

СЦП активности ЛДГ также был намного ниже такового в контрольной группе ( $11,13 \pm 0,03$  усл. ед.). При этом все реагирующие клетки классифицировались как степень «а».

Аналогичная картина наблюдалась при исследовании активности Г-6-ФДГ в моноцитах больных БА. СЦП реакции формировался исключительно клетками степени «а» и был в 4,3 раза ниже такового в норме ( $14,32 \pm 0,01$  усл. ед.).

При изучении диафоразной активности в моноцитах больных БА наблюдалось ее значительное увеличение (табл. 5). Так, СЦП активности НАД-диафоразы составил  $261,60 \pm 0,06$  усл. ед. Процент реагирующих клеток в данном случае был весьма высок ( $87,20 \pm 0,02\%$ ). Качественный состав реагирующих клеток классифицировался как высшая степень реакции (степень «в»).

При изучении активности НАДФ-диафоразы в моноцитах больных БА процент реагирующих клеток составлял  $46,23 \pm 0,03\%$ . Все реагирующие

клетки расценивались как степень «в». Клетки степеней «а» и «б» не встречались. СЦП активности НАДФ был значительно выше такового в контрольной группе и составлял  $138,69 \pm 0,06$  усл. ед.

Эстеразная активность в моноцитах больных БА была намного ниже таковой в контрольной группе (табл. 6). Так, СЦП активности АЭ был снижен больше чем в 2 раза по сравнению с нормой ( $15,02 \pm 0,03$  усл. ед.). Отмечалось качественное перераспределение состава реагирующих клеток. Все реагирующие моноциты классифицировались как степень «а». Клеток степеней «б» и «в» не встречалось.

#### Заключение

Таким образом, в нейтрофилах и моноцитах детей в возрасте от 10 мес до 5 лет, больных БА, отмечались конкордантные изменения всего исследуемого спектра ферментов, которые выразились в угнетении дегидрогеназной, диафоразной и эстеразной активности.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. М.: Медицина, 2003.
2. Гордиенко С.М. Современные методические подходы к изучению фагоцитарной активности лейкоцитов. Лаб. дело. 1984; 5: 285–289.
3. Иммунодефицитные состояния. Под ред. В.С.Смирнова и И.С. Фрейдлин. С-Пб., 2000.
4. Фрейдлин И.С., Толоян А.А. Клетки иммунной системы (Т.3; Т.4; Т.5). С-Пб.: Наука, 2001.
5. Хейхоу Ф.Р.Дж., Кваглино Д. Гематологическая цитохимия. Пер. с англ. М.: Медицина, 1983.

© Коллектив авторов, 2007

Л.Г. Кузьменко<sup>1</sup>, В.А. Бычков<sup>1</sup>, Т.Б. Оболадзе<sup>1</sup>, Л.М. Коробко<sup>2</sup>, О.В. Алексеева<sup>1</sup>

## ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АСТМАТИЧЕСКОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

<sup>1</sup>Российский университет дружбы народов, <sup>2</sup>Морозовская детская городская клиническая больница, Москва

На основании анализа 1536 историй болезни детей в возрасте 6 мес – 14 лет с бронхиальной астмой (БА), госпитализированных в 1993–1994 гг. и в период 2003–2004 гг., установлено, что астматический статус (АС), несмотря на успехи контроля за БА, продолжает встречаться у детей с БА. Среди причин, провоцирующих его возникновение, кроме известных ранее – передозировка  $\beta_2$ -адреномиметиков и присоединение инфекционно-воспалительных заболеваний – выявлены другие. Среди них наибольшее значение имеют наличие атопического дерматита у родственников первой линии родства, псориаза у родственников первой линии родства, сахарного диабета у родственников первой и второй линии родства, экземы у детей в первые 3 года жизни, аллергии на рыбу у детей, перинатальных поражений ЦНС и других особенностей нервной системы у детей, ветряной оспы и коклюша в анамнезе, острых пневмоний в анамнезе, часто повторяющихся ОРЗ. Рассчитаны уровни относительного риска возникновения АС.

