

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.248–053.2–092–036.1–085–084

СКЕПЬЯН
Елена Николаевна

**БРОНХИАЛЬНАЯ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬ
НА ФОНЕ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ И ЕЕ КОРРЕКЦИЯ
У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.00.09 – педиатрия

Минск 2009

Работа выполнена в ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Научный руководитель: Василевский Игорь Вениаминович,
доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической педиатрии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Официальные оппоненты: Беяева Людмила Михайловна,
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Федорович Сергей Владимирович,
доктор медицинских наук, профессор, заведующий клинической лабораторией профпатологии ГУ «Республиканский научно-практический центр гигиены», председатель научного медицинского общества иммунологов и аллергологов

Оппонирующая организация: УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Защита состоится 2 декабря 2009 г. в 12.00 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.01 при УО «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, тел. 272-55-98.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан « ____ » ноября 2009 г.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук, доцент



А. В. Сикорский

ВВЕДЕНИЕ

Гиперреактивность бронхов (далее – ГБ) лежит в основе нестабильности дыхательных путей и является универсальным критерием, характеризующим тяжесть астматического процесса. Возникновение ГБ связано с целым рядом специфических и неспецифических реакций, результатом которых является образование различных биологически активных веществ [А.Г. Чучалин, 2005], среди которых мощным патогенным потенциалом обладают лейкотриены, в 1000 раз превосходящие действие гистамина. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о существовании тесной связи между ГБ и воспалением слизистой дыхательных путей, сопровождающемся высвобождением липидных медиаторов из иммунокомпетентных клеток в IgE-опосредованных аллергических реакциях в результате их неспецифической стимуляции [А.Н. Цой, 2006]. Проблема уменьшения неспецифической ГБ тесно связана с улучшением качества жизни детей с БА, поэтому, разработка надежных, безопасных, альтернативных способов противовоспалительной терапии, направленной на снижение специфической и неспецифической гиперчувствительности у детей с БА является приоритетным направлением в педиатрии [Л.М. Огорова, 2008].

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами и темами. Работа выполнена в соответствии с инициативной темой «Разработать метод донозологической диагностики и прогноза бронхиальной астмы у детей», № госрегистрации 20052304, сроки выполнения: 10.01.2003–10.11.2005.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: установить причины и особенности развития бронхиальной гиперреактивности на фоне физической нагрузки у детей с бронхиальной астмой в сопоставлении с результатами комплексного клинко-функционального, аллергологического обследования больных и разработать способы рациональной коррекции гиперреактивности бронхиального дерева.

Задачи исследования:

1. Изучить клинические особенности течения бронхиальной астмы у детей.
2. Проанализировать состояние неспецифической реактивности бронхов и ее связь с показателями бронхиальной проходимости, оценить возможности обратимости бронхиальной обструкции у больных с бронхиальной астмой.
3. Провести сравнительное изучение результатов использования ингибиторов лейкотриеновых рецепторов, кромогликата натрия по их влиянию на

изменение показателей функции внешнего дыхания, бронхиальную гиперреактивность у детей с бронхиальной астмой.

4. Определить спектр сенсibilизации, наиболее информативные лабораторно-диагностические маркеры бронхиальной астмы у детей с гиперреактивностью бронхиального дерева.

5. Обосновать показания для применения ингибиторов лейкотриеновых рецепторов, выделить условия предпочтительного назначения монтелукаста у детей с бронхиальной астмой с учетом выявленных фенотипов астмы, результатов длительного катамнестического наблюдения за пациентами, получавшими монтелукаст.

Объект и предмет исследования

Объект исследования: 101 пациент в возрасте от 6 до 14 лет с аллергической формой бронхиальной астмы. Комплексное обследование и лечение больных проводилось в пульмонологическом отделении Минской областной детской клинической больницы в период с 1999 по 2002 годы.

Предмет исследования: амбулаторные карты больных, истории болезни детей с БА, находившихся в стационаре, специально разработанные анкеты, учитывающие данные анамнеза жизни и болезни пациентов, генеалогического и аллергологического анамнеза, особенности клинического течения заболевания, результаты проведенных в стационаре исследований, лечения на различных этапах реабилитации; биологические субстраты, полученные у пациентов: сыворотка крови; результаты компьютерного исследования функции внешнего дыхания (далее – ФВД), выполненного у больных БА; анализ данных фармакологических бронходилатационных проб с беродуалом.

Проводимые исследования осуществлялись в соответствии с задачами, нацеленными на дальнейшее уточнение патогенетических особенностей и лечения БА, главная концепция которых изложена в «Согласованном национальном руководстве по диагностике, лечению, профилактике и реабилитации бронхиальной астмы» (Минск, пересмотр 2006 г.), «Клиническом протоколе диагностики и лечения бронхиальной астмы», утвержденном Министерством здравоохранения Республики Беларусь (Минск, 2006 г.).

Положения, выносимые на защиту

1. При анализе клинико-анамнестических особенностей течения бронхиальной астмы установлены гетерогенность заболевания, значительное преобладание среди больных лиц мужского пола, наличие высокого показателя наследственной отягощенности по атопии, преобладание сенсibilизации к бытовым аллергенам, поздняя диагностика заболевания и недооценка степени тяжести астмы у детей в возрасте от трех до пяти лет. Доказано существование отдельных фенотипов бронхиальной астмы, маркерами которых являются пол ребенка, а также индивидуальный ответ на дозированную физическую нагрузку.

2. Методом сравнительного изучения результатов использования ингибиторов лейкотриеновых рецепторов и кромогликата натрия выявлена высокая эффективность, безопасность монтелукаста, что подтверждено результатами длительного катамнестического наблюдения. Обоснован минимальный по длительности клинически-эффективный курс лечения антилейкотриеновыми препаратами.

3. Иммунологическими особенностями детей с гиперреактивностью бронхиального дерева являются преобладающая сенсibilизация к аллергенам микроклетей домашней пыли на фоне повышенного уровня общего иммуноглобулина E, значительное увеличение эозинофильного катионного белка (у 82,1% детей), уровень которого высоко коррелирует с параметрами функции внешнего дыхания и снижается на фоне лечения монтелукастом.

4. С целью рациональной коррекции гиперреактивности бронхов у детей с астмой обосновано применение ингибиторов лейкотриеновых рецепторов (монтелукаста) как метода альтернативной базисной терапии у детей с легким персистирующим и среднетяжелым течением заболевания с учетом выявленных фенотипов в зависимости от пола детей и реакции на дозированную физическую нагрузку.

Личный вклад соискателя. Автором лично осуществлялся подбор больных по мере поступления их в стационар, определялась стратегия обследования и лечения, выполнялось субъективное и объективное исследование пациентов, проводилось динамическое наблюдение в условиях стационара, катамнестическое наблюдение после выписки из отделения. Лично выполнены все функциональные исследования, представленные в диссертации: компьютерная спирометрия, функциональные пробы с физической нагрузкой (ФН) и тесты на обратимость обструкции бронхов, проводился забор крови для иммунологических исследований. Автором самостоятельно проведена статистическая и графическая обработка полученных данных, интерпретация полученных результатов, теоретическое обобщение результатов и написание работы. Результаты перечисленных фрагментов совместных исследований обсуждались с научным руководителем, что нашло отражение в соответствующих публикациях. По результатам исследований в работу пульмонологического отделения Минской областной детской клинической больницы внедрены следующие методы:

1. Изучение показателей ФВД у детей с БА методом компьютерной флоуметрии на многофункциональном автоматизированном спирометре «МАС-1».

2. Проба с ФН на велоэргометре с проведением динамического исследования ФВД у детей с БА методом компьютерной флоуметрии с использованием автоматизированного спирометра «МАС-1».

3. Проба на обратимость обструкции бронхов с назначением дозированных аэрозолей β_2 -агонистов и М-холиномиметиков и динамическим исследова-

нием ФВД у детей с БА методом компьютерной флоуметрии с использованием автоматизированного спирометра «МАС-1».

