт. В.В.Музылев)

12. О возможном участии почек в неспецифической антиген-элиминации //IУ межинститутская областная конференция молодых ученых и специалистов-медиков по актуальным вопросам теоретической и практической медицины: Тез. докл. - Запорожье, 1990. С.27-28.

13 Клинико-физиологическая модель в исследовании почечного катаболизма белка в раннем онтогенезе человека //Возрастные особенности физиологических систем детей и подростков: Тез. докл. IУ Всесоюз. конф. "Физиология развития человека". - М., 1990. С.113-114.

14. Роль скрининг-тестов исследования пупочной крови в выявлении патологического антигенного стимулирования плода и прогнозирование его последствий у новорожденного //Педиатрия, акушерство и гинекология. - 1991. - № 1. - С.5-7. На укр. яз. (В соавт. Г.И.Краснобаева)

15. Фармакокинетика маркерных препаратов антипирина и сульфадимевина у детей, страдающих бронхиальной астмой //Фармакология и токсикология. - 1991. - № 2. - С.69-70. (В соавт. В.В.Мушкетев)

16. Роль кардиоинтервалографии в оценке состояния вегетативного обеспечения и дифференциальном диагнозе бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста //Педиатрия, акушерство и гинекология. - 1991. - № 3. - С.17-19. На укр. яз. (В соавт. С.Г.Воробьев)

17. Обнаружение клещей в домашней пыли путем определения гуанина //Лабор.дело. - 1991. - № 4. - С.75-76.

18. Использование в реакции *in vitro* аллергена домашней пыли, полученного экспресс-методом //Лабор.дело. - 1991. - №3. - С.73-75.

19. Эпидемиология аллергических заболеваний у детей крупного промышленного города //Аллергические заболевания у детей: Тезисы Всесоюз. конференции. - Махачкала, 1991. С.25. (В соавт. О.Н.Сабранова, Л.И.Боярская, С.Ч.Челельская)

20. Микроклеточной компонент пыли в медико-экологической характеристике жилища детей с бронхиальной астмой //Аллергические заболевания у детей: Тезисы Всесоюз. конференции. - Махачкала, 1991. С.13.

Подписано к печати 20.11.91г.
Формат 60x84 1/16
Объем тиража.
Бумага писчая.
Объем 2 печ.л.
Знак 7 тираж 100 экз.

Отпечатано на "Ромашора"ЗТМК
г.Заларожья, 330000