Analysis of 1536 cards of children with bronchial asthma (BA) hospitalized in period 1993-1994 and 2003–2004 showed that status asthmaticus (SA) took place in children as before in spite of progress in BA control. Analysis showed new risk factors of SA development besides well-known –  $\beta_2$ -adrenomimetic overdose and concurrent infection of respiratory tract. The main of these risk factors are: positive family history of atopic dermatitis or psoriasis in parents or in siblings, positive family history of diabetes mellitus, signs of eczema, history

of allergic reactions to fish, history of perinatal CNS lesion or other CNS abnormalities, history of chickenpox or whooping cough, history of acute pneumonia or frequent acute respiratory viral infections. Authors calculated relative risk of SA development.

В 90-х годах XX века согласно рекомендациям ВОЗ была предложена новая тактика контроля за бронхиальной астмой (БА), основанная на включении в комплекс лечения ингаляционных кортикостероидов (ИКС). Однако уровень смертности от БА среди больных в возрасте 5–34 лет не снизился [1, 2], и основной причиной смерти при этом заболевании продолжает оставаться астматический статус (АС). АС называется тяжелый затянувшийся приступ БА, характеризующийся выраженной или остро прогрессирующей дыхательной недостаточностью, обусловленной обструкцией воздухопроводящих путей, при формировании резистентности больного к проводимой терапии [3]. АС может развиваться как медленными темпами, так и внезапно. Возникновение клинической смерти при молниеносном развитии тяжелого приступа БА возможно уже в первые 1–3 ч от момента появления начальных симптомов удушья. При медленном темпе нарастание респираторных симптомов и прогрессирующее ухудшение состояния пациента происходят в течение нескольких дней [4].

В настоящее время благодаря использованию Международной программы достигнуты значительные успехи по контролю за течением БА. Вместе с этим у детей, больных БА, периодически продолжают регистрироваться случаи АС. Поэтому целью данного исследования явилось выяснение причин возникновения у детей, страдающих БА, такого жизнеугрожающего состояния, как АС.

#### Материалы и методы исследования

Работа выполнялась в два этапа. С целью выявления частоты встречаемости АС на первом этапе был проведен анализ 1536 историй болезни детей в возрасте 6 мес–14 лет, находившихся на лечении в терапевтических и боксированных отделениях больницы по поводу БА в период 1993–1994 гг. (до момента действия Международной программы по контролю за течением БА) и в период 2003–2004 гг.

На втором этапе предпринята попытка выявления факторов риска развития АС. Объектом исследования явились истории болезни 182 детей, госпитализированных в отделение реанимации Морозовской детской городской клинической больницы в период с 1989 по 2006 гг., 110 из которых в возрасте 6 мес – 14 лет наблюдались лично нами в период с 1997 по 2006 гг. в связи с развившимся у них АС, 47 из них были прослежены в катамнезе.

Анализу подлежали сведения о состоянии здоровья родственников первой и второй линии родства, особенностях течения ante- и интранатального периодов этих детей, их антропометрических показателях при рождении,

продолжительности периода естественного вскармливания, некоторых конституциональных особенностях, перенесенных заболеваниях, сопутствующих АС, сведения о лекарственных средствах, применяемых для купирования данного состояния, контакт детей с аллергенами. Сравнение указанных показателей проводили с аналогичными у 100 детей того же возраста, находившихся на лечении в больнице в тот же отрезок времени, страдавших БА, не сопровождавшейся до момента проведения данного исследования АС. Обработку полученных результатов проводили методом вариационной статистики с использованием критерия t Стьюдента, а также с помощью точного критерия Фишера для четырехпольных таблиц (рассчитывали относительный риск RR развития АС, который показывает, во сколько раз увеличилась частота риска развития АС). В данной работе не проводили анализ влияния противовоспалительной терапии на возникновение (или профилактику) АС, поскольку этот вопрос требует специального детального изучения. Вместе с этим у ряда детей при проведении терапии в современных условиях АС развивался на фоне систематического применения ИКС для контроля за течением БА.

#### Результаты и их обсуждение

В результате исследования, проведенного на первом этапе, было установлено, что, несмотря на уменьшение количества больных, госпитализированных в больницу по поводу АС, он периодически продолжал регистрироваться (табл. 1).