4. Определение спектра сенсibilизации методом углубленного аллергообследования с применением радиаалергосорбентного метода с выявлением специфических иммуноглобулинов E, определением уровня эозинофильного катионного протеина, концентрации общего иммуноглобулина E у детей с БА.

Апробация результатов диссертации. Результаты проведенного исследования доложены на Международной научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины 2000» (Минск, 18 февраля 2000 г.) по теме «Новый класс противовоспалительных препаратов при лечении БА у детей»; IV съезде научного общества иммунологов и аллергологов по теме «Динамика бронхиальной проходимости у детей, получающих монтелукаст»; X съезде терапевтов Беларуси (Минск, 24–25 мая 2001 г.) на тему «Толерантность к физической нагрузке и ее коррекция у детей с бронхиальной астмой»; научно-практической конференции педиатров г. Минска по аллергологии (Минск, 4 декабря 2001 г.) по теме «Применение монтелукаста у детей с бронхиальной астмой»; Республиканской научно-практической конференции по детской аллергологии и пульмонологии (Минск, 28 февраля 2002 г.) на тему «Использование монтелукаста в педиатрической практике»; XII Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2002 г.) на тему «Прием монтелукаста и маркеры аллергии у детей с бронхиальной астмой»; II Всероссийском конгрессе по детской аллергологии (Москва, 2003 г.) по теме «Применение монтелукаста в лечении бронхиальной астмы у детей»; на научно-практической конференции педиатров России «Фармакотерапия в педиатрии» (Москва, 18–19 сентября 2006 г.) по теме «Применение монтелукаста у детей с бронхиальной астмой: новый метод лечения»; на Республиканской научно-практической конференции «Иммунология в практике врача» (Минск, ноябрь 2007 г.) по теме «Информативные маркеры аллергии для диагностики бронхиальной астмы у детей», на Международном практическом семинаре (Минск, 13 февраля 2009 г.) на тему «Использование антагонистов лейкотриеновых рецепторов у детей с бронхиальной астмой».

Опубликованность результатов. По теме диссертации опубликовано 32 научные работы: 5 статей в рецензируемых научных журналах, включенных в перечень изданий, утвержденных приказом ВАК Республики Беларусь, общим объемом 2,28 авторского листа (91,248 печатных знаков); 4 статьи – в сборниках научных работ и 22 работы – в материалах научных конференций (общим объемом 2,14 авторского листа 85,695 печатных знаков), 1 учебно-методическое пособие. Без соавторства опубликовано 9 научных работ.

Структура и объем диссертации. Работа изложена на 137 страницах, содержит 38 рисунков, 21 таблицу, имеет приложение. Состоит из введения,

общей характеристики работы, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, 4 глав собственных результатов исследования, заключения, выводов и практических рекомендаций, библиографического списка. Список использованных источников включает 253 работы, из них 135 отечественных и стран СНГ и 118 иностранных авторов. Список публикаций соискателя содержит 32 публикации по теме работы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В соответствии с целью и задачами обследованы в динамике 101 пациент с аллергической формой БА в возрасте от 6 до 14 лет. В зависимости от получаемой базисной противовоспалительной терапии дети были разделены на 2 клинические группы: основная (1-я) – 84 больных с БА, получавших монтелукаст; 2-я группа – 17 детей, получавших кромогликат натрия. Пациенты обследовались согласно принятому протоколу и плану ведения больных в МОДКБ, который включал в себя обязательное иммунологическое и аллергологическое обследование. Исследования выполняли по согласованию с родителями и больными, с оформлением «согласительных разрешений». На момент обследования дети в течение трех месяцев и более не получали базисную противовоспалительную терапию и находились в стадии полной и неполной клинической ремиссии заболевания.

Наряду с клинико-anamnestическим обследованием у всех пациентов изучали ФВД методом компьютерной флоуметрии. Для диагностики неспецифической ГБ проводили пробу с ФН, которую задавали на велоэргометре KETTLER по общепринятой методике. До нагрузки и через 15 мин после ее окончания выполняли компьютерную спирометрию. Пробу считали положительной при ухудшении одного из интегральных показателей бронхиальной проходимости (ФЖЕЛ, ОФВ₁, ПОС_{ВЫД}) на 15% и более по сравнению с базовым уровнем. Проба с ФН и регистрацией ФВД проводилась всем детям в динамике: на момент поступления в клинику, через две недели, через 1 месяц и у части больных через 2 месяца от начала получения базисной противовоспалительной терапии.

Фармакологические пробы для определения обратимости обструкции бронхов выполняли у больных в возрасте 8–14 лет с использованием беродуала, ингалируемого с помощью небулайзера. ФВД исследовали до, а также через 15, 30, 45 и 60 мин после ингаляции. Рассчитывали показатель улучшения бронхиальной проходимости. Пробу считали положительной при улучшении одного из показателей бронхиальной проходимости (ФЖЕЛ, ОФВ₁, ПОС_{ВЫД}, МОС₂₅₋₇₅) на 12% и более.

Спектр сенсibilизации определяли методом кожного тестирования, используя бытовые, эпидермальные, пыльцевые аллергены. Для углубленного аллергообследования применяли радиоаллергосорбентный метод (RAST) с определением специфических иммуноглобулинов E (далее – cIgE) и сенсibilизации к бытовым аллергенам, аллергенам клещей (*D. Pteronyssinus*, *D. farinae*, *D. Microceras*), рыжего таракана (*Cockroach*), эпидермальным (шерсти кошки – *Cat dander*), пищевым (молоку, куриному белку, рыбе, глютену). Определяли уровень эозинофильного катионного протеина (далее – ЭКП), концентрацию общего IgE. Результаты исследований вносили в истории болезни пациентов и в индивидуальные анкеты, а также в компьютерную базу данных.

У пациентов с БА изучали влияние средств базисной терапии – монтелукаста и кромогликата натрия. Анализ эффективности перечисленных препаратов проводили путем сравнения, сопоставления их эффектов. В группе больных, получавших антагонисты лейкотриеновых рецепторов, проведено катамнестическое наблюдение, выполнено исследование по изучению эффективности терапии монтелукастом через 1 год и 6 лет после лечения.

Статистическая обработка результатов исследований проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.0. В зависимости от соответствия/несоответствия вида распределения анализируемых признаков закону нормального распределения в расчетах использованы параметрические и непараметрические методы. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез принят $p < 0,05$.

Результаты собственных исследований

Клинические особенности бронхиальной астмы анализировали у 101 пациента (все пациенты страдали аллергической формой заболевания) в возрасте 6–14 лет, среди которых 16 больных были с легким персистирующим (15,8%), 85 со среднетяжелым течением заболевания (84,2%), $p_{1,2} = 0,001$. Среди обследованных детей было 79 мальчиков (78,2%) и 22 девочки (21,8%). Средний возраст обследованных детей составил 11,0 (9,0/13,0) лет. Кромогликат натрия и антагонисты лейкотриеновых рецепторов назначались детям с легким персистирующим и среднетяжелым течением заболевания. В группе детей, получавших монтелукаст, было 11 детей с астмой легкого персистирующего течения (13,1%) и 73 ребенка со среднетяжелой астмой (86,9%). Среди детей, леченых кромогликатом натрия было 5 детей с легким персистирующим течением БА (29,4%) и 12 детей с астмой средней степени тяжести (70,6%), различия между группами не достоверны (χ^2 по Пирсону – $p = 0,092$, критерий Фишера – $p = 0,138$). В первой группе наблюдалось 64 мальчика ($76,2 \pm 4,6\%$) и 20 девочек ($23,8 \pm 4,6\%$). Во второй группе соответственно – 15 мальчиков ($88,2 \pm 8\%$)

и 2 девочки (11,8%), различия между группами не достоверны (χ^2 Пирсона – $p=0,272$, критерий Фишера – $p=0,360$).

Первые клинические проявления БА отмечались в возрасте 6 (4,0/7,0) лет, но почти у половины пациентов дебют БА был зарегистрирован до пятилетнего возраста ($n=47$, $46,5\pm 4,96\%$). Тяжесть заболевания была связана с его длительностью и со сроками манифестации. Число больных со среднетяжелым течением астмы в случае манифестации заболевания в возрасте до 5 лет ($n=44$) преобладало (χ^2 Пирсона – $p=0,015$, критерий Фишера – $p=0,026$) в сравнении с количеством детей с астмой средней степени тяжести, у которых заболевание формировалось в возрасте после 5 лет ($n=41$).

Диагноз БА был выставлен в среднем через 2,8 (0,9) года после первого эпизода бронхиальной обструкции, при этом первоначально среднетяжелое течение заболевания было диагностировано лишь у 24,7% пациентов, у остальных детей предшествовал диагноз легкого персистирующего течения БА. Это свидетельствует о том, что болеющие дети в возрасте до 5 лет требуют особого внимания, направленного на предупреждение такого состояния, как БА, поскольку недооценка тяжести состояния ребенка, гиподиагностика заболевания способствуют дальнейшей его прогрессивности. На наш взгляд, обнаруженная высокая частота среднетяжелого течения БА у детей, объясняется несвоевременным началом адекватной противовоспалительной терапии с недостаточным использованием современных лекарственных средств.

Наследственная отягощенность по атопии выявлена у 66 обследованных детей ($65,3\pm 4,7\%$, $p<0,001$), причем у большинства пациентов ($n=46$, $69,7\pm 5,7\%$) – уже в первом поколении. У родственников обследованных детей в структуре аллергических заболеваний выявлено отчетливое преобладание респираторных аллергозов (БА, поллиноза).

Сенсибилизация по результатам скарификационных проб выявлена у 74 ($74,7\pm 4,4\%$, $p=0,001$) пациентов. Чаще всего имела место сенсибилизация к бытовым аллергенам (библиотечной и домашней пыли), выявленная у 43 пациентов (58,1%). Это подтверждалось данными анамнеза, поскольку 75% больных указывали на ухудшение состояния в домашних условиях преимущественно по утрам. Среди детей с положительным результатом скарификационных проб сенсибилизация к клещу домашней пыли была зарегистрирована у 19 мальчиков из 58 и 12 девочек из 16 обследованных (χ^2 Пирсона – $p=0,002$). Таким образом, распространенность клещевой сенсибилизации у девочек в нашем исследовании была больше в сравнении с мальчиками.

У 63,4% обследованных детей была зарегистрирована неспецифическая гиперреактивность бронхов на фоне ФН, при этом число детей с ГБ первой и второй группы до лечения не отличалось между собой (χ^2 Пирсона – $p=0,899$). Через 2 недели от начала терапии монтелукастом наметилась тенденция к со-

кращению числа детей с ГБ ($p=0,074$, критерий Мак Немара В/С), через 1 месяц лечения произошло достоверное снижение числа детей с ГБ ($p=0,001$, критерий Мак Немара В/С). На протяжении второго месяца число детей с ГБ статистически значимо не изменилось.

Перед лечением в основной группе число девочек с ГБ ($n=17$, 85,0%) было выше (χ^2 Пирсона – $p=0,02$, критерий Фишера – $p=0,032$) в сравнении с мальчиками ($n=36$, 56,25%). Через две недели и 1 месяц от начала лечения соотношение мальчиков и девочек с ГБ статистически не отличалось (χ^2 Пирсона – $p=0,657$) (рисунок).

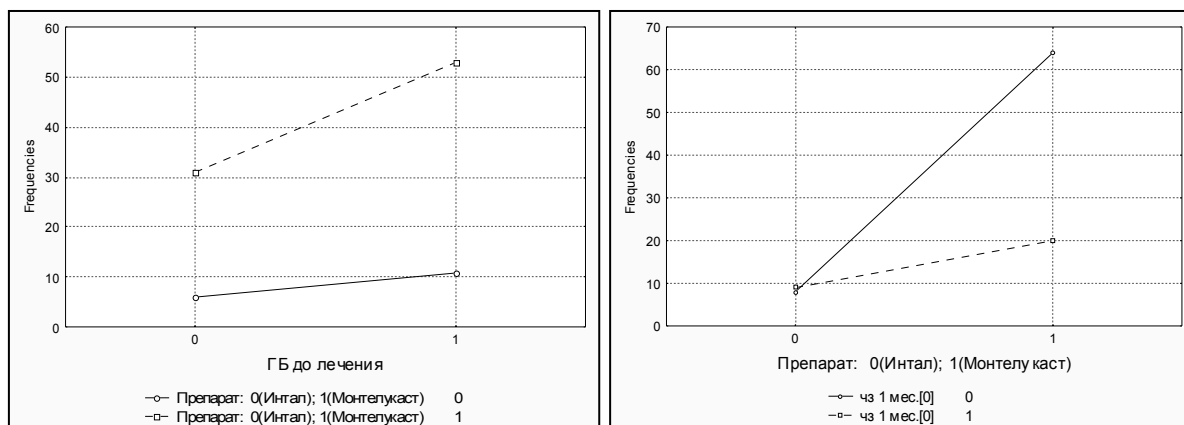


Рисунок – Гиперреактивность бронхов у детей двух групп до лечения и через 1 месяц

Статистически достоверного уменьшения числа детей с ГБ через 1 месяц от начала лечения кромогликатом натрия не произошло, хотя наметилась тенденция к уменьшению их количества ($p=0,683$, критерий Мак Немара В/С).

При сравнении числа детей первой и второй группы с ГБ через 1 месяц от начала лечения оказалось, что детей с ГБ в основной группе ($n=20$, 23,8±4,6%) стало достоверно меньше в сравнении с детьми с ГБ второй группы ($n=9$, 52,91±12,1%) (χ^2 Пирсона – $p=0,033$, критерий Фишера – $p=0,036$).

Таким образом, сравнительная оценка избыточной ГБ у пациентов, получавших ингибиторы лейкотриеновых рецепторов и кромоны, свидетельствует о важности противовоспалительной терапии в регрессии ГБ и увеличении толерантности к ФН у детей с БА. На наш взгляд, полученные результаты являются косвенным доказательством большей значимости в формировании снижения толерантности к ФН больных детей БА таких индукторов аллергического воспаления, как лейкотриены, наряду с другими медиаторами аллергии, что расширяет имеющиеся представления о патогенетической сущности БА у детей.

Распространенность ГБ до лечения была выше среди детей со среднетяжелым течением астмы в сравнении с пациентами с легким персистирующим течением БА (χ^2 Пирсона – $p=0,009$, критерий Фишера – $p=0,009$), чем тяжелее

протекало заболевание, тем выше был уровень ГБ. Однако, через месяц от начала лечения, разница по частоте встречаемости ГБ между группами детей с различной степенью тяжести статистически не была достоверной (χ^2 Пирсона – $p=0,207$, критерий Фишера – $p=0,14$).

Наше предположение о существовании определенного фенотипа пациентов с астмой, который отличается «избирательной» ГБ, возникающей только в ответ на проведение ФН, было подтверждено тем, что у 15 обследованных пациентов основной группы (17,8%) был обнаружен выраженный бронхоспазм, возникавший исключительно на фоне дозированной ФН при нормальных исходных значениях параметров ФВД и отсутствии в течение длительного времени клинических проявлений БА. Перед лечением среди этой группы пациентов ГБ была обнаружена в 100% случаев, такая распространенность ГБ преобладала в сравнении с остальными пациентами (χ^2 Пирсона – $p=0,002$, критерий Фишера – $p=0,001$). Через 2 недели от начала лечения монтелукастом ГБ по-прежнему превалировала среди детей с фенотипом избирательно возникающей ГБ на ФН в сравнении с детьми не имеющими его (χ^2 Пирсона – $p=0,017$, критерий Фишера – $p=0,01$). Применение антагонистов лейкотриеновых рецепторов у пациентов с избирательно возникающей ГБ на ФН через 1 месяц привело к статистически значимому снижению числа детей с ГБ (χ^2 Пирсона – $p=0,051$, критерий Фишера – $p=0,04$). Субъективное улучшение отмечалось при анализе дневников, заполняемых детьми или их родителями в виде улучшения оценки дневных симптомов астмы, уменьшения частоты ночных пробуждений.