**Состояние здоровья родственников первой и второй линии родства.** Состояние здоровья родственников проанализировано в 71 семье детей с АС и в 100 семьях детей группы сравнения. Изучали частоту встречаемости БА, атопического дерматита (АД) и ряда других заболеваний. В 1/3 семей обеих сравниваемых групп указанные заболевания не регистрировались. БА и АД у родственников детей как первой, так и второй линии родства встречались у детей обеих групп, но достоверно чаще АД и псориаз встречались ( $p < 0,05$ ) у родственников первой линии родства, родственники второй ли-

Таблица 1

**Частота регистрации АС у детей, больных БА, в 1993–1994 и 2003–2004 гг. (по данным госпитализации в Морозовскую детскую городскую клиническую больницу)**

Контингент пациентов		Количество больных		p
		1993–1994 гг.	2003–2004 гг.	
Дети с БА	абс.	750	786	> 0,05
	абс.	66	19	< 0,05
Дети с АС	%	8,8	2,4	< 0,001

нии родства достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) страдали другими аллергическими заболеваниями (аллергическим ринитом, аллергическим конъюнктивитом и др.). Такие заболевания, как сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, лимфогранулематоз, алкоголизм встречались только у родственников второй линии родства детей основной группы. Сахарный диабет зарегистрирован в 11 из 71 семей (15,5%) детей с АС.

**Возраст детей к моменту первого АС.** Наименьший возраст, в котором развился АС, был 6 месяцев. В целом АС по возрасту распределялся следующим образом: <1 года – у 2 (1,8%), 1–4 года – у 43 (32,7%), 5–11 лет – у 40 (42,7%), 12–14 лет – у 25 (22,7%). Однако при равномерном распределении детей по возрасту с интервалом в 2 года отчетливо выявляются пики в возрасте 1–2 и 11–12 лет (рис. 1).

**Пол наблюдавшихся детей.** АС возникал у детей вне зависимости от пола, но в целом несколько чаще у мальчиков. В нашем наблюдении мальчиков было 59, девочек – 51 (соотношение 1,15:1). При распределении детей по возрасту с интервалом в 2 года к моменту возникновения первого АС в зависимости от пола картина становится иной: у мальчиков по-прежнему имеется два возрастных пика АС со спадом к 7–8 и 13–14 годам, в то время как у девочек наблюдается некоторый подъем частоты АС в интервале 1–6 лет, затем частота АС выравнивается с мальчиками и начинает возрастать, достигая высокой частоты к 12–14 годам (рис. 2). Соотношение мальчиков и девочек в возрастной группе 6 мес–12 лет в среднем составляет 1,3:1, в возрастной группе 12–14 лет – 0,6:1.

**Особенности ante- и интранатального периодов развития.** Половина всех наблюдавшихся детей в обеих сравниваемых группах родились от I беременности, 50% – от повторных. Антенатальное развитие у  $2/3$  детей с БА и  $1/3$  детей с АС протекало на неблагоприятном фоне: токсикоз беременности, гестозы, угроза прерывания, многоводие, анемия, пиелонефрит беременных. Частота встречаемости указанных состояний в сравниваемых группах была практически одинаковой.

**Масса и длина тела при рождении.** В группе детей с АС масса тела доношенных мальчиков была в пределах 2550–4400 г, средняя масса ( $M \pm \sigma$ ) –  $3320 \pm 445$  г ( $m=74$  г); масса тела доношенных девочек колебалась в пределах 2400–4100 г, средняя масса –  $3300 \pm 380$  г ( $m=60$  г). Недоношенных мальчиков было 2, девочек – 1. Минимальная масса недоношенных детей была 1900 г. Длина тела доношенных мальчиков колебалась в пределах 48–61 см (средняя  $51 \pm 1,9$  см;  $m=0,35$  см), девочек – 45–55 см (средняя  $51 \pm 2$  см,  $m=0,3$  см). В группе детей с БА средняя масса доношенных мальчиков была  $3520 \pm 370$  г ( $m=47$  г), девочек –  $3400 \pm 430$  г ( $m=70$  г); длина  $52 \pm 4,3$  см ( $m=0,6$  см) и  $51 \pm 6,3$  см ( $m=1,0$  см) соответственно. Масса тела доношенных мальчиков с БА была достоверно больше