Супрессия внешнего дыхания вследствие сужения просвета бронхов не только среднего и мелкого, но и крупного калибра, была тесно связана с дисрегуляторными симпатикотропными и холинергическими реакциями. Динамика дисвегетативных реакций бронхов подтверждалась результатами проведения дисперсионного анализа. Бронхиальная обструкция при проведении фармакологической пробы с беродуалом у 20 человек основной группы была обратима у 80% пациентов с астмой. При этом по данным дисперсионного анализа через 15 мин после ингаляции беродуала нами регистрировалось ускорение потока – объема преимущественно по мелким бронхам ($p=0,007$, $p=0,008$ – Tukey), которое происходило наряду с тенденцией к улучшению $МОС_{50}$ и сопровождалось снижением ГБ при велоэргометрии. В данном случае, рост показателей ФВД мы связали с действием ипратропиума бромида. Тенденция к увеличению объемной скорости через 45 мин после проведения ингаляции по крупным бронхам – возрос $МОС_{25}$ с 73 (15)% до 84 (9)%, ($p=0,128$) сопровождалась достоверным увеличением $ПОС_{выд}$ ($p=0,009$, $p=0,03$ – Wilcoxon), ростом $ОФВ_1$ ($p=0,001$, $p=0,004$ – Tukey), и, по нашему мнению, была связана с влиянием симпатомиметика на β_2 -рецепторы бронхов. Однако, подобные изменения на фоне ингаляций беродуала не были стабильными и долговременными. Это сви-

детельствует о том, что наблюдаемые дисвегетативные сдвиги между адренергическими и холинергическими реакциями не являются главными, а происходят на фоне других изменений в бронхиальном дереве у детей с БА, вызванных хроническим аллергическим воспалением.

При проведении велоэргометрической пробы наиболее значимое сужение бронхов мелкого и среднего калибра обнаружено у больных с ГБ, возникающей не только на ФН, но и на другие неспецифические триггеры. С целью оценки эффективности проводимого лечения монтелукастом и кромогликатом натрия в 1-й и 2-й группе детей, мы провели параметрический и непараметрический дисперсионный анализ повторяющихся измерений ФВД связанных подгрупп.

В основной группе уже через 2 недели от начала лечения монтелукастом произошло увеличение ($p=0,001$) уровня $ОФВ_1$ как исходного ($p=0,001$, Wilcoxon), так и после ФН ($p=0,001$, Wilcoxon) и составило соответственно: до лечения исходное – 74 (61/83)%, после ФН – 65 (57/76)%; и через 2 недели исходное – 78 (68/85) %, после ФН – 72 (64/80) %. Через 1 месяц от начала лечения уровень $ОФВ_1$ продолжал увеличиваться до и после ФН (соответственно: $p=0,001$, Wilcoxon). В течение второго месяца уровень $ОФВ_1$ оставался стабильным.

При лечении монтелукастом возросли значения ФЖЕЛ ($p=0,001$) как через 2 недели от начала лечения (до ФН: $p=0,002$, Wilcoxon и после нагрузки: $p=0,001$, Wilcoxon), так и через 1 месяц (до и после проведения ФН: соответственно - $p=0,001$, Wilcoxon). Через 2 месяца уровень ФЖЕЛ оставался стабильным как до ($p=0,537$, Wilcoxon), так и после ФН ($p=0,124$, Wilcoxon). Зарегистрировано увеличение скорости воздушного потока через 2 недели и 1 месяц от начала лечения на уровне крупных (до ФН: $p=0,001$; $p=0,001$, Wilcoxon, после нагрузки: $p=0,001$; $p=0,001$, Wilcoxon) средних ($МОС_{50}$ ($p=0,001$) до и после нагрузки соответственно: $p=0,001$, Wilcoxon; $p=0,001$, Wilcoxon) и дистальных бронхов ($МОС_{75}$ ($p=0,001$) исходное и после ФН, соответственно: $p=0,001$, Wilcoxon). К двум месяцам от начала лечения рост показателей ФВД стабилизировался. Статистически значимое улучшение величин параметров ФВД уже через 2 недели от начала приема монтелукаста, было подтверждено субъективным улучшением общего состояния пациентов, уменьшением использования β_2 -агонистов по требованию, снижением ГБ. Обращала на себя внимание необременительность и простота терапии монтелукастом (пероральный прием 1 раз в сутки) и связанный с ней уровень комплаенса.

При анализе результативности полученной базисной терапии у детей с астмой второй группы через 1 месяц от начала лечения произошло улучшение величин $ОФВ_1$ после нагрузки ($p=0,044$; $p=0,03$ – Tukey) и ФЖЕЛ до ФН ($p=0,027$; $p=0,022$ – Tukey), но не было получено статистически значимого

улучшения бронхиальной проходимости на уровне крупных, средних и мелких бронхов как через 2 недели, так и через 1 месяц от начала лечения.

При сопоставлении параметров ФВД детей двух групп путем проведения многофакторного дисперсионного анализа с повторными измерениями несвязанных подгрупп, оказалось, что до начала лечения различия между величинами ФВД детей двух групп отсутствовали. Однако, через 1 месяц от начала лечения произошло статистически значимое увеличение показателей ФВД в 1-й группе детей, в отличие от значений ФВД пациентов 2-й группы (ОФВ1: до ФН – $p=0,018$, после ФН – $p=0,008$; ФЖЕЛ после ФН – $p=0,012$; МОС₂₅ до ФН – $p=0,001$, после ФН – $p=0,033$; МОС₅₀ до ФН – $p=0,041$, после ФН – $p=0,007$). Таким образом, противовоспалительная терапия монтелукастом позволяла контролировать течение БА и существенно снизить ГБ, а также повысить толерантность к ФН, что является современными объективными критериями контроля астмы в соответствии с рекомендациями GINA-2006.

При сравнении параметров ФВД мальчиков и девочек двух групп в целом до лечения, а также мальчиков и девочек 1-й группы через 1 месяц от начала лечения нами констатировано, что после проведения ФН объемно-скоростные показатели на уровне дистальных бронхов у мальчиков были выше, чем у девочек (по Ману Уитни: $p=0,02$ – до лечения, $p=0,041$ – через 1 месяц). На наш взгляд, это указывает на большую степень выраженности воспалительных изменений стенок мелких бронхов у девочек, сопровождающуюся ГБ и снижением толерантности к ФН и является особенностью фенотипа девочек с БА.

Результаты длительного динамического катамнестического наблюдения через 6 лет за больными, получавшими монтелукаст, подтвердили высокую эффективность, безопасность препарата, уменьшение симптомов астмы. Было доказано преобладание числа детей с устойчивой клинико-лабораторной ремиссией заболевания ($p=0,001$, Sign Test; $p=0,001$, Wilcoxon) через 6 лет катамнестического наблюдения.

Методом углубленного иммунологического обследования с использованием метода RAST доказано преобладание сенсибилизации к микроклеткам домашней пыли у 25 пациентов (89,3%) из числа обследованных детей основной группы, и лишь у троих (10,7%) лиц уровень антител был нормальным. При этом очень высокий уровень сIgE к клещам (более 100 kua/1) регистрировался у 15 пациентов (53,5%), у 5 (18%) детей уровень сIgE не превышал 17,5 kua/1. В основной группе до лечения содержание сIgE к клещу *D. Pteronyssimus* составило 96,6 (13,15/100) kua/1, к клещу *D. Farinae* – 100 (8,78/100) kua/1, к *D. Microceras* – 100 (12,92/100,0) kua/1. Через две недели от начала лечения статистически значимое снижение сIgE произошло к клещам *D. Microceras* ($p=0,005$, Wilcoxon). В 1-й группе детей произошло достоверное снижение концентрации сIgE к шерсти кота (перед началом лечения – 3,04 (0,35/71,45) kua/1,

через 2 недели – 2,45 (0,35/50,5) kua/1 ($p=0,019$, Wilcoxon). Содержание cIgE к аллергенам таракана перед лечением составило 0,35 (0,35/0,91) kua/1, через 2 недели – 0,35 (0,35/0,73) kua/1 ($p=0,593$, Wilcoxon).

Полученные нами данные свидетельствовали, что у всех без исключения пациентов уровень общего IgE был существенно повышен (более 100 kua/1). Это подтверждает тот факт, что данный тест является биологическим маркером аллергического воспаления, тем более, что параметры общего IgE перед началом лечения достигали весьма высокого уровня – 933(398/1281) kua/1, тогда как уже через 2 недели его концентрация понизилась по сравнению с первоначальным значением и составила 640 (267/1048) kua/1 ($p=0,009$, Wilcoxon) среди детей основной группы.

Относительно ЭКП – классического маркера атопии – нами получены следующие результаты. До лечения только у 5 (17,86%) детей 1-й группы уровень ЭКП был до 11,3 $\mu\text{g}/1$. У 13 детей (46,4%) уровень ЭКП оказался существенно повышенным: от 17,5 $\mu\text{g}/1$ – до 50 $\mu\text{g}/1$. У 7 человек (25%) – более 50 $\mu\text{g}/1$. Величина ЭКП в основной группе детей составила 30 (13,5/48,5) $\mu\text{g}/1$ – до лечения и 17,45 (7,73/29,2) $\mu\text{g}/1$ – через 2 недели, таким образом, концентрация ЭКП достоверно уменьшилась ($p=0,001$, Wilcoxon) в 1,7 раза на фоне терапии монтелукастом. Менее значимое снижение ЭКП произошло среди пациентов, получавших кромогликат натрия (до лечения – 29,47 (12,69/72,3) через 2 недели – 28,42 (11,4/53,4), $p=0,351$, Wilcoxon), наряду с тенденцией к уменьшению антител к шерсти кота (до лечения – 3,78 (0,35/30,7) через 2 недели – 2,89 (0,35/47,9), $p=0,779$, Wilcoxon) и к микроклещам *D. Microceras* (до лечения – 100,0 (16,49/100,0) через 2 недели – 90,2 (9,42/100,0), $p=0,345$, Wilcoxon).

Сенсибилизация к продуктам питания и аллергенам таракана не являлась ведущей и была менее выраженной по сравнению с сенсибилизацией к микроклещам и шерсти кота. Относительно низкое содержание cIgE к продуктам питания (к белку коровьего молока – 0,35 (0,35/0,35) kua/1, к белку куриного яйца – 0,35 (0,35/0,38) kua/1, к рыбе – 0,35(0,35/2,64) kua/1 и глютену – 0,35 (0,35/0,35) kua/1) по сравнению с соответствующим уровнем cIgE к клещам, шерсти кота мы объясняем феноменом «аллергического марша» – последовательной трансформации процесса и сменой одного «шокового» органа (желудочно-кишечный тракт) на другой – преобладанием респираторной аллергии по мере роста детей.

Поскольку распределение изучаемых величин cIgE отличалось от нормального, мы провели корреляционный анализ по Спирмену, в результате которого оказалось, что в 1-й группе детей, до лечения между коэффициентом ухудшения ОФВ_1 и содержанием ЭКП была получена прямая корреляционная связь ($r=0,388$, $p=0,041$), исчезающая через две недели от назначения базисной противовоспалительной терапии. Корреляционная связь существовала между

значением коэффициента ухудшения ПОС_{выд} и уровнем cIgE к глютену до лечения ($r=0,448$, $p=0,036$); уровнем cIgE к аллергенам таракана через две недели от начала лечения ($r=-0,408$, $p=0,04$).

Во 2-ой группе детей до лечения обнаружена прямая корреляционная связь между коэффициентом ухудшения ПОС_{выд} и содержанием cIgE к аллергенам микроклетей домашней пыли (*D. Pteronys*: $r=0,620$, $p=0,007$; *D. Farinae*: $r=0,659$, $p=0,003$), указывающей на существование тесной взаимосвязи между увеличением содержания cIgE к клещам и ГБ. Перед началом лечения прямая корреляционная связь существовала между коэффициентом ухудшения ПОС_{выд} и уровнем ЭКП и ($r=0,523$, $p=0,031$), а также обратная корреляционная связь с уровнем эозинофилии крови ($r=-0,503$, $p=0,039$).

При проведении корреляционного анализа в основной группе была получена корреляционная связь между значениями ОФВ₁ и концентрацией cIgE к клещам до лечения (*D. Pteronys*: после ФН – $r=0,399$, $p=0,035$; *D. Farinae*: до ФН – $r=0,402$, $p=0,03$; после ФН – $r=0,430$, $p=0,022$; *D. Micros*: до ФН – $r=0,445$, $p=0,017$) и через 2 недели от начала лечения (*D. Pteronys*: до ФН – $r=0,376$, $p=0,042$; *D. Farinae*: до ФН – $r=0,478$, $p=0,009$; после ФН – $r=0,401$, $p=0,034$). Положительная корреляционная связь до лечения была выявлена между концентрацией ЭКП и величинами параметров ФВД после ФН: ОФВ₁ ($r=0,468$, $p=0,01$); МОС₂₅ ($r=0,501$, $p=0,006$); МОС₅₀ ($r=0,545$, $p=0,007$); МОС₇₅ ($r=0,558$, $p=0,002$), в этом случае исчезновение корреляционной связи через 2 недели от начала лечения связано, по нашему мнению, с противовоспалительным эффектом базисной терапии, проявляющимся как увеличением значений параметров ФВД, так и уменьшением ГБ.

В группе сравнения до лечения существовала достоверная обратная корреляционная связь до ФН между концентрацией cIgE к клещам *D. Farinae* и значением МОС₇₅ ($r=-0,501$, $p=0,04$), *D. microceras* и МОС₂₅ ($r=-0,518$, $p=0,03$).

Положительная корреляционная связь в 1-й группе детей была обнаружена нами до лечения между содержанием cIgE к аллергенам таракана и значением МОС₂₅ после ФН ($r=0,558$, $p=0,04$), через 2 недели – значением ПОС_{выд} до проведения ФН ($r=0,465$, $p=0,022$), МОС₅₀ ($r=0,447$, $p=0,028$) и после ФН с МОС₅₀ ($r=0,562$, $p=0,004$) и МОС₇₅ ($r=0,542$, $p=0,006$). Положительная корреляционная связь была обнаружена между содержанием cIgE к шерсти кота ($r=0,540$, $p=0,037$ по Спирмену; $r=0,627$, $p=0,014$ – корреляция Gamma) и уровнем эозинофилии крови через 2 недели от начала лечения монтелукастом.

В основной группе была обнаружена обратная связь, с вычислением коэффициента корреляции Gamma, между содержанием cIgE к белку коровьего молока и значением ФЖЕЛ ($r=-0,684$, $p=0,017$). Таким образом, увеличение содержания иммуноглобулинов Е к белку коровьего молока корреляционно связано с достоверным уменьшением значения ФЖЕЛ. Уровень cIgE к глютену

был связан со значением ПОС_{ВЫД} после ФН ($r=0,578$, $p=0,015$). В то же время уровень сIgE к рыбе оказался корреляционно связан со значениями ОФВ₁ (после ФН: $r=0,626$, $p=0,005$), ПОС_{ВЫД} (до ФН: $r=0,467$, $p=0,035$, после ФН: $r=0,472$, $p=0,03$), МОС₂₅ (после ФН: $r=0,500$, $p=0,026$), МОС₅₀ (после ФН: $r=0,537$, $p=0,017$), МОС₇₅ (после ФН: $r=0,596$, $p=0,007$), тем самым оказывая влияние на повышение ГБ и снижение толерантности к ФН.