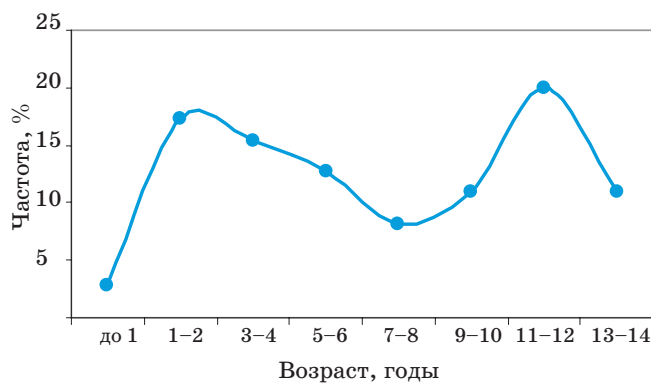


Рис. 1. Распределение детей с первым АС по возрасту.

( $p < 0,05$ ), чем масса тела доношенных мальчиков с АС. По остальным исследованным параметрам статистически значимого различия не выявлено.

**Продолжительность естественного вскармливания.**  $2/3$  детей в обеих сравниваемых группах находились на естественном вскармливании только до 3 мес. Статистически значимого различия по характеру вскармливания как для детей указанной возрастной группы, так и для детей других возрастных групп нами не выявлено ( $p > 0,05$ ).

**Группы крови.** При анализе распределения групп крови системы АВ0 и резус установлено, что у детей с АС группа крови В(III) встречалась в 2 раза реже, чем у детей с БА, не имевших к моменту исследования АС, т.е. группа крови В(III) служила как бы протектором возникновения АС. При расчете превентивной фракции [5] – показателя, указывающего на ту часть больных, у которых заболевание не развилось благодаря наличию ассоциации с группой крови В(III), из всех перечисленных случаев, которые наблюдались бы, если бы не действовали сцепленные с группой В(III) защитные факторы, – она оказалась равной 0,18. Следовательно, у 18% больных БА, имевших группу крови В(III), АС не развился благодаря наличию у них этой группы крови. Другие группы крови системы АВ0 и резус у детей сравниваемых групп встречались с одинаковой частотой ( $p > 0,05$ ).

**Аномалии конституции.** До настоящего времени продолжают различать три вида аномалий конституции: экссудативно-катаральную, лимфатико-гипопластическую и нервно-артритическую. В группе детей с АС, как и в группе сравнения, детей с нервно-артритическим диатезом (по его основному маркеру – высокому уровню гиперурикемии) нами не зарегистрировано. Лимфатико-гипопластический диатез, по данным выявления его основного маркера – стойкой тимомегалии (стойкой гиперплазии вилочковой железы, относимой по МКБ 10 к болезням вилочковой железы), зарегистрирован нами только у 10 детей первых 2 лет жизни; у детей группы сравнения этот признак не отмечен. Однако, по

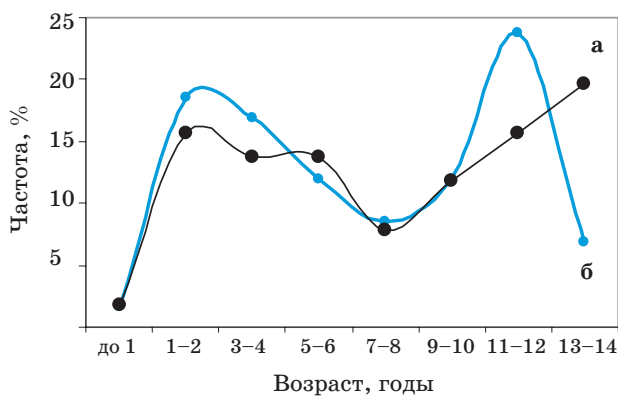


Рис. 2. Распределение детей с первым АС по возрасту и полу.

а – девочки, б – мальчики.