Таким образом, проведенный в данном исследовании комплексный сравнительный анализ позволил нам объективно оценить значимость этиологических факторов аллергии у детей, проанализировать причины и особенности развития ГБ у больных с БА, реакцию бронхиального дерева на ФН у пациентов с БА, продемонстрировать тесную связь маркеров атопии с параметрами ФВД и проиллюстрировать пути оптимизации индивидуально проводимой дифференцированной базисной противовоспалительной терапии БА у детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Клинические особенности БА у обследованных детей характеризуются гетерогенностью заболевания: преобладанием среди больных лиц мужского пола (78,2%, $p=0,001$); высоким показателем наследственной отягощенности по атопии (67,3%, $p=0,001$) у большинства больных уже в первом поколении (69,1%); зависимостью тяжести течения астмы от времени манифестации заболевания ($p=0,015$); поздней диагностикой заболевания и недооценкой степени тяжести астмы. Результаты скарификационного аллергологического тестирования были положительны у 74,7% больных ($p=0,001$), обнаружено доминирование сенсibilизации к бытовым аллергенам (58,1%), аллергенам домашних клещей (41,9%) с преобладанием клещевой сенсibilизации у девочек в сравнении с мальчиками ($p=0,002$) [4, 9, 10, 11, 14, 17, 19, 27, 32].

2. Неспецифическая гиперреактивность бронхов к физической нагрузке выявлена у 63,4% ($p=0,001$) детей с БА с преобладанием гиперреактивности у девочек в сравнении с мальчиками ($p=0,032$), а также среди детей с астмой среднетяжелого течения ($p=0,009$). Фенотип астмы, при котором физическая нагрузка является определяющим фактором в возникновении приступов, установлен у 17,8% детей основной группы, отличающихся доминированием гиперреактивности бронхов в сравнении с остальными пациентами ($p=0,002$) до лечения. Снижение бронхиальной гиперреактивности более чем в два раза ($p=0,001$) выявлено у детей с астмой, получавших в течение 1 месяца монтелукаст, лечение которым было эффективнее в сравнении с терапией кромогликатом натрия ($p=0,033$). Эффективность пробы с беродуалом на обратимость бронхиальной обструкции сопровождалась ускорением потока – объема через

15 мин преимущественно по мелким бронхам ($p=0,007$), увеличением $ПОС_{\text{выд}}$ ($p=0,009$), $ОФВ_1$ ($p=0,001$) и тенденцией к увеличению объемной скорости через 45 мин после проведения ингаляции по крупным бронхам [1, 4, 5, 8, 9, 13, 18, 21, 22, 23, 25, 26, 28, 29].

3. Терапия монтелукастом позволила контролировать течение заболевания у детей с БА, что подтверждалось увеличением значений $ОФВ_1$ ($p=0,001$), ФЖЕЛ ($p=0,001$), $МОС_{50}$ ($p=0,001$), $МОС_{75}$ ($p=0,001$) до и после нагрузки, уменьшением дневных и ночных симптомов астмы, проявлений аллергического ринита, конъюнктивита, сокращением использования β_2 -агонистов по требованию уже через 2 недели от начала лечения. Влияние полового диморфизма на состояние бронхиальной гиперреактивности подтверждено превышением значения $МОС_{75}$ ($p=0,041$) у мальчиков в сравнении с девочками на фоне физнагрузки. Применение кромогликата натрия было менее результативно – через 1 месяц от начала лечения значения параметров ФВД достоверно отличались у пациентов основной и контрольной групп: $ОФВ_1$ до ($p=0,006$) и после нагрузки ($p=0,002$); $МОС_{25}$ до ($p=0,001$) и после нагрузки ($p=0,033$); $МОС_{50}$ до ($p=0,038$) и после нагрузки ($p=0,013$). Высокая эффективность терапии монтелукастом подтверждена результатами длительного катамнестического наблюдения за больными, преобладанием числа детей с устойчивой клинико-лабораторной ремиссией заболевания ($p=0,001$) [1, 2, 4, 5, 7, 8, 9, 12, 15, 16, 19, 26, 29, 31].

4. Радиаллергосорбентным методом у детей с БА обнаружена преобладающая сенсibilизация к аллергенам микроклещей домашней пыли (71,4%, $p<0,01$) и шерсти кота (62,5%) на фоне повышенного у 100% обследованных больных уровня общего иммуноглобулина Е (более 100 КуА/л). При лечении монтелукастом произошло снижение уровня антител к микроклещам D. Microsegas ($p=0,005$) и шерсти кота ($p=0,019$), уровня эозинофильного катионного белка ($p=0,001$), общего иммуноглобулина Е ($p=0,009$). Корреляционный анализ свидетельствовал о наличии связи между значениями показателей ФВД и содержанием специфических иммуноглобулинов к микроклещам домашней пыли ($p=0,007$, $p=0,003$), аллергенам таракана ($p=0,04$), к белку коровьего молока ($p=0,017$), рыбе ($p=0,03$, $p=0,001$), глютену ($p=0,015$), а также связи уровня эозинофилии общего анализа крови с содержанием антител к шерсти кота ($p=0,014$). При иммунологическом обследовании больных установлено, что высоко информативным патогенетическим маркером аллергического воспаления является эозинофильный катионный белок, содержание которого коррелировало с показателями функции внешнего дыхания в динамике ($ОФВ_1$ ($p=0,01$), $МОС_{25}$ ($p=0,006$), $МОС_{50}$ ($p=0,007$), $МОС_{75}$ ($p=0,002$)) четко отражая эффективность проводимой базисной терапии [1, 2, 4, 5, 9, 18, 20, 21, 23, 24, 30, 32].

5. Результаты проведенной работы наглядно продемонстрировали тот факт, что используемые схемы базисной терапии БА у детей в Республике Беларусь должны быть модифицированы за счет включения ингибиторов лейкотриеновых рецепторов как более эффективных противовоспалительных средств, значительно уменьшающих гиперреактивность бронхов (с 65% до 23% за 2 месяца лечения, $p=0,001$) у детей с легким и среднетяжелым течением заболевания, сопровождающимся избыточной бронхореактивностью на физическую нагрузку [3, 5, 6, 27].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Применение ингибиторов лейкотриеновых рецепторов у детей с астмой легкого персистирующего и среднетяжелого течения обосновано в случаях: неправильного выполнения пациентами техники ингаляций, наличия осложнений (кандидоз); учета фармакогенетических особенностей лекарственного метаболизма и фармакологического эффекта (к препарату более отзывчивы девочки); в ситуациях, когда получаемая доза ингаляционных глюкокортикоидов не соответствует необходимой дозе для эффективного фармакологического контроля астмы; усиления бронхиальной реактивности при проведении ингаляционной терапии; негативной реакции больных и их родителей на назначение ингаляционных глюкокортикоидов (стероидофобия), что чрезвычайно затрудняет использование их для базисной терапии, как основных средств, контролирующих течение астмы; наличия фенотипа астмы, при котором физическая нагрузка является определяющим фактором в возникновении приступов [5].

2. Продолжительность терапии монтелукастом у детей со сниженной толерантностью к физической нагрузке при легком и среднетяжелом течении астмы должна составлять не менее 2 мес. Особое внимание на этапах комплексной реабилитации должно быть направлено на девочек с бронхиальной астмой, учитывая их изначально более высокую бронхиальную гиперреактивность, с целью индивидуальной коррекции физической нагрузки.

3. Определение большого катионного белка эозинофилов должно быть шире внедрено в клиническую практику, так как величина данного биомаркера аллергического воспаления в сыворотке крови отличается высокой корреляцией при сопоставлении с показателями функции внешнего дыхания до и после проведения велоэргометрической пробы и клиническими результатами лечения с помощью современных противовоспалительных препаратов.

4. Наиболее эффективным препаратом для оценки обратимости бронхиальной обструкции и купирования бронхоспазма у детей с астмой является использование беродуала, применяемого с помощью небулайзера. Для оценки обратимости бронхоспазма необходимо производить учет результатов минимум через 45 мин после проведения ингаляции.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Статьи в рецензируемых журналах

1. Скепьян, Е.Н. Использование антагонистов лейкотриеновых рецепторов в базисной терапии бронхиальной астмы у детей / Е.Н. Скепьян // Мед. панаорама. – 2002. – № 3. – С. 28–30.
2. Скепьян, Е.Н. Применение монтелукаста в лечении бронхиальной астмы у детей / Е.Н. Скепьян // Здоровоохранение. – 2002. – № 9. – С. 38–41.
3. Василевский, И.В. Роль метаболитов арахидонової кислоты в патогенезе бронхиальной астмы / И.В. Василевский, Е.Н. Скепьян // Здоровоохранение. – 2003. – № 5. – С. 31–35.
4. Скепьян, Е.Н. Гиперреактивность бронхов у детей с астмой и ее коррекция противовоспалительными средствами нового поколения / Е.Н. Скепьян // Иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2005. – № 1. – С. 110–116.
5. Василевский, И.В. Опыт применения монтелукаста в лечении бронхиальной астмы у детей / И.В. Василевский, Е.Н. Скепьян // Педиатр. фармакология. – 2007. – Т. 4, № 2. – С. 15–21.

Статьи в сборниках

6. Скепьян, Е.Н. Метаболиты арахидонової кислоты и их участие в развитии аллергических заболеваний / Е.Н. Скепьян, И.В. Василевский // Актуальные проблемы теории, практики медицины, подготовки научных и профессиональных кадров: сб. науч. тр. в 2-х томах. – Минск, 2002. – Т. 2. – С. 355–359.
7. Скепьян, Е.Н. Об использовании антагонистов лейкотриеновых рецепторов в базисной терапии бронхиальной астмы у детей / Е.Н. Скепьян // Актуальные проблемы теории, практики медицины, подготовки научных и профессиональных кадров: сб. науч. тр. в 2-х томах. – Минск, 2002. – Т. 1. – С. 107–108.
8. Василевский, И.В. Эффективность антилейкотриеновых препаратов в базисной терапии детей с бронхиальной астмой / И.В. Василевский, Е.Н. Скепьян // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения: сб. науч. тр. / под ред. Ю.Л. Мизерницкого, А.Д. Царегородцева. – М., 2004. – Вып. 4. – С. 186–191.
9. Василевский, И.В. Эффективность антагонистов лейкотриеновых рецепторов в базисной терапии бронхиальной астмы у детей / И.В. Василевский, Е.Н. Скепьян // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения: сб. науч. тр. / под ред. Ю.Л. Мизерницкого, А.Д. Царегородцева. – М., 2006. – Вып. 6. – С. 123–126.

Материалы съездов, конференций, конгрессов

10. Василевский, И.В. К оценке иммунологического гомеостаза у детей с бронхиальной астмой / И.В. Василевский, Е.Н. Скепьян, С.М. Кудянова // Здоровье детей Беларуси: сб. материалов 7 съезда педиатров РБ. – Минск, 1999. – С. 35.

11. Василевский, И.В. Современные тенденции в заболеваемости бронхиальной астмой детей Беларуси / И.В. Василевский, Л.Н. Ломать, Е.Н. Скепьян // 9-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: материалы / под ред. А.Г. Чучалина. – М., 1999. – С. 408.

12. Василевский, И.В. Роль антагонистов лейкотриеновых рецепторов в лечении бронхиальной астмы у детей / И.В. Василевский, Е.Н. Скепьян // Актуальные вопросы иммунологии и аллергологии: сб. материалов 4 съезда Белорус. науч. о-ва иммунологов и аллергологов, Гомель, 15–16 июня 2000 г. – Мозырь, 2000. – С. 76–77.

13. Скепьян, Е.Н. Динамика бронхиальной проходимости у детей с бронхиальной астмой, леченых монтелукастом / Е.Н. Скепьян, И.В. Василевский // Актуальные вопросы иммунологии и аллергологии: сб. материалов 4 съезда Белорус. науч. о-ва иммунологов и аллергологов, Гомель, 15–16 июня 2000 г. – Мозырь, 2000. – С. 315–316.

14. Василевский, И.В. Мониторинговые исследования распространенности аллергической патологии у детей Беларуси в условиях радиоэкологического неблагополучия / И.В. Василевский, Л.Н. Ломать, Е.Н. Скепьян // Информационный бюллетень постоянно действующего семинара «Влияние малых доз радиации в постчернобыльский период». – Минск, 2001. – С. 17.

15. Скепьян, Е.Н. Толерантность к физической нагрузке и ее коррекция у детей с бронхиальной астмой / Е.Н. Скепьян, И.В. Василевский // Европейский конгресс по астме: науч. тр. / под ред. Р.И. Сепиашвили, Москва, 9–12 сент. 2001 г. – М., 2001. – Т. 2, № 1. – С. 183.

16. Скепьян, Е.Н. Толерантность к физической нагрузке у детей с бронхиальной астмой / Е.Н. Скепьян, И.В. Василевский // Пульмонология. – 2001. – Прил. 11 Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. материалов, Москва, 9–13 нояб. 2001 г. – М., 2001. – С. 84.

17. Василевский, И.В. Заболеваемость детей и подростков Беларуси болезнями органов дыхания / И.В. Василевский, Л.Н. Ломать, Е.Н. Скепьян // Национальный конгресс по болезням органов дыхания: материалы, Санкт-Петербург 11–15 нояб. 2002 г. – СПб., 2002. – С. 396.

18. Василевский, И.В. Прием монтелукаста и маркеры аллергии у детей с бронхиальной астмой / И.В. Василевский, Е.Н. Скепьян // Национальный конгресс по болезням органов дыхания материалы, Санкт-Петербург 11–15 нояб. 2002 г. – СПб., 2002. – С. 84.

19. Скепьян, Е.Н. Гиперреактивность бронхов и ее коррекция у детей с бронхиальной астмой / Е.Н. Скепьян, И.В. Василевский // Человек и лекарство: тр. IX Рос. нац. конгр., Москва, 8–12 апр. 2002 г. – М., 2002. – С. 418.

20. Скепьян, Е.Н. Динамика маркеров аллергического воспаления у детей с бронхиальной астмой / Е.Н. Скепьян // Человек и лекарство: тр. IX Рос. нац. конгр., Москва, 8–12 апр. 2002 г. – М., 2002. – С. 417–418.

21. Скепьян, Е.Н. Использование монтелукаста у детей, страдающих бронхиальной астмой / Е.Н. Скепьян, И.В. Василевский // Национальный конгресс по болезням органов дыхания: материалы, Санкт-Петербург, 11–15 нояб. 2002 г. – СПб., 2002. – С. 103.

22. Скепьян, Е.Н. Об использовании антагонистов лейкотриеновых рецепторов в базисной терапии бронхиальной астмы у детей / Е.Н. Скепьян // Человек и лекарство: тр. IX Рос. нац. конгр., Москва, 8–12 апр. 2002 г. – М., 2002. – С. 107–108.

23. Скепьян, Е.Н. Соотношение маркеров аллергии и показателей функции внешнего дыхания у детей с бронхиальной астмой на фоне лечения монтелукастом / Е.Н. Скепьян, И.В. Василевский // Национальный конгресс по болезням органов дыхания: материалы, Санкт-Петербург, 11–15 нояб. 2002 г. – СПб., 2002. – С. 103.

24. Скепьян, Е.Н. Аллергологическое тестирование у детей с бронхиальной астмой / Е.Н. Скепьян // Сборник материалов 13 национального конгресса по болезням органов дыхания, Санкт-Петербург, 9–13 нояб. 2003 г. – СПб., 2003. – С. 18.

25. Скепьян, Е.Н. Неспецифическая бронхиальная реактивность у детей с бронхиальной астмой / Е.Н. Скепьян, И.В. Василевский // Сборник материалов 13 национального конгресса по болезням органов дыхания, Санкт-Петербург, 9–13 нояб. 2003 г. – СПб., 2003. – С. 100.

26. Скепьян, Е.Н. Проба на обратимость бронхов у детей с бронхиальной астмой / Е.Н. Скепьян, И.В. Василевский // Сборник материалов 13 национального конгресса по болезням органов дыхания, Санкт-Петербург, 9–13 нояб. 2003 г. – СПб., 2003. – С. 100.