нашему мнению, частота выявления тимомегалии в сравниваемых группах явно занижена в силу отсутствия проведения соответствующего исследования вилочковой железы. Что касается экссудативно-катарального диатеза, то он зарегистрирован у 54 из 110 больных с АС (49 %) и у 59 из 100 детей группы сравнения (59 %) ( $p > 0,05$ ).

**Причинно-значимые аллергены.** У детей с АС, как и у детей группы сравнения была выявлена аллергия к большому спектру аллергенов, при этом статистически значимого различия между группами не выявлено, за исключением аллергии на рыбу. Аллергия на рыбу в группе детей с АС встречалась в 3 раза чаще, чем у детей с БА, не имевших к моменту исследования АС. При наличии аллергии на рыбу риск возникновения АС (RR) у детей с БА в 10,6 раз выше, чем при ее отсутствии.

Обсуждая вопрос пищевой аллергии, мы считаем необходимым обратить внимание на возможность возникновения АС в результате псевдоаллергии. На такую мысль наводит наблюдение в анамнезе за одним ребенком из рассматриваемой группы 110 пациентов с АС. Это была девочка из семьи, не отягощенной по аллергическим заболеваниям и до 7-летнего возраста не имевшая никаких проявлений аллергии. В возрасте 7 лет она заболела ОРЗ, и мать стала поить ее чаем с медом, предоставив мед для бесконтрольного пользования. Со слов матери, девочка в течение нескольких часов съела почти 500 г меда, на фоне чего развился АС, по поводу которого она поступила в реанимационное отделение нашей больницы. В последующие 7 лет у этого ребенка ни разу не было проявлений ни БА, ни других аллергических заболеваний. Мед не употребляет, но медовые пряники в небольшом количестве ест, при этом никаких патологических отклонений не выявляется.

**Инфекционные и неинфекционные заболевания в анамнезе.** При сравнении в группах детей с АС и с БА, не имевших АС, частоты возникновения ряда эпидемических заболеваний (ветряной оспы, коклюша, кори, краснухи, эпидемического паротита,

скарлатины) и острой пневмонии, не ассоциированной с указанными заболеваниями, установлено, что в группе детей с АС достоверно чаще встречались ветряная оспа ( $p < 0,001$ ), коклюш ( $p < 0,05$ ) и пневмония ( $p < 0,05$ ). ОРЗ, повторяющиеся 6 раз и более в год, отмечены у 72,7% детей с АС и у 50% детей группы сравнения ( $p < 0,001$ ). У детей с АС чаще, чем в группе сравнения, встречались перинатальные поражения ЦНС и другие особенности нервной системы, а в раннем возрасте достоверно чаще ( $p < 0,001$ ) наблюдались проявления детской экземы.

**Сопутствующие АС патологические состояния и заболевания.** У 61 ребенка (55,5%) данный АС развился на фоне ОРЗ, у части была выявлена острая хламидийная и/или микоплазменная инфекция. 10 из 110 детей (9,1%) страдали заболеваниями и патологическими состояниями, сопровождающимися нарушением обмена веществ (сахарный диабет, ожирение, цирроз печени, оксалурия и др.). У детей с АС были диагностированы также синдромы Жильбера, Прадера–Вилли, болезнь Шейермана–Мау, аутоиммунный тиреоидит, спинальная амиотрофия Верднига–Гоффмана, аномалии развития трахеобронхального дерева, ночной энурез. У нескольких детей наблюдались аффективно-респираторные пароксизмы, синкопальные состояния. В группе сравнения указанных заболеваний и патологических состояний не отмечено ни у одного ребенка.

С учетом данных анамнеза у 47 пациентов хронический воспалительный процесс в легких имел место у 3 детей, сахарный диабет 1-го типа – у 2, детский церебральный паралич – у 2 детей. По данным анализа медицинских документов можно было предполагать, что у одного ребенка, у которого рентгенологически была выявлена тимомегалия, в момент развития АС в возрасте 1 года имела место острая надпочечниковая недостаточность. Установлено, что повторные АС возникали у 4 из 47 (8,5%) пациентов, летальный исход наблюдался у 2.