27. Василевский, И.В. Применение монтелукаста у детей с бронхиальной астмой: новый метод лечения / И.В. Василевский, Е.Н. Скепьян // Педиатр. фармакология. – 2006. – Т. 3, № 4. – С. 24–25.

Тезисы докладов

28. Скепьян, Е.Н. Новый класс противовоспалительных препаратов при лечении бронхиальной астмы у детей / Е.Н. Скепьян // Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины – 2000: тез. докл. междунар. науч.-практ. конф. молодых ученых. – Минск, 2000. – С. 332–333.

29. Скепьян, Е.Н. Толерантность к физической нагрузке и ее коррекция у детей с бронхиальной астмой / Е.Н. Скепьян // Рецепт. – 2001. – Прил. – С. 123.

30. Василевский, И.В. Сравнительное изучение влияния монтелукаста на содержание аллергенспецифических (Ig E) антител, эозинофильного катионного белка у детей / И.В. Василевский, Е.Н. Скепьян // Всероссийский конгресс по детской аллергологии: тез. – М., 2003. – С. 29–30.

31. Василевский, И.В. Монтелукаст в лечении бронхиальной астмы у детей / И.В. Василевский, Е.Н. Скепьян // Всероссийский конгресс по детской аллергологии: тез. – М., 2003. – С. 186–187.

Учебно-методическое пособие

32. Скепьян, Е.Н. Пищевая аллергия и вопросы профилактики: учеб.-метод. пособие / Е.Н. Скепьян, Н.А Скепьян. – Минск: БелМАПО, 2006. – 27 с.

РЭЗІЮМЭ

Скеп'ян Алена Мікалаеўна Бранхіяльная гіперрэактыўнасць на фоне фізічнай нагрузкі і яе карэкцыя ў дзяцей з бранхіяльнай астмай

Ключавыя словы: дзеці, бранхіяльная астма, бранхіяльная гіперрэактыўнасць, спадчыннасць, атапія, функцыя знешняга дыхання, небулайзер, антаганісты лейкатрыенавых рэцэптараў, сенсібілізацыя, спецыфічныя іммунаглабуліны E, эзінафільны кэціонны пратэін.

Аб'ект даследавання: дзеці, якія хварэюць на алергічную форму бранхіяльнай астмы.

Мэта даследавання: устанавіць прычыны і асаблівасці развіцця бранхіяльнай гіперрэактыўнасці, на фоне фізічнай нагрузкі ў дзяцей з бранхіяльнай астмай у сапастаўленні з вынікамі комплекснага клініка-функцыянальнага, алергалагічнага даследавання хворых і распрацаваць спосабы яе рацыянальнай карэкцыі.

Метады даследавання: анкеціраванне, клінічнае даследаванне ў дынаміцы, лабараторнае даследаванне, скурныя скарыфікацыйныя пробы, функцыянальныя метады (функцыя знешняга дыхання, пробы з фізічнай нагрузкай, на абарачальнасць бронхаў) радыеалергасарбентны метады.

Атрыманыя вынікі: выяўлены частата, полімарфізм і асаблівасці клінічных праяў бранхіяльнай астмы ў дзяцей з бранхіяльнай гіперрэактыўнасцю. Вывучаны прычынныя фактары і патэнцыяльныя механізмы развіцця гіперрэактыўнасці бранхіяльнага дрэва да фізічнай нагрузкі ў дзяцей з бранхіяльнай астмай.

Праведзены параўнальны аналіз розных рэжымаў базіснай супрацьзапаленчай тэрапіі, іх уплыву на дынаміку паказчыкаў функцыі знешняга дыхання з правядзеннем нагрузачных проб у дзяцей з астмай. Даследаваны асаблівасці спектра сенсібілізацыі ў сапастаўленні з дынамікай бранхіяльнай гіперрэактыўнасці і праведзенай альтэрнатыўнай супрацьзапаленчай тэрапіяй у пацыентаў з бранхіяльнай астмай.

Прапанаваны шляхі аптымізацыі праграмы дыягностыкі, лячэння і рэабілітацыі дзяцей, хворых на бранхіяльную астму з бранхіяльнай гіперрэактыўнасцю на фоне фізічнай нагрузкі.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: вынікі могуць быць выкарастаны ў паліклініках і стацыянарах.

Галіна прымянення: педыятрыя, алергалогія, тэрапія.

РЕЗЮМЕ

Скепьян Елена Николаевна

Бронхиальная гиперреактивность на фоне физической нагрузки и ее коррекция у детей с бронхиальной астмой

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, бронхиальная гиперреактивность, наследственность, атопия, функция внешнего дыхания, небулайзер, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, сенсibilизация, специфические иммуноглобулины E, эозинофильный катионный протеин.

Объект исследования: дети, страдающие аллергической формой бронхиальной астмы.

Цель работы: установить причины и особенности развития бронхиальной гиперреактивности на фоне физической нагрузки у детей с бронхиальной астмой в сопоставлении с результатами комплексного клинико-функционального, аллергологического обследования больных и разработать способы ее рациональной коррекции.

Методы исследования: анкетирование, клиническое обследование в динамике, лабораторное обследование, кожные скарификационные пробы, функциональные методы (функция внешнего дыхания, пробы с физической нагрузкой, на обратимость бронхов) радиааллергосорбентный метод.

Полученные результаты: выявлены частота, полиморфизм и особенности клинических проявлений бронхиальной астмы у детей с бронхиальной гиперреактивностью. Изучены причинные факторы и потенциальные механизмы развития гиперреактивности бронхиального дерева к физической нагрузке у детей с бронхиальной астмой.

Проведен сравнительный анализ различных режимов базисной противовоспалительной терапии, их влияния на динамику показателей функции внешнего дыхания с проведением нагрузочных проб у детей с астмой. Исследованы особенности спектра сенсibilизации в сопоставлении с динамикой бронхиальной гиперреактивности и проводимой альтернативной противовоспалительной терапией у пациентов с бронхиальной астмой.

Предложены пути оптимизации программы диагностики, лечения и реабилитации детей, больных бронхиальной астмой с бронхиальной гиперреактивностью на фоне физической нагрузки.

Рекомендации по использованию: результаты могут быть использованы в поликлиниках и стационарах.

Область применения: педиатрия, аллергология, терапия.

Summary

Skepyan Elena Nykolaevna **Bronchial hypersensitivity of children with bronchial asthma** **after physical test and its correction**

Key words: children, bronchial asthma, hypersensitivity of lungs, hereditary, allotopia, lung function test, nebulizer, leucotrien receptor antagonist, sensibility, specific E immunoglobulin, Eosinophil cation proteins.

The object of the research: are children with atopic bronchial asthma.

The goal of the research: is to establish the reasons and particular qualities of lungs hypersensitivity developments after physical test given to children with bronchial asthma in comparison with the results of complex clinical functional allergological examination of the patients and to develop ways of its rational correction.

The methods of the research: are surveys, clinical examination, general laboratory analyses, skin tests, lung function test and its repetition after physical test, test for lungs reversibility, radioallergosorbents test.

The findings: the frequency, polymorphism, special features of the bronchial lungs hypersensitivity of children with bronchial asthma have been revealed. The causal factors and the potential developing mechanisms of the lungs hypersensitivity of children with bronchial asthma after a physical test have been studied.

The comparative analysis of different regimes of basic antiphlogistic therapy, and its influence on the pulmonary function parameters dynamic after a physical test given to children with asthma have been implemented. The special features of sensibility in comparison with a bronchial hypersensitivity dynamic and an alternative antiphlogistic therapy of patients with bronchial asthma have been studied.

The ways for improving the diagnosis program, treatment and rehabilitation of children suffering from bronchial asthma with bronchial lungs hypersensitivity after a physical test have been suggested.

Recommendations about use: results can be used in polyclinics and hospitals.

Sphere of application: pediatrics, allergology, therapy.

Подписано в печать 08.10.09. Формат 60×84/16. Бумага писчая «КюмЛюкс».
Печать офсетная. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,46. Тираж 60 экз. Заказ 602.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».
ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.
ЛП № 02330/0150484 от 25.02.2009.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.