**Предполагаемые причины развития АС.** С нашей точки зрения, у 19 из 110 детей (17,3%) АС развился на фоне передозировки  $\beta_2$ -адреномиметиков (как правило, за счет бесконтрольного применения детьми школьного возраста), у 64 (58,2%) – на фоне присоединения ОРЗ или других острых воспалительных заболеваний (пневмония, пиелонефрит, вирусный гепатит). Причины возникновения АС у остальных детей были разными, в том числе массивная ингаляция пыльцевых аллергенов (закончившаяся у одной 7-летней девочки летальным исходом менее чем в течение 1 ч после экспозиции), декомпенсация сопутствующих хронических заболеваний (сахарного диабета), ацетонемическая рвота, эмоциональный стресс, респираторно-аффективные пароксизмы.

В табл. 2 представлены данные об относительном риске (RR) возникновения АС у детей с БА при наличии у них соответствующих предрасполагающих факторов. Помимо этого риск возник-

Таблица 2

**Значение относительного риска развития АС у детей, больных БА, имеющих предрасполагающие факторы**

Предрасполагающие факторы	Относительный риск (RR)*
Атопический дерматит у родственников первой линии родства	3,25
Псориаз у родственников первой линии родства	5,9
Сахарный диабет у родственников первой и второй линии родства	15,6
Экзема в первые 3 года жизни в анамнезе	5,4
Аллергия на рыбу у детей	10,6
Перинатальные поражения ЦНС и другие особенности нервной системы у детей	2,6
Ветряная оспа в анамнезе	2,4
Коклюш в анамнезе	3,5
Острые пневмонии в анамнезе	2,4
Часто повторяющиеся ОРЗ	2,6

\* В таблице представлены только предрасполагающие факторы, имеющие статистически достоверные значения RR.

новения АС повышен у детей первых 2 лет жизни (что, вероятнее всего, обусловлено сложностью диагностики у них БА) и у девочек 12–14 лет. Можно полагать, что у детей последней группы повышен риск АС в связи с изменением гормонального фона в пубертатном периоде. В силу незавершенности формирования гормонального гомеостаза в этот период легко может развиваться дисбаланс равновесия эстрогены – прогестерон. Эти два гормона, как известно, оказывают определенное влияние на функциональное состояние бронхов: эстро-

гены обладают бронхоконстрикторным, а прогестерон – бронходилатирующим эффектом. Нарушения равновесия эстрогены – прогестерон являются предрасполагающим фактором к развитию аллергических реакций и бронхоспазма [3].

Таким образом, проведенные исследования позволили дополнить список известных ранее факторов (передозировка  $\beta_2$ -адреномиметиков, присоединение инфекционно-воспалительных заболеваний), предрасполагающих к развитию АС, которые следует учитывать при определении тактики лечения детей с БА.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Пульмонология, 1996; Приложение: 2.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (Пересмотр 2002). Пер. с англ. М.: Атмосфера, 2002: 15, 48.
3. Бронхиальная астма. Под ред. Г.Б. Федосеева. С.-Пб.,

Изд-во Медицинское информационное агентство, 1996: 76, 427.

4. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. М.: Медицина, 2003.

5. Кузьменко Л.Г., Долбин А.Г., Саркер Л. Система НЛА и болезни: Методические рекомендации к изучению курса «Детские болезни». М.: Изд-во РУДН, 2003: 17.

© Коллектив авторов, 2007

А.Р. Тихомирова<sup>1</sup>, Ф.П. Романюк<sup>1</sup>, Т.А. Сигорова<sup>1</sup>, С.В. Петленко<sup>2</sup>, Е.П. Начарова<sup>2</sup>

## ПРИМЕНЕНИЕ ТИМОГЕНА У ДЕТЕЙ РАННЕГО И ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ОСТРЫМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ НА ФОНЕ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ

<sup>1</sup>ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава», <sup>2</sup>ГОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Росздрава», г. Санкт-Петербург

Целью исследования было изучение иммунного ответа у детей раннего и дошкольного возраста с бронхообструктивным синдромом (БОС) на фоне острой респираторной инфекции (ОРИ) и оценить эффективность препарата тимоген в комплексной терапии БОС. В двойное слепое рандомизированное плацебо-конт-